

Über die künstliche Beeinflussung der Allergie bei Tuberkulose.

Von

L. Karczag.

Mit 2 schematischen Darstellungen, 9 Kurven, 2 Figuren, 4 Temperaturkurven
im Text, 3 Temperaturkurven und 7 Kurventabellen auf Tafel I—VIII

Einleitende Bemerkungen von Prof. A. v. Korányi.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitende Bemerkungen von A. v. Korányi	2
I. Teil. Tierversuche an Meerschweinchen	3
1. Kapitel. Allgemeine Technik und Methodik	3
2. Kapitel. Spezielle Versuche	15
1. Serie. Über den Einfluss der Farbe und Belichtung der Tiere auf die Allergie	15
2. Serie. Über den Einfluss der Ernährung und Inanition auf die Allergie	27
3. Serie. Kasuistische Beiträge über den Einfluss der Gravidität auf die Allergie	34
4. Serie. Über den Einfluss des Benzols auf die Allergie	38
5. Serie. Über die Einwirkung von organotherapeutischen Drüsen- extrakten auf die Allergie	41
6. Serie. Über den Einfluss der akuten Zeotoxikose (experimentelle Tierpellagra) auf die Allergie	44
3. Kapitel. Allgemeine Zusammenfassung	53
II. Teil. Studien an Menschen	56
1. Kapitel. Allgemeine Technik und Methodik	56
2. Kapitel. Spezielle Versuche	71
1. Serie. Über die Einwirkung des Benzols auf die Allergie	71
2. Serie. Über die Einwirkung von Jodkali auf die Allergie	73
3. Serie. Über die Einwirkung von Thyreoidin und Glanduovin auf die Allergie	74

	Seite
4. Serie. Über den Einfluss der Menstruation auf die Allergie . . .	75
5. Serie. Über die Einwirkung der Typhusschutzimpfungen auf die Allergie	76
6. Serie. Über die Einwirkung der Pockenimpfungen auf die Allergie	77
3. Kapitel. Allgemeine Zusammenfassung	78
Anhang I. Pellagra und Tuberkulose	80
Anhang II. Kurventabellen, Fieberkurven	Tafel I—VIII

Einleitende Bemerkungen

von

Prof. A. v. Korányi.

Wie ausserordentlich die Tierversuche und eine mit dem Krankheitsverlauf zusammenhängende spezifische Reaktion die Therapie fördern kann, lehrt der letzte Abschnitt der Syphilisforschung. Die Therapie der Tuberkulose musste bis jetzt fast ganz in der Klinik ausgebaut werden. Wie langsam und unsicher ihre Entwicklung fortschreitet, braucht nicht erst betont werden. Wir kennen wenigstens eine spezifische Reaktion, die deutlich mit dem Verlauf der Tuberkulose zusammenhängt, die Allergie. Nach dem Vorgange R ö m e r s kann sie im Tierversuch quantitativ ausgeführt werden. Allergische Tiere sind gegen nicht zu massive Reinfektion bis zu einem gewissen Grade geschützt. Allergische Menschen erkranken gewöhnlich an chronischer Phthise, nicht allergische sind dagegen der Gefahr der akuten Miliartuberkulose besonders ausgesetzt (Wolff-Eisner, Deycke, Much, Metchnikoff u. a.). Herabsetzung der Allergie nach Masern (Preisich, Pirquet) nach Pneumonie und Typhus (Hamburger) und während der Gravidität (Stern) geht mit einer Steigerung der Disposition und Fortschreiten der Tuberkulose einher. Diese Tatsachen enthalten Andeutungen, welche vielleicht die Annahme rechtfertigen, dass die Heilmittel der Tuberkulose unter den Allergie steigernden zu suchen sind. Würde sich diese Vermutung als richtig erweisen, so würde die Tuberkulose-Allergie im Tierversuch in der experimentellen Vorbereitung therapeutischer Bestrebungen eine ähnliche Rolle spielen, wie die Wassermannsche Reaktion in dem Ausbau der Syphilistherapie.

Zunächst schien es notwendig zu untersuchen, ob überhaupt Mittel gefunden werden können, welche die Tuberkulose-Allergie im Tierversuch gesetzmässig zu beeinflussen imstande sind. Die Untersuchungen, die Karczag im Laboratorium meiner Klinik ausgeführt hat, haben diese Frage im positiven Sinne entschieden. Dann musste zur Prüfung der Richtigkeit der Voraussetzung, dass

die Tuberkuloseheilmittel die Allergie steigern, die Einwirkung bewährter Heilmethoden auf diese festgestellt werden. Es ergab sich, dass reichliche Ernährung und Licht die Allergie steigern, während ungenügende Ernährung und Dunkelheit diese herabsetzen. Soll die Hoffnung berechtigt erscheinen, dass sich Allergieveruche an Tieren als zur vorläufigen Orientierung geeignete Wegweiser der Weiterentwicklung unserer Tuberkulose-therapie bewähren werden, muss der Beweis der Übertragbarkeit von Ergebnissen der Tierversuche auf Menschen erbracht werden. Zu solchen Untersuchungen bot das aus vielen Tausenden Lungenkranken bestehende Material der mir unterstehenden Tuberkulosestationen des Königlichen Invalidenamtes eine ausserordentlich günstige Gelegenheit. Es zeigte sich, dass die Resultate der Versuche zur Beeinflussung der Tuberkulose-Allergie beim Menschen und beim Meerschweinchen genau dieselben sind.

Mit dem Nachweis, dass die planmässige Beeinflussung der Allergie möglich ist, dass unsere bewährtesten Tuberkuloseheilmittel, das Licht und die reichliche Ernährung die Allergie steigern, dass die allergieherabsetzenden Faktoren die Tuberkulose ungünstig beeinflussen, dass schliesslich die Ergebnisse von Tierversuchen auf den an Tuberkulose erkrankten Menschen übertragbar sind, scheint die Möglichkeit der Vereinfachung der Beschleunigung und Verfeinerung der Forschung auf dem Gebiete der Tuberkulose-therapie gegeben. Darüber, ob sich diese Erwartung erfüllen wird, kann nur eine lange Arbeit entscheiden, die im Laboratorium zu beginnen hat und am Krankenbett ihren Abschluss finden wird.

I. Teil.

Tierversuche an Meerschweinchen.

1. Kapitel.

Allgemeine Technik und Methodik.

Die experimentelle Tuberkuloseforschung verfügt über keine Methode, welche uns ermöglicht, ein allgemeines Bild über die Allergie künstlich infizierter Tiere zu verschaffen, sowie im allgemeinen die Allergiesetze zu erforschen und diejenigen Veränderungen der Allergie experimentell zu verfolgen, welche durch natürliche und künstliche Faktoren hervorgerufen werden.

Prof. Baron A. v. Korányi hat mich mit der Ausführung diesbezüglicher Experimente beauftragt. Die Ausführung der Versuche erfolgte nach dem Arbeitsprogramm und den Intentionen Prof. v. Korányis.

Die Auffindung der allgemeinen Methodik wurde erst nach Abschluss einer grossen Zahl von Versuchen und Erfahrungen möglich, nachdem wir diejenigen Faktoren, welche die allgemeine Allergie beeinflussen bzw. modifizieren, erkannten.

Wie erwähnt, besitzt die experimentelle Tuberkuloseforschung keine Methode, welche uns erlauben würde, die Allergie künstlich infizierter Tiere vom Infektionstage ab zu verfolgen.

Die klassische intrakutane Impfungsmethodik Römers eignet sich nur dazu, die Allergieschwankungen einzelner Individuen während der Erkrankung zu registrieren. Leider ist die Methode erst in der dritten Woche der Erkrankung anwendbar, und der Zeitraum der biologischen Inkubation — für das Experiment die wichtigste Zeit — entzieht sich der experimentellen Beobachtung.

Wir haben zum Mittelpunkt unserer speziellen Methodik ebenfalls die intrakutanen Reaktionen gesetzt, und haben ferner versucht, uns über die Reaktionsfähigkeit der Tiere innerhalb der biologischen Inkubation zu informieren, indem wir die anatomischen Veränderungen zu unseren Experimenten herangezogen haben. Die Arbeiten von Grüner und Hamburger hatten uns ermöglicht, den Zeitpunkt der regionären Lymphdrüsenanschwellungen willkürlich in der Weise hervorzurufen, dass dieser ungefähr in der Mitte der biologischen Inkubationsfrist erschien. Es glückte uns in der Tat durch die tägliche Kontrolle der regionären Lymphdrüseninfiltrationen, sowie durch die graphische Aufzeichnung derselben die Richtung und den Grad der Reaktionsveränderungen vom 10. Tage der Infektion bis zum Ablauf der biologischen Inkubation (21. Tag) zu erkennen bzw. zu verfolgen.

Durch die Kombination beider Methoden glückte uns bei der akuten Tuberkulose des Meerschweinchens in einem relativ kurz dauernden Experimente einerseits diejenigen Faktoren kennen zu lernen, welche die Reaktionsfähigkeit und die Allergie modifizieren, andererseits den Grad derselben quantitativ experimentell festzustellen.

Die zusammenfassende Mitteilung der allgemeinen Methodik werden wir später behandeln; zunächst beginnen wir mit der Bekanntgabe unserer speziellen Methodik.

Die Gruppierung und Verpflegung der Versuchstiere.

Die Versuchstiere wurden in der Weise in Gruppen geordnet, dass ihre einzelnen Glieder bezüglich Grösse und Gewicht einander entsprachen. Diese Tiergruppen befanden sich je nach dem Zweck unserer Versuche in dem hellsten Raume unseres Laboratoriums, in gleichmässiger Beleuchtung bzw. in einem Dunkelzimmer. Die im Tageslicht befindlichen Tiere wurden zu je 5—6, in Gitterkäfigen verteilt, während die Dunkeltiere sich sämtlich in einem grossen Glaskäfig befanden. Es schien uns vorteilhaft, bei unseren Lichtversuchen wenig Tiere in einem Käfig unterzubringen, da diese die Gewohnheit haben, unter dem Einfluss der Sonnenstrahlen übereinanderzukriechen, wodurch sich einzelne Tiere der gleichmässigen Bestrahlung entzogen hätten.

Die Versuchstiere wurden täglich zweimal gefüttert, und zwar mit einer, dem speziellen Zweck unserer Experimente entsprechenden Nahrung.

Kulturen, Dosierung, Infektion.

Wir haben unsere Versuche vom Anfang an quantitativ begonnen und weitergeleitet. Wir mussten uns aber vorher bezüglich Infektionsmodus, Virulenz, Menge der Kulturen usw. einige experimentelle Gesichtspunkte klar machen.

Wir hatten die Wahl zwischen der subkutanen, intravenösen und intraperitonealen Infektion. Bezüglich der Virulenz standen uns jüngere und stark virulente Kulturen, sowie ältere und schwächere Kulturen zur Verfügung. Auch hatten wir zwischen humanem und bovinem Typus zu wählen.

Wir bevorzugten bei unseren Versuchen — mit Rücksicht darauf, dass wir die anatomischen Veränderungen auch zu unseren quantitativen Feststellungen heranziehen wollten — die subkutane Infektion.

Bezüglich der zur Infektion benutzten Bakterienmenge mussten wir erwägen, dass bei den Forschungen von Grüner und Hamburger die ersten makroskopisch sichtbaren Veränderungen nach Verabfolgen von grossen Dosen nach 5—7 Tagen auftreten, nach kleineren Dosen nach ca. 3—4 Wochen. So z. B. traten die regionalen Lymphdrüsenanschwellungen nach einer Infektion mit 0,5 mg nach 8 Tagen, mit 0,00001 mg nach 20 Tagen, mit 0,05—0,0005 mg durchschnittlich nach 9—10 Tagen auf. Es schien uns nach Grüner

und Hamburger daher die Hervorrufung einer leichten Tuberkulose am zweckmässigsten, und zwar mit einer Menge von 0,005 mg Tuberkulosebazillen. Leider war aus der Mitteilung obengenannter Autoren nicht zu ersehen, wie lange die Versuchstiere am Leben blieben, ein Umstand, welcher bei unseren Experimenten von ausserordentlicher Wichtigkeit war, da wir ausser den anatomischen Veränderungen auch den zeitlichen Ablauf der Tuberkulosekrankheit unter dem Einfluss verschiedener Faktoren studieren wollten.

Diesbezügliche Angaben fanden wir in Römers Mitteilungen. Seine Tiere starben nach einer schweren Infektion (mit 0,01 mg Kultur) nach 10—18 Wochen, nach einer leichten Infektion blieben sie dagegen auch jahrelang am Leben. Der Zeitraum von 10—18 Wochen schien uns für die Lösung unserer Fragestellungen zweckmässig. Wir berechneten nun nach Grüner und Hamburger als optimale Dosis bezüglich des Erscheinens der regionären Lymphdrüseninfiltrationen 0,005 mg Bazillen, aus Römers Angaben dagegen, die Lebensdauer der Tiere berücksichtigend, eine Dosis von 0,01 mg. Wir haben als Mitteldosis 0,005—0,008 mg Kultur zu unseren subkutanen Injektionen verwendet.

Die Kulturen wurden uns von dem hiesigen königlichen bakteriologischen Institut zur Verfügung gestellt, und wir halten es für unsere Pflicht, an dieser Stelle Herrn Professor A u j e s z k y, sowie dem Herrn Assistenten S c h m i d h o f f e r unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die Bazillensuspension haben wir folgendermassen bereitet: Auf einer analytischen Wage haben wir die berechnete Menge Kultur in Zentigrammen abgewogen, sodann in einer sterilen Porzellanschale während einer halben Stunde mit physiologischer Kochsalzlösung tropfenweise verrieben, bis dann die Emulsion ein Flüssigkeitsvolum von 1—2 ccm betrug.

Diese Suspension wurde noch in der Porzellanschale unter den üblichen Kautelen auf 50 ccm verdünnt, indem wir für die gleichmässige Verteilung der Suspension sorgten. Aus dieser Standardsuspension haben wir nun mit einer Rekordspritze 0,5 ccm aufgezogen und in einer mit eingeschliffenem Glasstöpsel versehenen und Glasperlen enthaltenden Flasche mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung gleichmässig suspendiert. Aus dieser Suspension haben wir nun mit einer neuen Rekordspritze 10 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung nochmals gleichmässig suspendiert und aus dieser Verdünnung 0,5 ccm subkutan eingespritzt.

Wir hatten bei diesen unseren Versuchen die übliche Flüssigkeitsmenge von 0,10 ccm deshalb durch eine grössere, 0,5 ccm,

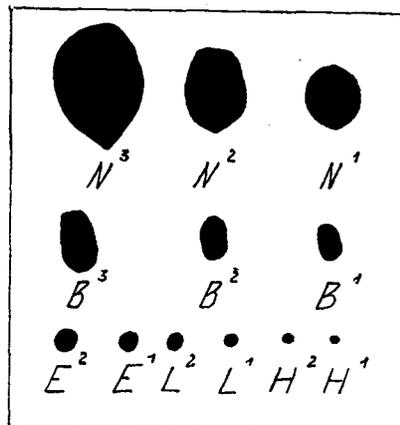
ersetzt, weil wir durch die grössere Verdünnung auch die quantitativen Verhältnisse verfeinern wollten.

Die Injektion würde an der Aussenseite des Oberschenkels ausgeführt, nachdem wir vorerst die Behaarung mit einer Millimetermaschine abgeschoren hatten. Die Flüssigkeit konnte an dieser Stelle mit leichtem Druck eingespritzt werden.

Wir möchten hervorheben, dass sich diese einfache Methodik in unseren Experimenten als vollkommen geeignet erwies, und wir können daher Selters Ansicht nicht teilen, wonach die ältere quantitative Dosierungsmethodik, wozu auch unsere zu rechnen ist, nicht mit der nötigen Genauigkeit arbeitet. Unsere mit grosser Genauigkeit durchgeführten Experimente haben uns davon überzeugt, dass unsere einfache Versuchsmethodik vollständig ausreicht und dass die von Selter empfohlene, äusserst komplizierte Dosierungsmethodik zu umgehen ist.

Die Betastung der Lymphdrüsen und die Veranschaulichung der Resultate im Koordinatensystem.

Die Lymphdrüseninfiltrationen haben wir in der üblichen Weise nach dem Behringschen Schema betastet bzw. bezeichnet. Wie bekannt sind die Lymphdrüseninfiltrationen anfangs gut tastbar und

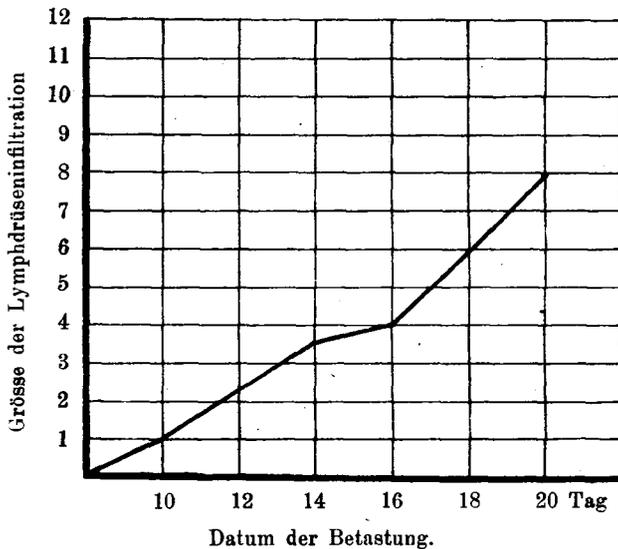


- | | |
|--------------------|---------------------|
| H ¹ = 1 | B ¹ = 7 |
| H ² = 2 | B ² = 8 |
| L ¹ = 3 | B ³ = 9 |
| L ² = 4 | N ¹ = 10 |
| E ¹ = 5 | N ² = 11 |
| E ² = 6 | N ³ = 12 |

Schema a. (Vergrösserung.)

beweglich, später aber infolge Proliferation der entzündlichen Bindegewebe fixiert, miteinander verklebt, so dass eine genaue Unterscheidung derselben nicht gut möglich wird.

Damit wir uns von der Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit der Lymphdrüsen ein Bild verschaffen können, haben wir die einzelnen Lymphdrüsengrößen — wie im nächsten Schema ersichtlich — auch mit Nummern versehen.



Schema b.

Die Zahlen, welche somit den Lymphdrüsengrößen entsprechen, haben wir dann auf die Ordinate des Koordinatensystems aufgetragen, den Tag der Palpation dagegen auf die Abszisse.

Wir erhielten somit eine Kurve, welche uns nicht nur die Grösse, sondern auch die Wachstumsgeschwindigkeit der Lymphdrüsen in anschaulicher Weise zurückgab. Aus den Einzelkurven wurden sodann die Mittelkurven konstruiert. Diese Mittelkurven haben im Text unserer Abhandlung einen Platz gefunden, die Einzelkurven befinden sich separat im Anhang II in den Kurventabellen zusammengestellt.

Technik der Tuberkulinimpfung, Messung und Beurteilung der Reaktionen usw.

Die Tuberkulinimpfungen haben wir nach Römer ausgeführt. Die erste Impfungsserie wurde am 20. Tage nach der Infektion

vorgenommen, da bekanntlich (Römer, Selter) die biologische Inkubation frühestens am 18. Tage nach der Infektion abläuft und somit die intrakutane Tuberkulinreaktion am 20.—21. Tage der Erkrankung mit sicher positivem Ergebnis durchzuführen ist. Die weiteren intrakutanen Impfungen haben wir zweiwöchentlich vorgenommen. Die Tiere wurden vorher abwechselnd auf der rechten bzw. linken Seite in einer Fläche von etwa einer Streichholzschachtel rasiert. Die chemische Depilierung der Haut unmittelbar vor der Impfung schien uns bei unseren Massenversuchen unausführbar. Wir hatten daher die Rasierung der Haare vorgezogen, welche von Gröner und Hamburger empfohlen wurde. Auch diese haben wir einen Abend vorher vorgenommen, da wir beobachteten, dass die Haut der Tiere unmittelbar nach der Rasierung sehr empfindlich ist, und wir es vorzogen, die Tuberkulinreaktionen auf einer irritationsfreien Haut durchzuführen. Die Tuberkulinverdünnungen wurden mittelst einer mit feiner Platinnadel armierten Pravazspritze in die oberste Schicht der Haut eingeführt, nachdem vorher die Haut der Tiere mit wenig Äther und Watte gesäubert wurde. (Meine Erfahrungen aus etwa 3000 Einzelimpfungen an Menschen und Tieren überzeugten mich davon, dass der Erfolg der Reaktion durch die Deviation der Nadel in die tiefere intradermale Schichte nicht wesentlich beeinflusst wird.) Folgende Tuberkulinverdünnungen erwiesen sich für unsere Zwecke geeignet: 0,02 ccm A.T., 0,002 ccm A.T., 0,0002 ccm A.T. und 0,00002 A.T. — Die Revision der Tiere erfolgte nach 24, 48, 72 und 96 Stunden.

Wir wollen denjenigen Teil der Römerschen Arbeit, welche sich auf die Charakteristik bzw. Beurteilung der Intrakutanreaktionen bezieht, wörtlich zitieren, da wir die Intrakutanreaktion als den wesentlichsten Teil unserer speziellen Methodik erachten.

„Künstlich noch nicht mit Tuberkulosevirus infizierte Meerschweine, die mit grosser Sicherheit auch als tuberkulosefrei betrachtet werden können (die spontane Meerschweintuberkulose ist ja ein seltenes Ereignis und ausserdem klinisch meist leicht erkennbar), zeigen auf intrakutane Injektion von 0,02 ccm Tuberkulin nach 24 Stunden in einzelnen Fällen eine geringe Rötung und Schwellung an der injizierten Hautstelle. Diese lokale Reizung lässt sich aber nach 48 Stunden niemals mehr nachweisen. Es handelt sich also um eine flüchtige rein traumatische Reaktion. Für die Beurteilung des Erfolges der Intrakutanprüfungen ergibt sich daraus gleichzeitig die Schlussfolgerung, den Reaktionen, die nach 24 Stunden beobachtet werden, noch keine entscheidende Bedeutung beizulegen. Wir selbst treffen daher die Entscheidung über den Erfolg der

Intrakutanprüfung frühestens nach 48 Stunden. Wir fügen übrigens hinzu, dass die nach 24 Stunden bei gesunden Tieren eintretende traumatische Reaktion sich in der Regel von der bei tuberkulösen Tieren zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Reaktion deutlich unterscheiden lässt. Wir pflegen bei Vornahme von diagnostischen Intrakutanprüfungen stets mindestens ein gesundes normales Meerschweinchen mitzujizieren und möchten zu allen Nachprüfungen diesen Kontrollversuch namentlich dann empfehlen, wenn noch nicht genügende Erfahrungen über die Deutung der Reaktionsformen gewonnen sind.

Bei tuberkulösen Meerschweinen — spontan tuberkulösen oder künstlich infizierten — kommt es zu einer Reaktion, die sich von der traumatischen Reaktion leicht unterscheiden lässt, vorausgesetzt, dass ein genügender Zwischenraum zwischen dem Zeitpunkt der Infektion und dem Zeitpunkt der Prüfung liegt. Dieses Inkubationsstadium bis zum Auftreten der intrakutanen Tuberkulinempfindlichkeit schwankt je nach Qualität und Quantität der Infektion innerhalb weiter Grenzen.

Bei gegen Tuberkulin hochempfindlichen Tieren kommt es nun nach Injektion von 0,02 ccm Tuberkulin zu einer höchst charakteristischen Reaktion. In der Regel ist dieselbe schon nach 18 bis 24 Stunden deutlich und besteht in einer zweimarkstückgrossen Schwellung, über die die Haut meist stark verfärbt ist. Diese Verfärbung zeigt sich in Form einer kleinen zentralen Rötung, umgeben von einer porzellanweissen ringförmigen Zone, die ihrerseits wieder von einem geröteten Hof umgeben ist. Wir hätten also hier das Bild einer Quaddel, wie sie ähnlich bei Insektenstichen beobachtet wird, nur dass sie im Zentrum noch eine dunkel verfärbte Stelle aufweist. Moussu und Mantoux haben diese Form der Reaktion ganz treffend mit einer Kokarde verglichen. Die zentrale Verfärbung kann in anderen Fällen noch viel intensiver sein und in einem linsen- bis dreimarkstückgrossen Blutextravasat bestehen. Nach 48 Stunden macht sich dann eine beginnende Verfärbung des Blutextravasates im Sinne einer mehr grünlichen Farbe bemerkbar und im Laufe der folgenden Tage machen diese intensivsten Formen mit starkem Blutextravasat die üblichen Verfärbungen eines intrakutanen Blutergusses durch. Diese intensivste Reaktion kennzeichnen wir in unseren Protokollen mit +++.

Nach 4 mal 24 Stunden macht sich eine beginnende Nekrose der oberflächlichen Hautpartien der reagierenden Stelle bemerkbar, welche bisweilen den Umfang des ganzen Blutextravasates betreffen kann. Nach verschieden langer Zeit erfolgt dann die Abstossung

dieses oberflächlichen Hautsequesters und es bleibt eine mehr oder weniger lange Zeit noch erkennbare Narbe zurück. Noch nach 14 Tagen kann man in der Regel eine solche stattgehabte typische Reaktion erkennen. Diese typische Reaktionsform mit starker Verfärbung der reagierenden Stelle ist besonders leicht bei Tieren mit heller Haut, insbesondere weisshaarigen Tieren und Albinos, zu erkennen, bei dunkelhaarigen (braunen und schwarzen) Meerschweinen entgeht der intrakutane Bluterguss leicht der Beobachtung; die nachfolgende Nekrose zeigt aber seine vorhanden gewesene Existenz nachträglich noch an. Ausserdem ist bei solchen Tieren die nach 24 und 48 Stunden vorhandene Schwellung ebenfalls unverkennbar.

Weiter beobachten wir eine ganz charakteristische und auch nicht im entferntesten einer rein traumatischen Reaktion gleichende Lokalreaktion, die, im Gegensatz zu der beschriebenen ersten Form der typischen Reaktion, in der Regel aber erst nach 48 Stunden deutlich ist. Sie besteht ebenfalls in einer bis zweimarkstückgrossen Quaddel, bei der aber die durch den zentralen Bluterguss bedingte Verfärbung fehlt. Auch diese Reaktionsform führt nach 4—5 Tagen zu einer gewissen, aber meist begrenzten geringen Nekrose. Wir bezeichnen diese Reaktionsform als zweite Form der typischen Reaktion und kennzeichnen sie in unseren Protokollen mit ++.

Neben diesen hochempfindlichen Tieren finden sich nun solche Meerschweine, deren Reaktionen nicht den Grad der typischen Reaktionen erreichen, andererseits aber durch die lange Dauer der Reaktion sich von der flüchtigen rein traumatischen Reaktion gesunder Tiere unterscheiden. Wir beobachten bei diesen Tieren eine auch noch nach 48 Stunden (im Gegensatz zu der rein traumatischen) bestehende Reaktion. Sie ist charakterisiert durch eine Schwellung mehr zirkumskripten Art mit deutlicher, oft recht erheblicher Rötung, aber ohne die für die typische Reaktion charakteristische Quaddelbildung. Im weiteren Verlauf der Beobachtung bildet sich dann bei solchen Tieren an der Injektionsstelle ein zirkumskriptes Knötchen von Linsen- bis Erbsengrösse aus, welches gelegentlich bis zu 10 Tagen bestehen kann, um dann allmählich ohne Auftreten einer Hautnekrose zu verschwinden. Wir betrachten auch diese Reaktion als positive Reaktion, nennen sie aber typische Reaktionsform und kennzeichnen sie in unseren Protokollen mit einem +.

Wir haben die Stärke der Tuberkulinempfindlichkeit nicht nur nach der Qualität der Reaktion zu beurteilen, sondern genau quantitativ zu messen, indem wir diejenige Minimaldosis von intrakutan injiziertem Tuberkulin feststellten, welche eben noch eine charakteristische Reaktion auszulösen vermochte. Wir wollten gleich vor-

wegnehmen, dass wir bisher noch niemals auf die Dosis von 0,0000002 ccm Tuberkulinreaktionen bei tuberkulösen Meerschweinen erhalten haben. Die empfindlichsten unserer Tiere begannen erst zu reagieren bei 0,000002; Dosen zwischen 0,0000002 und 0,000002 wurden allerdings nicht geprüft. Wir haben uns überhaupt darauf beschränkt, solche quantitative Bestimmungen nur mit um das zehnfach fallenden bzw. steigenden Dosen auszuführen, d. h. mit 0,0000002, 0,000002, 0,00002, 0,0002, 0,002 und 0,02. Wir bezeichnen den Empfindlichkeitsgrad solcher Meerschweine, die nur auf 0,02 ccm reagieren, als Empfindlichkeit I, die auf 0,002 als Empfindlichkeit II, die auf 0,0002 als Empfindlichkeit III usw.

Wir erinnern zunächst noch einmal an die von uns benutzte Kennzeichnung der verschiedenen Qualitäten der intrakutanen Tuberkulinreaktion:

- +++ typische Quaddelbildung verbunden mit Blutextravasat,
- ++ Quaddelbildung ohne Blutextravasat,
- + Schwellung und Rötung mit Knötchenbildung ohne Quaddel.

Innerhalb dieser verschiedenen Qualitäten bestehen aber natürlich noch erhebliche Differenzen in der Intensität der Reaktion. Da auch diese Differenzen in der Intensität der Reaktion für die Beurteilung gelegentlich von Wichtigkeit werden können, haben wir ebenfalls eine kurze Kennzeichnung derselben eingeführt. Wir kennzeichnen durch ein vor und hinter jene qualitative Kennzeichnung gesetztes ! (!+!, !++!, !+++!) die intensivste Form der Reaktion innerhalb des jeweiligen Reaktionstypus, mit einem ! hinter der Kennzeichnung (+!, ++!, +++!) eine mässig intensive und endlich mit den einfachen Bezeichnungen +, ++, +++ die schwächste Form innerhalb des jeweiligen Reaktionstypus.“

Protokolle, Nomenklatur.

Das Gewicht der Tiere wurde 4—7 täglich kontrolliert. Die makroskopischen Veränderungen wurden täglich beobachtet und notiert. Wir haben davon abgesehen die Temperatur der Tiere wegen der grossen Zahl derselben zu messen, und wir wurden auch durch Selters Beobachtungen davon überzeugt, dass Unruhe, Herumlaufen usw. der Tiere vor und während der Temperaturmessung von wesentlichem Einfluss sind und eine Erhöhung der Temperatur bewirken.

Die Lebensdauer der Tiere rechneten wir vom Tage der Infektion bis zum Tode derselben. Bezüglich der Nomenklatur haben

wir die üblichen Bezeichnungen beibehalten, und ebenso die Grössenbezeichnung der Lymphdrüseninfiltrationen nach Behring.

Wie erwähnt, haben wir wegen der kurvenmässigen Darstellung der Lymphdrüsengrössen die einzelnen Grössen des Behring'schen Schema mit Nummern versehen.

Die Lymphdrüsengrössen, welche zwischen zwei Bezeichnungen fielen, wurden ebenfalls auf die bekannte Weise notiert: z. B. H₁, H₂; L₁, L₂; E₁, E₂ usw.

Allgemeine Methodik zum Studium der Allergie bei Tuberkulose im Tierversuch.

Die Methode ist eine Kombination der experimentellen Verfolgung der anatomischen und biologischen Veränderungen. Das Hauptprinzip der Methode ist die quantitative gleichzeitige Durchführung des Experimentes an einer grösseren Tiergruppe. Die einzelnen Gruppen enthalten mindestens fünf, am zweckmässigsten 10—12 Tiere mit den einzurechnenden Kontrollen. Da die Reaktionsfähigen der weissen Tiere eine andere ist, wie die der farbigen, so ist es nötig, dass wir mit gleichfarbigen Tieren arbeiten. Am zweckmässigsten verwenden wir zu unseren Experimenten albinotische oder nur in geringem Grade partiell pigmentierte Tiere.

Mit Rücksicht darauf, dass ältere und grössere Versuchstiere eine höhere Mortalität aufweisen, wie kleinere und jüngere, und dass ferner gravide Tiere nach der Geburt schnell zugrunde gehen, ist es nötig, dass wir Meerschweinchen von einem durchschnittlichen Alter von 2—3 Monaten zu unseren Versuchen verwenden, die ferner ein Gewicht von 170—300 g besitzen.

Die Tiere sind in dem Stalle einer gleichmässigen Beleuchtung auszusetzen, da die Intensität der Beleuchtung die Allergie der Tiere modifiziert bzw. beeinflusst. Zur Infektion verwenden wir vorteilhaft frische virulente 4—6 Wochen alte Kulturen eines humanen Stammes, da diese ganz besonders geeignete anatomische und biologische Veränderungen hervorrufen, im Gegensatz zu älteren und schwachvirulenten, sowie bovinen Kulturen. Die Menge der Bakterien wählen wir zweckmässig auf die Art, dass die anatomische Inkubation der inguinalen Lymphdrüsen in der Mitte der biologischen abläuft, wodurch wir die lokalen Reaktionsveränderungen frühzeitig messen und verfolgen können. Am zweckmässigsten verwenden wir 0,005—0,008 mg Kultur zur subkutanen Infektion.

Die Registrierung der inguinalen Drüsenveränderungen eignen sich par excellence zur Verfolgung der Reaktionsfähigkeit

der Tiere, da die Erkrankung derselben eine regelmässige, die Inkubation eine pünktliche ist, wogegen andere Lymphdrüsen anatomisch in unregelmässigen und weiten Zeitabständen tastbar werden. Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, dass die lokalen pathologisch-anatomischen Veränderungen der inguinalen Lymphdrüsen in den ersten Entwicklungsstadien der Erkrankung auf die allgemeine Allergie des Organismus einen Schluss zu ziehen erlauben, da aus unseren Versuchen hervorging, dass die anatomischen Veränderungen mit den biologischen Intrakutanreaktionen, welche uns später über die Tuberkulose-Allergie orientieren, der Richtung nach analog verlaufen.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Primäraffekte ist wegen des unregelmässigen Verhaltens nicht als Massstab der Reaktionsfähigkeit zu verwenden.

Die Intrakutanimpfungen werden nach Römer ausgeführt. Es genügt die Verwendung des Tuberkulins in vier Konzentrationen (0,02, 0,002, 0,0002, 0,00002 ccm A.T.). Die Tiere erleben 4—8 Tuberkulininjektionen, falls wir diese zweiwöchentlich wiederholen.

Unsere Methodik möchten wir in folgendem kurz zusammenfassen:

Wir verwenden gleichfarbige, am besten albinotische oder nur in geringem Grade partiell pigmentierte Meerschweinchen in einem Alter von 2—3 Monaten und einem Gewicht von 170—350 g. Gravide Tiere sind zu den Versuchen nicht geeignet. Die ausgewählten Tiere, welche zweckmässig in Gruppen geordnet sind, welche auch bezüglich des Körpergewichtes einander entsprechen, werden mit einer 4—6 Wochen alten frisch virulenten Kultur vom Typushum. in einer Menge von 0,005—0,008 mg in 0,5 ccm Suspension gleichzeitig subkutan infiziert. Die Tiere werden in einem gleichmässig beleuchteten Raume gehalten und gleichmässig gefüttert. — Die anatomischen Veränderungen an der Impfstelle werden mit dem Ablauf der anatomischen Inkubation bzw. vom 10. Tage der biologischen Inkubation durch die Kontrolle der inguinalen Lymphdrüseninfiltrationen und die Allergie nach dem Ablauf der biologischen Inkubation durch intrakutane Impfungen, welche nach Römer (mit einer Tuberkulinmenge von 0,02, 0,002, 0,0002 und 0,00002 ccm) vorzunehmen sind, verfolgt.

2. Kapitel.

Spezielle Versuche.

1. Serie.

Über den Einfluss der Farbe und Belichtung der Versuchstiere auf die Allergie.

Die Versuchstiere wurden in zwei grosse Gruppen geteilt; jede enthielt 17 Tiere mit 10 weissen und 7 stark pigmentierten (roten, schwarzen und braunen) Exemplaren.

Wir bemerken, dass sich in jeder weissen bzw. farbigen Gruppe ein altes (ungefähr 2—3 Jahre alt) Meerschweinchen befand, die übrigen hingegen ein Lebensalter von etwa 2—4 Monaten aufwiesen.

Eine Gruppe wurde am Tageslicht gehalten, die andere im Dunkeln.

Die Lichttiere (Gruppe C Nr. 1—17) hatten folgende Körpergewichte: 600, 240, 295, 238, 222, 242, 226, 190, 180, 163, 624, 253, 287, 208, 187, 172, 154 g.

Die Dunkeltiere (Gruppe D Nr. 1—17) hatten folgende Körpergewichte: 655, 204, 263, 238, 220, 238, 224, 190, 182, 175, 720, 258, 300, 185, 202, 185, 135 g.

Jene bekamen schon vom Monate Juni 1916 ab die Strahlen der Frühsonne, welche sodann bis Vormittag 11 Uhr auf die Käfige schien; die Tiere wurden also während dieser Zeit dem direkten Einfluss des Sonnenlichtes ausgesetzt. In der übrigen Zeit bekamen die Tiere ein gleichmässig diffuses Tageslicht. Die Tiere wurden täglich zweimal mit Hafer, Gras und Grünzeug gefüttert.

Der zur Infektion benutzte Bakterienstamm hatte die Bezeichnung TBC. HUM. 25 1916 VI/1 und war 4 Wochen alt, als er zur Verwendung kam. Die Suspension wurde aus 0,08 g Kultur bereitet und die Tiere erhielten einzeln 0,008 mg Bazillen subkutan in einem Flüssigkeitsvolum von 0,5 ccm. Die infizierten Tiere zeigten weder am Tage der Infektion, noch später irgend ein auffallendes Verhalten. In der dritten bis vierten Krankheitswoche schienen sie den Appetit zu verlieren, erlangten ihn aber bald wieder zurück.

Nachdem das Bild der experimentellen Tuberkulose der Meerschweinchen eingehend bekannt ist, möchten wir davon absehen, unsere Beobachtungen, welche wir an unseren tuberkulösen Tieren diesbezüglich gemacht haben, mitzuteilen.

Die Inkubation der Tuberkulose.

Wir haben im folgenden den Zeitpunkt des Auftretens der inguinalen Lymphdrüseninfiltrationen sowie der Primäraffekte zusammengestellt.

Die inguinalen Lymphdrüsen erscheinen bei den Lichttieren Nr. 1—17 nach 11, 10, 10, 12, 10, 10, 10, 10, 10, 11, 10, 11, 10, 10, 10, 10, 11 Tagen.

Die Primäraffekte erscheinen bei den Lichttieren Nr. 1—17 nach 12, 4, 10, 10, 17, 10, 16, 25, 16, 11, 11, 10, 11, 10, 28, —, 10 Tagen.

Die inguinalen Lymphdrüsen erscheinen bei den Dunkeltieren Nr. 1—17 nach 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 11, 11, 10, 10, 10, 10, 10, 10 Tagen.

Die Primäraffekte erscheinen bei den Dunkeltieren Nr. 1—17 nach —, 12, —, —, 10, 22, 17, 22, 17, 22, 11, 22, —, 22, —, —, — Tagen.

Wie aus den Daten ersichtlich ist, haben wir als quantitatives Zeichen der anatomischen Inkubation der Tuberkulose nur die Lymphdrüseninfiltrationen verwerten können. Das Erscheinen der Lymphome haben wir nach der Berechnung von Grüner und Hamburger ca. an dem 10. Tage erwartet, und wie aus der Zusammenstellung ersichtlich, erschienen diese am erwarteten Tage tatsächlich wie auf einem Schlage. Genaue Beobachtungen zeigten jedoch, dass die inguinale Lymphdrüse (fast immer) als erste erkrankte.

Das Erscheinen der Primäraffekte lieferte uns keinen Anhaltspunkt für die quantitative Beurteilung der Reaktionsverhältnisse. Die Primäraffekte erschienen nicht in der erwarteten Weise und im erwarteten Zeitpunkt, sondern in weiten Zeitabständen, wie dies aus obenstehender Zusammenstellung ersichtlich ist. Die Frage, ob dieses Verhalten der Primäraffekte im Gegensatz zu den Grüner und Hamburger'schen Beobachtungen mit der Virulenz unseres Stammes oder aber mit der grösseren Menge der injizierten Flüssigkeit zusammenhing, welche letztere eine gleichmässigerer Verteilung der Kulturen auf eine grössere subkutane Fläche ermöglicht, ist noch unbeantwortet.

Die zeitliche Inkubation der peripheren Infiltrationen zeigte in bezug auf die Farbe und Beleuchtung der Tiere keine Unterschiede.

Die Reihenfolge der Lymphdrüseninfiltrationen.

Wir haben bereits erwähnt, dass die inguinalen Lymphdrüsen stets früher erkrankten als die poplitealen. Die inguinalen Lymphome erschienen bei sämtlichen infizierten Tieren zu gleicher Zeit, indem die poplitealen dagegen die anatomisch nachweisbaren Veränderungen in unregelmässigen Zeitabständen aufwiesen. Diese Verhältnisse sind aus folgender Zusammenstellung ersichtlich.

Die inguinalen Lymphdrüsen traten bei den Lichttieren Nr. 1—17 nach 10, 10, 10, 12, 11, 10, 10, 10, 11, 11, 10, 12, 10, 10, 10, 10, 11 Tagen auf.

Die poplitealen Lymphdrüsen traten bei den Lichttieren Nr. 1—17 nach 11, 13, 22, 13, 15, 17, 13, 13, 13, 15, 24, 22, 12, 13, 17, 17, 12 Tagen auf.

Die inguinalen Lymphdrüsen traten bei den Dunkeltieren Nr. 1—17 nach 10, 10, 10, 10, 10, 11, 11, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 11 Tagen auf.

Die poplitealen Lymphdrüsen traten bei den Dunkeltieren Nr. 1—17 nach 88, 19, 22, 17, 13, 22, 13, 15, 13, 19, 22, —, 15, 12, 15, 13, 17 Tagen auf.

Es ist sonderbar, dass in den Versuchen von Grüner und Hamburger die Erkrankung der regionären Lymphdrüsen meistens in umgekehrter Reihenfolge auftrat. Bei unseren Versuchen haben wir bezüglich der Reihenfolge der Lymphdrüseninfiltrationen im Zusammenhange mit der Farbe und Belichtung der Tiere keine Unterschiede verzeichnen können.

Die Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit der Lymphdrüsenanschwellungen. Die Veränderungen haben wir besonders genau an den inguinalen Lymphdrüsen studiert. Die genauesten Beobachtungen haben wir in den ersten 3—4 Wochen nach der Infektion ausführen können. Die Lymphdrüsen waren nämlich in dieser Zeit noch gut isoliert, später aber entstanden Verwachsungen mit der Haut, mit den intermuskulären Faszien usw., bald verklebten mehrere miteinander, es entstanden Abszesse und Geschwüre, so dass die Betastung nicht exakt durchzuführen war. Nach Eröffnung der Abszesse haben wir die Kontrolle der Lymphdrüsen an unseren Kurven nicht verzeichnet. Somit zeigen unsere Kurven die Veränderungen, welche wir an den Lymphdrüsen in den ersten 25 Tagen der Erkrankung gemacht haben.

Der Einfluss der Farbe der Tiere. Wir haben uns über den Einfluss der Farbe der Tiere auf die Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit der Lymphdrüsenanschwellungen durch den Vergleich der 7 weissen ($C_1—C_7$ und $D_1—D_7$ und 7 farbigen ($C_{11}—C_{17}$ und $D_{11}—D_{17}$) Exemplare orientiert. Die Kurventabelle Nr. I veranschaulicht uns die einzelnen Beobachtungen, während die Mittelwerte der Kurventabellen in der Mittelkurve zusammengefasst sind.

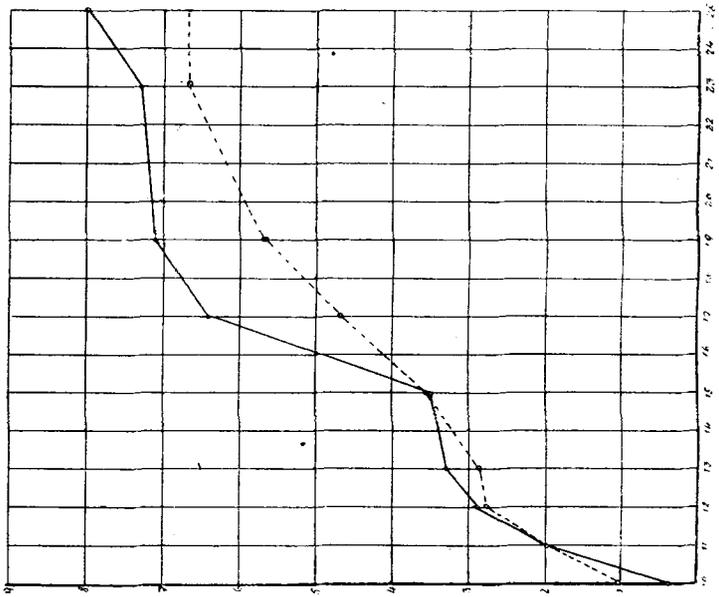
Wie aus den entsprechenden Kurven ersichtlich ist, reagierten die weissen Tiere im Lichte stets mit grösseren Lymphdrüsenanschwellungen auf die Infektion als die farbigen. Im Dunkeln dagegen zeigten sich diese Unterschiede nur bis zum 17. Tage scharf ausgeprägt, später kreuzten sich die Kurven, so dass aus diesen Beobachtungen ein konsequentes Verhalten der weissen Tiere gegenüber den farbigen nicht mehr hervorging.

Inwiefern die Einwirkung der Licht- bzw. Sonnenstrahlen das Wachstum der peripheren Lymphdrüsen beeinflusste, darüber gab uns ein Vergleich der Licht- und Dunkeltiere (mit je 10 weissen und 7 farbigen Mitgliedern) den Aufschluss.

Wie aus der Mittelkurve und aus der zugehörigen Kurventabelle Nr. II ersichtlich ist, hat sich der Einfluss der Belichtung erst vom 17. Tage der Erkrankung bemerkbar gemacht, indem die

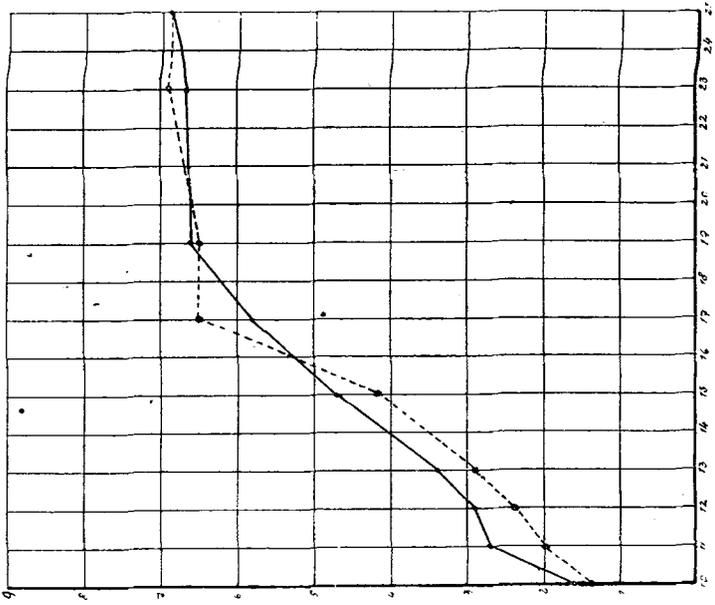
Einfluss der Farbe der Tiere.

Kurve 1.



Lichttiere. weiss, — farbig

Kurve 2.



Dunkeltiere. weiss —, farbig

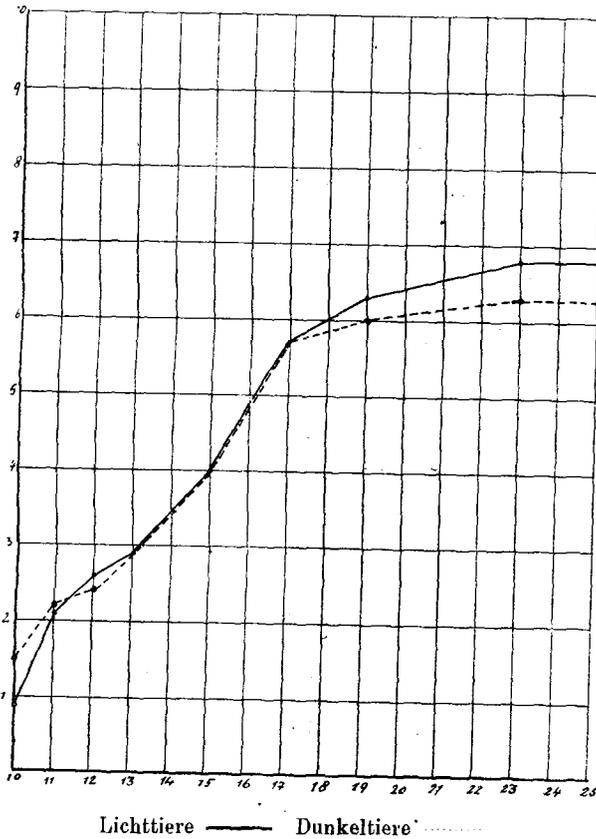
Lichttiere mit einer etwas grösseren Infiltration auf die Infektion reagierten als die Dunkeltiere.

Endlich haben wir noch die Beziehungen der inguinalen Lymphdrüenschwellungen zum Körpergewicht der Tiere einer Prüfung unterworfen.

Der Vergleich unserer diesbezüglichen Daten ergab, dass die Lymphdrüseninfiltrationen bzw. die regelmässig bestehenden Unter-

Einfluss der Belichtung.

Kurve 3.



schiede der Lymphdrüsen zugunsten der weissen, gegenüber den farbigen Meerschweinchen, vom Gewicht der Tiere unabhängig waren, da ja sämtliche Tiergruppen trotz der Verschiedenheit der Lymphdrüseninfiltrationen eine konstante Gewichtszunahme zeigten.

Das Körpergewicht der weissen Lichttiere	
C ₁ —C ₇ betrug vor dem Versuch . . .	600, 240, 235, 228, 222, 242, 226 g.
Das Körpergewicht der weissen Lichttiere	
C ₁ —C ₇ betrug nach 25 Tagen	570, 335, 325, 380, 377, 345, 305 g.
Das Körpergewicht der farbigen Lichttiere	
C ₁₁ —17 betrug vor dem Versuch . . .	624, 253, 287, 208, 187, 185, 154 g.
Das Körpergewicht der farbigen Lichttiere	
C ₁₁ —17 betrug nach 25 Tagen	665, 392, 392, 369, 255, 271, 214 g.
Das Körpergewicht der weissen Dunkeltiere	
D ₁ —D ₇ betrug vor dem Versuch . . .	655, 204, 203, 228, 220, 238, 229 g.
Das Körpergewicht der weissen Dunkeltiere	
D ₁ —D ₇ betrug nach 25 Tagen	512, 328, 325, 285, 285, 292, 264 g.
Das Körpergewicht der farbigen Dunkeltiere	
D ₁₁ —D ₁₇ betrug vor dem Versuch . .	720, 258, 300, 185, 203, 185, 145 g.
Das Körpergewicht der farbigen Dunkeltiere	
D ₁₁ —D ₁₇ betrug nach 25 Tagen . . .	629, 324, 382, 254, 265, 241, 198 g.

Die Tuberkulinreaktion und die Allergie.

Der Einfluss der Farbe der Tiere. Römer hatte bei der Ausführung seiner intrakutanen Reaktionen öfters die Beobachtung gemacht, dass die weissen Meerschweinchen auf intrakutane Tuberkulininjektionen anders reagieren als die braunen oder schwarzen. Römer hatte seine Beobachtungen (in Brauers Beiträgen, Bd. 12, S. 192) im Jahre 1909 wie folgt mitgeteilt:

„Auch hier zeigte sich nun wieder ein bemerkenswerter Unterschied der Albinos und der Nichtalbinos, denn erstens war bei den fünf Albinos die Reaktion bereits nach 24 Stunden deutlich und sodann bestand sie hauptsächlich aus intensiver Rötung, sowie einem Blutextravasat, das bereits nach 24 Stunden deutlich war, um in den folgenden Tagen die allmähliche Verfärbung eines intrakutanen Blutergusses durchzumachen. Unter den Nichtalbinos war nun bei einem Tier bereits nach 24 Stunden eine deutliche Schwellung an der Injektionsstelle vorhanden und bei diesem Tier war bemerkenswerterweise die Injektion an einer nicht pigmentierten weisshaarigen Hautstelle gemacht worden. Die übrigen fünf dunkelhaarigen Tiere reagierten erst nach 48 Stunden und in der Hauptsache mit Schwellungen, die aber auch sehr deutlich und zum Teil sehr stark waren. Dieser frappierende Unterschied in der Schnelligkeit und Art der Reaktion bei Individuen derselben Rasse, je nachdem sie Albinos sind oder nicht, scheint mir bemerkenswert.“

Sodann in einer späteren Mitteilung (Brauers Beiträge, Bd. 14, Seite 19): „Diese typische Reaktionsform (+ + +) mit starker Verfärbung der reagierenden Stelle ist besonders leicht bei Tieren mit heller Haut, insbesondere bei weisshaarigen Tieren und Albinos,

zu erkennen, bei dunkelhaarigen (braunen und schwarzen) Meer-schweinchen entgeht der intrakutane Bluterguss leicht der Beobach-tung.“ Diese Beobachtungen wurden von Römer nicht zum Gegen-stand weiterer systematischer Untersuchungen gemacht, wir jedoch haben diese zum Studium der quantitativen Allergieverhältnisse unserer Tiere heranziehen müssen, da wir demnach in der Pigmen-tation der Tiere einen Faktor erblicken müssten, welcher mit den allergischen Verhältnissen derselben in gewissen Beziehungen steht. Das leitende Prinzip unserer Versuchsmethodik bestand ja im wesent-lichen darin, alle diejenigen Einflüsse, welche von Natur aus auf die Allergie modifizierend einwirken, zu erkennen und zu eliminieren, um dadurch den Einfluss künstlich hervorgerufener Veränderungen einwandfrei verfolgen und beurteilen zu können. Wir haben also in unserem nächsten Experimente die Allergie im Zusammenhange mit der Pigmentierung der Tiere studiert, und zu unseren Versuchen nicht nur die gleichmässig pigmentierten braunen und schwarzen Tiere verwendet, sondern auch die partiell pigmentierten Exemplare. Wir wurden aber auch durch praktische Gesichtspunkte dazu ver-anlasst, uns in der Auswahl der farbigen Versuchstiere eine etwas grössere Freiheit zu erlauben, da ja die gleichmässig pigmentierten Tiere im allgemeinen schwer zu verschaffen sind und weil sie uns besonders jetzt in den Kriegszeiten infolge der fast unüberwindlichen Schwierigkeiten der Tierzucht nur in beschränkter Anzahl zur Ver-fügung standen.

Wir haben aus unseren diesbezüglichen Experimenten feststellen können, dass die weissen Tiere bei der ersten Tuberkulinimpfung sowohl bezüglich der Intensität wie des Empfindlichkeitsgrades der Reaktionen eine stärkere Reaktionsfähigkeit besaßen als die farbigen Tiere.

Die weissen Lichttiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 6 mal,
 " " " " " " " III 1 "
 " " " " " " " II 0 "
 Die farbigen Lichttiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 0 "
 " " " " " " " III 5 " (2?)
 " " " " " " " II 2 "

Bei der ersten Tuberkulinimpfung gaben die Lichttiere folgende Reaktionen:

Nr.	Weiss	Nr.	Farbig
1	!+++! !+++!	1	+++! !+++! + -
2	!+++! ++- + + +	2	!+++! ++ + -
3	!+++! !+++!	3	+++ + + -
4	!+++! !+++!	4	+++ + + + -
5	!+++! !+++!	5	+++ + + ? -
6	!+++! +++!	6	+++! ++ -
7	!+++! !+++!	7	+++ ++ + ? -

Die genaue Analyse unserer Daten gab uns auch über die Änderung der allergischen Verhältnisse während der Progression des Krankheitsprozesses einen Aufschluss.

Bei der ersten Tuberkulinimpfung, welche 3 Wochen nach der Infektion vorgenommen wurde, zeigten die weissen Lichttiere sowohl bezüglich der Intensität und des Empfindlichkeitsgrades viel stärkere Reaktionen als die pigmentierten. Bei der zweiten Tuberkulinimpfung, welche nach weiteren zwei Wochen bzw. am Ende der fünften Krankheitswoche vorgenommen wurde, zeigten zwar die weissen Versuchstiere noch immer eine höhere Reaktionsfähigkeit bezüglich der Intensität der Reaktionen, die Unterschiede bezüglich des Empfindlichkeitsgrades waren jedoch nicht mehr so scharf ausgeprägt wie bei der ersten Impfung.

Die weissen Lichttiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 2 mal,
 " " " " " " " III 4 „ (1?)
 " " " " " " " II 1 „
 Die farbigen Lichttiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 3 „
 " " " " " " " III 3 „
 " " " " " " " II 1 „

Die Tiere gaben folgende Tuberkulinreaktionen:

Nr.	Weiss	Nr.	Farbig
1	!+++! !+++! !+++! —	1	!+++! !+++! !+++! !+++!
2	!+++! ++!	2	!+++! ++ ++
3	+++! ++! ++ ++	3	!+++! ++ ++ +
4	+++! ++! ++ +	4	+++! ++ +
5	!+++! ++ +	5	+++ ++ +
6	!+++! !+++! !+++!	6	+++! ++!
7	!+++! !+++! +?	7	+++ ++! ++ ++

Beim Vergleich der ersten und zweiten Tuberkulinreaktionen der weissen Tiere ergab sich, dass die zweiten Reaktionen im allgemeinen weniger intensiv ausfielen als die ersten. Bei den pigmentierten Tieren war hingegen interessanterweise eine Steigerung der Intensität und des Empfindlichkeitsgrades bei der zweiten Reaktion zu beobachten.

Die Allergieveränderungen zeigten im weiteren Verlaufe der Krankheit kein konsequentes Verhalten.

Wir möchten nun die Allergieverhältnisse unserer Dunkeltiere besprechen. Vor allem möchten wir hervorheben, dass wir schon bei der ersten Impfung weniger frappante Unterschiede in der Intensität und dem Empfindlichkeitsgrade der Reaktionen bei den weissen und farbigen Tieren erhielten, dass jedoch diese Unterschiede zwischen albinotischen und farbigen Individuen sowohl im Lichte wie im Dunkeln bestanden.

Bei der zweiten Tuberkulinimpfung verwischten sich diese Unterschiede noch mehr; es war jedoch auch diesmal nicht zu verkennen, dass im Einklange mit unseren Beobachtungen im Lichte auch die Allergie der stärker reagierenden weissen Tiere mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses abzunehmen begann, während die schwächer reagierenden pigmentierten Tiere eine Zunahme der Reaktionsfähigkeit zeigten.

Wir möchten nun unsere Resultate in bezug auf die Tuberkulinreaktionen der Tiere im folgenden kurz zusammenfassen:

1. Die Allergie der weissen Tiere ist grösser als die der farbigen und ist von der Belichtung der Tiere unabhängig.
2. Diese Unterschiede bestehen noch in der fünften Woche der Erkrankung.
3. Die Allergie der weissen Tiere nimmt mit der Progression des Krankheitsprozesses ab, die der farbigen dagegen zu.

Lichtwirkung und Allergie.

Wir haben bereits in unseren obigen Ausführungen auf die schwächere Tuberkulinempfindlichkeit bzw. Reaktionsfähigkeit der weissen und farbigen Dunkeltiere gegenüber den weissen und farbigen Lichttieren hingewiesen. Wir haben ferner erwähnt, dass die Tuberkulinreaktionen der weissen Lichttiere sowohl bezüglich Intensität als Empfindlichkeitsgrades stärker ausgesprochen waren wie die der weissen Dunkeltiere.

Indem wir jedoch nun unsere experimentellen Resultate vom Gesichtspunkte der Licht- bzw. Strahlenwirkung ausführlich besprechen wollen, müssen wir von der Allergie modifizierenden Wirkung der Pigmentation absehen und unsere Tiergruppen, ohne die Farbe der einzelnen Exemplare zu berücksichtigen, nur nach der Beleuchtung derselben miteinander vergleichen.

(Wir erwähnen, dass unsere Lichttiere, wie wir bereits anfangs bemerkten, nicht nur dem diffusen Tageslichte, sondern auch einer intensiven direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt waren und wir daher unter dem Begriffe der Lichtwirkung auch die Wirkung der direkten Sonnenstrahlen verstehen.)

Es genügt auf unsere Zusammenstellung einen Blick zu werfen, um uns davon zu überzeugen, um wie vieles intensiver und empfindlicher die Lichttiere gegenüber den Dunkeltieren auf die Tuberkulininjektion reagierten.

Die Lichttiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 8 mal,
 " " " " " III 7 " (2?)
 " " " " " II 2 "
 Die Dunkeltiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 4 " (1?)
 " " " " " III 7 "
 " " " " " II 6 "

Die Tiere gaben folgende Reaktionen auf die Intrakutanimpfungen:

Nr.	Lichttiere	Nr.	Dunkeltiere
1	++++! ++!	1	++++! +++! ++ +
2	++++! ++- +++ +	2	++++! +++! - -
3	++++! +++!	3	++++! +++! + +
4	++++! +++!	4	++++ + + - -
5	++++! +++!	5	++++! ++ + +
6	++++! ++++!	6	++++! +++! + -
7	++++! ++++!	7	++++! ++ +++ +
8	++++! ++++!	8	++++ + + + -
9	++++! +++!	9	++++ + + - -
10	++++! ++!	10	++++ +++! + -
11	++++! +++!	11	++++ ++ +! - -
12	++++! ++	12	++++! +++! - -
13	+++ ++	13	+++ ++ - -
14	+++ ++	14	++++! ++ - -
15	+++ ++	15	+++ + - -
16	++++! ++	16	++++! ++ + -
17	++ ++	17	+++ + ++?

Die Allergie wies bei den Lichttieren im weiteren Verlaufe der Krankheit (in der 5.—6. Woche) kaum eine Veränderung auf. Dagegen haben wir bei unseren Dunkeltieren zweifellos feststellen können, dass die Tuberkulinempfindlichkeit mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses in Abnahme begriffen war.

Bei der dritten Tuberkulinimpfung in der 7.—8. Woche der Erkrankung haben wir die Unterschiede auch noch erkannt.

Wir haben unsere Versuche am 1. September 1916 einer Modifikation unterworfen, indem wir eine Gruppe unserer an fortgeschrittener Tuberkulose leidenden Dunkeltiere ans Licht gebracht haben. Nachdem die Versuchstiere einen Tag hindurch der diffusen Tagesbeleuchtung ausgesetzt waren, bekamen sie am zweiten Tage direkte Sonnenstrahlen. Die Versuchstiere erhielten die Tuberkulininjektion am 10. Lichttage. Wir wollten mit der Impfung der Tiere nicht weiter warten, da der Termin der Lebensdauer unserer Versuchstiere, welche sich bereits bei der Dosierung der Bakterien berechnen liess, bald abließ und wir einen frühen Verlust unserer Tiere befürchteten.

Diese Impfungsserie zeigte uns, dass die Allergie der Tiere in einer weiteren Abnahme begriffen war. Eine Steigerung der Allergie

durch das Licht war also bei der vorgeschrittenen Tuberkulose der Tiere nach 10 Lichttagen nicht zu erreichen. Es ist möglich, dass 10 Lichttage für die Transformation der Allergie nicht ausreichten, vielleicht auch deshalb nicht, weil der Himmel leider meist mit Wolken bedeckt war und die Tiere nur selten durch längere Zeit direkte Sonnenstrahlen bekamen. Es ist aber auch möglich, dass die Abnahme der Allergie durch die Progression des Krankheitsprozesses hervorgerufen wurde, welche sich somit als ein stärkerer Faktor erwies als die allergiesteigernde Lichtwirkung¹⁾.

Wir möchten aus unseren Resultaten bezüglich Lichtwirkung und Allergie der Versuchstiere folgendes kurz hervorheben:

1. Die Lichttiere reagierten auf die Infektion mit einer grösseren Allergie als die Dunkeltiere. Die Allergie war bei den Lichttieren noch in der 7. Krankheitswoche erhöht.
2. Die Allergie der Lichttiere stand zu der Progression der Krankheit in einem entgegengesetzten Verhältnis. Die Allergie der Dunkeltiere zeigte mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses einen stärkeren Abfall als die der Lichttiere.

Die Mortalitätsverhältnisse der Tiere. Sektionen.

Wir haben später den Parallelismus unserer Versuche unterbrochen, da wir einen Teil unserer Tiere zu anderen orientierenden Vorversuchen verwenden mussten. Somit waren wir nicht in der Lage, aus den Sektionen in bezug der Farben- und Lichtwirkung bestimmte Folgerungen auf den Grad der Erkrankung ziehen zu können.

Trotzdem die akut ablaufende Tuberkulose der Tiere ein überaus buntes pathologisch-anatomisches Bild zeigt und wir bei derselben Gruppe bezüglich der Lymphdrüseninfiltration, Milzvergrößerung und Fortschreiten bzw. Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses die verschiedensten Verhältnisse gefunden haben, glauben wir trotzdem behaupten zu dürfen, dass die biologischen Reaktionen in unseren Versuchen die quantitativ messbare Schwelle mit der Generalisation der Erkrankung erreicht hatten.

¹⁾ Wir möchten an dieser Stelle die interessanten Beobachtungen von Dr. Rusznyák über die Jahresschwankungen der Anaphylaxie erwähnen, welche schon vor dem Ausbruch des Weltkrieges in unserer Klinik gemacht worden sind. Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass bei der Anaphylaxie ähnliche Faktoren mitwirken wie bei der Allergie, und dass somit der Zeitpunkt der Anstellung der Reaktionen in den verschiedenen Jahreszeiten einen grossen Einfluss auf den Ausfall der Reaktionen ausübt.

Wir möchten ferner ohne Angabe statistischer Daten bemerken, dass die Mortalität der weissen Tiere eine höhere war als die der farbigen, trotzdem wir theoretisch infolge der grösseren Allergie bzw. Reaktionsfähigkeit der weissen Tiere das Entgegengesetzte erwarteten.

Schliesslich erwähnen wir noch, dass die Tiere am Tage der Tuberkulininjektionen und in den darauffolgenden Tagen eine grössere Mortalität aufwiesen als in den Ruheperioden.

Zusammenfassung.

1. Das zeitliche Erscheinen der regionären Lymphdrüseninfiltrationen zeigte als quantitatives Zeichen der anatomischen Inkubation in bezug auf die Farbe und Belichtung der Tiere keine Unterschiede.

Ebenso zeigten sich keine Unterschiede in der Reihenfolge der Lymphdrüsenanschwellungen. Zuerst infiltrierte sich die inguinalen, sodann die poplitealen Lymphdrüsen.

Bezüglich der Grösse der Lymphome haben wir festgestellt, dass die inguinalen Lymphdrüsen der weissen Tiere eine erheblichere Grösse erreichten als die der farbigen. Diese Unterschiede standen im direkten Zusammenhange mit der Farbe der Tiere und erwiesen sich von der Belichtung unabhängig.

Die Belichtung bzw. Bestrahlung der Tiere zeigte keinen Einfluss auf das Wachstum der Lymphdrüseninfiltrationen. Nur später, von etwa dem 17. Tage ab, zeigten die Lichttiere etwas grössere Lymphdrüsenanschwellungen als die Dunkeltiere.

2. Das zeitliche Erscheinen des Primäraffektes lieferte uns keinen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Reaktionsfähigkeit unserer Versuchstiere, da diese nicht in der berechneten Zeit und in der erwarteten Weise auftraten, sondern in weiten Zeitabständen. Die primären Impfgeschwüre und die Lymphdrüsenabszesse zeigten im Lichte eine grössere Heilungstendenz als im Dunkeln.

3. Die Tuberkulinreaktionen hatten bezüglich der Farbe der Tiere und der allergischen Verhältnisse folgendes gezeigt:

a) die Allergie der weissen Lichttiere war höher als die der farbigen,

b) diese Unterschiede waren noch in der 7. Woche der Erkrankung experimentell nachweisbar,

c) mit der Progression der Erkrankung war die Allergie der weissen Tiere in Abnahme begriffen, während die Allergie der farbigen eine Tendenz zur Zunahme zeigte.

4. Die Tuberkulinreaktionen hatten in bezug auf die Lichtwirkung folgendes gezeigt:

a) die Lichttiere reagierten auf die intrakutane Impfung mit einer grösseren Allergie wie die Dunkeltiere,

b) die erhöhte Allergie der Lichttiere war noch in der 7. Krankheitswoche nachweisbar¹⁾,

c) die Allergie erlitt bei den Lichttieren mit der Progression des Krankheitsprozesses eine geringere, bei den Dunkeltieren dagegen eine stärkere Abnahme,

d) die allergiesteigernde Lichtwirkung erwies sich bei vorgeschrittener Erkrankung der Dunkeltiere — nach 10 Lichttagen — als unwirksam,

e) die weissen Tiere wiesen eine erheblichere Mortalität auf als die farbigen.

2. Serie.

Über den Einfluss der Ernährung und der Inanition auf die Allergie.

Bevor wir unsere Versuche eingehend besprechen, müssen wir einige experimentelle Fragen einer kritischen Beleuchtung unterziehen. Diese Fragen betreffen die Beziehungen des Körpergewichtes zu den allergischen Verhältnissen unserer Versuchstiere. Wir werden daher auf experimentellem Grund prüfen, wie sich die Allergie der Tiere während der Progression des Krankheitsprozesses verhält

¹⁾ Anmerkung während der Korrektur: Die Lichtversuche wurden im Sommer 1917 wesentlich erweitert, indem die Tiere nun einer farbigen Belichtung (rot, gelb, grün, blau) ausgesetzt wurden. Die ausgeführten Intrakutanreaktionen liessen erkennen, dass die allergiesteigernde Wirkung nicht einer jeden Spektralfarbe in gleichem Masse zukommt. Die Allergie wurde durch die gelben und grünen Strahlen nur schwach beeinflusst, wogegen die blauen Strahlen eine starke allergieerhöhende Wirkung entfalteten. Die homogenen blauen Strahlen vermochten die Allergie stärker zu beeinflussen wie die homogenen Sonnenstrahlen. — Das rote Licht hatte eine atypische Wirkung. — Auch die pathologisch-anatomischen Organveränderungen waren je nach der farbigen Belichtung verschieden. Wir fanden bei den Versuchstieren mit grosser Allergie eine leichte Lungentuberkulose und schwere Leber- und Milztuberkulose, wogegen bei den Tieren mit Allergie eine schwere Lungentuberkulose und leichte Leber- und Milztuberkulose zu finden war. — Ferner wurden Versuche über die Wirkung der Röntgenstrahlen in Gemeinschaft mit Priv.-Doz. v. Elischer angestellt. — Grosse Dosen der Röntgenstrahlen hatten die Allergie geschwächt, eine hohe Mortalität der Versuchstiere bewirkt, und zu schweren Organveränderungen geführt. Kleine Dosen der Röntgenstrahlen erhöhten dagegen die Allergie und setzten die Mortalität der Tiere herab. — Über die erwähnten Versuche wird an anderer Stelle eingehend berichtet.

und sodann die Beziehungen des Körpergewichtes zu den allergischen Verhältnissen der Versuchstiere besprechen.

Die Progression der Krankheit und die Allergie. Die Allergie der künstlich infizierten Meerschweinchen wurde von Römer eingehend studiert. Seine klassischen Forschungen ergaben, dass die Allergie mit der Progression der Krankheit notwendigerweise nicht parallel einhergeht, sondern dass sie ein wechselndes Verhalten zeigt. Wir müssen aus unseren Beobachtungen auch jene Tatsache verzeichnen, dass sich das Niveau der Allergie mit der Progression der Krankheit, von kleinen Schwankungen abgesehen, nicht wesentlich verändert hatte.

Was nun unsere Resultate über die Beziehungen des Körpergewichtes zur Allergie betrifft, so ergaben die Versuche, dass die Schwankungen der Allergie von den Schwankungen des Körpergewichtes unabhängig sind. Das Gewicht der Tiere nahm trotz der Progression des Krankheitsprozesses stets zu und zeigte nur gegen Ende der Erkrankung gewisse Schwankungen, ohne jedoch dabei die Allergie auffallend zu beeinflussen. Eine Ausnahme bildeten hierbei nur die graviden Tiere, von denen wir übrigens berichten werden.

Unsere eingangs erwähnten Fragestellungen mit dem Resümee beantwortend, dass die Allergie bei der aktiven Form der Tuberkulose während des Fortschreitens des Krankheitsprozesses ihr Niveau zu bewahren scheint und nur kleinere Schwankungen aufweist, welche von den Veränderungen des Körpergewichtes unabhängig sind, gehen wir auf die Besprechung unserer eigentlichen Versuche in betreff des Einflusses der Ernährung und Inanition der Versuchstiere, auf die allergischen Verhältnisse derselben über.

Die Versuche, welche sich auf die Inanition bezogen, haben wir ausschliesslich an albinotischen Meerschweinchen ausgeführt, welche wir mit einer 4 Wochen alten Bazillenkultur (Typ. bovin.) infiziert hatten. Die benutzte Dosis betrug 0,005 mg in 0,5 ccm Suspension.

Die zweckmässigste Art des Hungernlassens unserer Tiere war eine der Hauptprobleme unserer Versuchsanordnung. In Ermangelung von experimentellen Erfahrungen und mit der früheren Mortalität der Hungertiere rechnend, zogen wir diese in einer grösseren Anzahl zu unseren Versuchen heran als jene der Kontrollen. Anfangs liessen wir die Tiere jeden zweiten Tag hungern. Es liess sich hierbei beobachten, dass die Behaarung der Tiere in den ersten Tagen brüchig wurde, bald eine treppenförmige Verkürzung zeigte, welche von einem Haarausfall begleitet wurde und an Intensität stets zunahm.

Es entstanden kahle Streifen und grössere konfluierende Flächen; die Tiere magerten sichtlich ab, verloren ihre Lebhaftigkeit und kauerten sich still zusammen. Diese Hungermethodik führte jedoch nicht zum Ziele, sie bewirkte einen zu rapiden Verfall und frühzeitigen Tod der Tiere, und wir befürchteten, dass die Mehrzahl selbst den Zeitpunkt der biologischen Inkubation nicht erlebt. Wir waren also genötigt, an unserer Versuchsmethodik zu ändern, um so mehr, da wir in der zweiten Woche der Inanitionsversuche auf einmal vier Hungertiere verloren (A 14, A 25, A 17, A 26).

Der Schwerpunkt unserer Hungermethodik bestand nun von der zweiten Woche ab in einer dauernden Unterernährung. Wir versuchten also nicht durch Hungertage das Gewicht der Tiere zu vermindern, sondern wollten dieses vielmehr durch die täglich ge-reichte, aber kalorienarme Diät im Gleichgewicht erhalten. Durch dieses Verfahren ist es uns gelungen, die Überbleibsel unserer Hungertiere bis zum Verstreichen der biologischen Inkubation und auch noch 2—4 Wochen darüber am Leben zu erhalten.

Die Tiere dieser Gruppe möchten wir mit Rücksicht darauf, dass sie anfangs und während der Inkubation der Tuberkulose hungerten und erst später unterernährt wurden, als Hungertiere betrachten und unsere Resultate, die aus diesen Experimenten hervorgingen, auf die Inanition beziehen.

Die anatomische Entwicklung des tuberkulösen Prozesses verlief bei dieser Gelegenheit nicht so glücklich und typisch wie in den vorigen Versuchsreihen. Die Infiltrationen der Lymphdrüsen-schwellungen erschienen erst nach drei Wochen, bzw. sie wurden schon von der zweiten Woche ab tastbar, aber sie entwickelten sich erst in der dritten Woche nach der Infektion weiter. Am Orte der Infektion entstanden frühzeitig grosse und ausgebreitete Abszesse, im Gegensatz zu unseren früheren Versuchen, wo sich nur ausnahmsweise oder nur nach Wochen primäre Impfgeschwüre gebildet hatten. Selbst die Lebensdauer der Kontrolltiere war eine viel kleinere wie in den früheren Versuchsreihen.

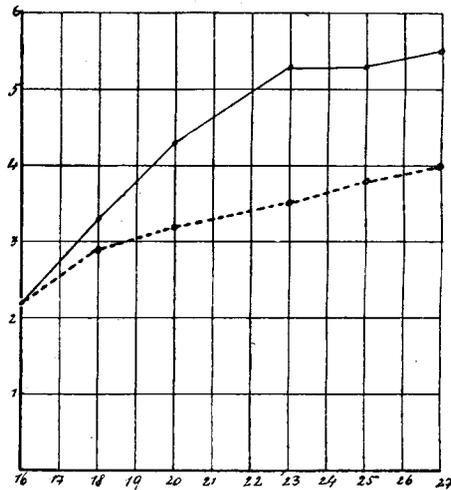
Auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigten ein wesentlich anderes Bild. Die Milz schwoll nicht in so beträchtlichem Maasse wie in den früheren Versuchen an und zeigte nur hie und da zwischen ihren zahlreichen Tuberkeln kleinere hämorrhagische und nekrotische Partien.

Die Tuberkulinreaktionen fielen auch bezüglich ihrer Qualität und Intensität viel schwächer aus als wir erwartet hatten. Wir folgerten aus allen diesen Tatsachen, d. h. aus der frühzeitigen Abszedierung der Primäraffekte und der Lymphdrüseninfiltrationen,

aus der Geringfügigkeit und Schwäche der Lymphdrüsenanschwellungen und den Tuberkulinreaktionen, sowie aus dem malignen Ablauf der Erkrankung, dass wir die Infektion mit einer unzweckmässigen Kultur ausgeführt hatten. Wir haben nämlich bei diesen Versuchen — wie bereits erwähnt — eine Kartoffelkultur eines bovinen Stammes von vier Monaten verwendet. In unseren früheren Versuchen dagegen, wo wir sowohl anatomisch wie biologisch einen eklatant regelmässigen Ablauf der spezifischen Prozesse beobachteten, hatten wir zur Infektion eine vierwöchentliche Kultur vom Typ. hum. benutzt.

Einfluss der Unterernährung.

Kurve 4.



gut genährte Tiere —, unterernährte Tiere -----

Wir waren aber trotz des weniger glücklichen Ablaufes der Erkrankung doch in der Lage, uns über den Einfluss der Inanition auf die Allergie zu orientieren. So zeigten die Hungertiere geringere Lymphdrüseninfiltrationen als die Kontrolltiere (bei normaler Kost).

Die Tuberkulinreaktionen zeigten wegen der oben angeführten Gründe sowohl bei den Hungertieren wie bei den Kontrolltieren die gleichen Verhältnisse. Als wir jedoch die Reaktionen nach weiteren zwei Wochen vorgenommen hatten, erhielten wir entscheidende Aufschlüsse über die Beziehungen der Inanition zur Allergie. Die gleichen Resultate ergaben auch die Tuberkulinreaktionen, welche nach weiteren zwei Wochen ausgeführt wurden.

Aus dem Vergleich der Reaktionen war nämlich die Tendenz zu ersehen, dass die Allergie der Hungertiere im allgemeinen eine Erniedrigung erfuhr, resp. dass diese sowohl bezüglich ihrer Qualität wie ihres Empfindlichkeitsgrades schwächere Reaktionen aufgewiesen hatten als die Kontrolltiere.

Wir haben uns trotz der eindeutigen Resultate dieser Versuchsreihen infolge der ausserordentlichen Wichtigkeit dieser aufgeworfenen Frage entschlossen, selbe zu wiederholen. Bei der Ausführung der neuen Experimente haben wir uns erstens über die Einwirkung der Unterernährung auf die Tuberkulinreaktionen ein Bild zu verschaffen gesucht und sodann die erniedrigte Allergie der unterernährten Tiere durch eine darauffolgende Überernährung wieder zu erhöhen gestrebt.

Zu diesen Versuchen verwendeten wir 10—10 weisse Meerschweinchen, welche wir mit einer vier Wochen alten humanen Kultur in einer Menge von 0,007 mg unter den üblichen Kautelen infizierten. Wir haben die Nahrung dieser Tiere täglich eingeschränkt, die Kontrolltiere dagegen überernährt.

Die Gruppe der unterernährten Tiere zeigte bald die Symptome der tatsächlichen Unterernährung, die Behaarung veränderte sich in der bekannten Weise, jedoch nahmen die Tiere an Gewicht nicht ab, was ja übrigens nicht der Zweck unseres Experimentes war. Die Kontrolltiere befanden sich dagegen in schönster Entwicklung.

Das Körpergewicht der Hungertiere Nr. 1—10 betrug vor dem Versuch 285, 255, 235, 235, 215, 210, 207, 190, 165, 145 g.

Das Körpergewicht der Hungertiere Nr. 1—10 betrug nach 3 wöchiger Unterernährung 205, 282, 278, 295, 250, 210, 215, —, 255, 175 g.

Das Körpergewicht der Kontrolltiere Nr. 1—10 betrug vor dem Versuch 295, 280, 265, 215, 205, 190, 175, 172, 165, 135 g.

Das Körpergewicht der Kontrolltiere Nr. 1—10 betrug nach 3 Wochen 350, 355, 295, 275, 280, 265, 232, 255, 200, 222 g.

Die Infiltrationen der inguinalen Lymphdrüsen bzw. ihre Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit ist aus der Mittelkurve bzw. aus der Kurventabelle Nr. III ersichtlich.

Es ergab sich daher ganz zweifellos, dass die unterernährten Tiere bezüglich ihrer anatomischen Veränderungen stark hinter den guternährten Tieren blieben.

Nach Ablauf der biologischen Inkubation haben wir dann die Tuberkulinimpfungen vorgenommen, welche ebenfalls eindeutig gezeigt hatten, dass die Allergie der Hungertiere eine Erniedrigung erfuhr.

Die Tiere gaben auf die Intrakutanimpfungen folgende Reaktionen:

Hunger-Tier Nr.	1	+	+	+	+	Kontr.-Tier Nr.	1	!	+	+	+	!	+	+	!	+	
"	"	2	+	+	+	+	"	"	2	!	+	+	+	!	+	+	!
"	"	3	+	+	+	!	"	"	3	+	+	+	!	+	+	!	+
"	"	4	+			+	"	"	4	+	+	+			+	+	
"	"	5	+			+	"	"	5	!	+	+	+	!	+	+	
"	"	6	+	+	+	+	"	"	6	!	+	+	+	!	+	+	
"	"	7	+	+		+	"	"	7	+	+	+	!	+	+	!	+
"	"	8	+	+	+		"	"	8	+	+	+	!	+	+	!	+
"	"	9	+	+		+	"	"	9	-				+			
"	"	10	+	+	+	+	"	"	10	+	+	+	!	+	+	!	+

Nach Abschluss der ersten intrakutanen Impfungen haben wir dann die Hungertiere auf normale Kost gesetzt bzw. diese zu überernähren versucht. Die Behaarung der Tiere zeigte schon nach einigen Tagen ein Wachstum, sodann erreichte sie ihren ursprünglichen Glanz und Grösse bald wieder, und die Tiere wiesen allmählich eine gute Entwicklung auf. Unsere intrakutanen Impfungen, welche wir nun in der fünften Krankheitswoche bzw. nach zweiwöchentlicher guter Ernährung der Versuchstiere ausgeführt hatten, zeigten auffallend schön, wie die erniedrigte Allergie der Hungertiere durch die gute Ernährung wieder zu erhöhen war.

Die Tiere gaben nun folgende Reaktionen auf die Intrakutanimpfungen:

Hunger-Tier Nr.	1	!	+	+	+	!	+	+	+	—
"	"	2	+	+	+	!	+	+	!	—
"	"	3	!	+	+	+	!	+	!	—
"	"	4	+	+	+					—
"	"	5	!	+	+	+	!	+	!	—
"	"	6	!	+	+	+	!	+	!	—
"	"	7	+	+	!					—
"	"	8	!	+	+	+	!	+	!	—
"	"	9	!	+	+	+	!	+	!	—
"	"	10	!	+	+	+	!	+	+	—

Schliesslich untersuchten wir noch den Einfluss der Inanition auf die Allergie bei Tieren mit stark vorgeschrittener Tuberkulose. Zu diesen Versuchen verwendeten wir 7 Meerschweinchen, welche wir vor zwei Monaten mit einer Kultur vom Typ. hum. infiziert hatten und welche seitdem stets gut ernährt und gepflegt wurden. In unserer nächsten Tabelle haben wir das Körpergewicht der Tiere bei der Infektion und am Anfange der Hungerperiode eingetragen.

Die Tiere hungerten zunächst an jedem zweiten Tage, nach zwei Wochen jedoch haben wir die Hungertage ausgesetzt und die Tiere unterernährt. Wir haben während dieser Hungerperiode bis zum Beginn der Tuberkulinreaktionen die Tiere C 8, C 9 und C 17 verloren und haben somit die Reaktionen nur an vier

Tieren ausführen können. Trotzdem wir wegen der geringen Zahl unserer Versuchstiere und aus unseren Beobachtungen kein endgültiges Resultat verzeichnen wollen, möchten wir behaupten, dass die Allergie dieser Tiere während der Hungerperiode eine Steigerung erfuhr.

So reagierte das Tier

Nr. 1	vor dem Hungern	! + + + ! + +,
	nach dem Hungern	+ + + + + +.
Nr. 2	vor dem Hungern	+ + + ! + +,
	nach dem Hungern	+ + ! + + !,
Nr. 3	vor dem Hungern	+ + + + +,
	nach dem Hungern	+ + + + + + + +.
Nr. 4	vor dem Hungern	! + + + ! + +,
	nach dem Hungern	+ + + + + + + + + + + +.

Mit Rücksicht auf die grosse Mortalität der Tiere haben wir leider diese Versuchsreihe abschliessen müssen. Bei dem Vergleich der Körpergewichtsverhältnisse vor und nach dem Versuch können wir jedoch feststellen, dass die Tiere, obzwar sie eine starke Gewichtsabnahme zeigten, ihr anfängliches Körpergewicht nach der Hungerperiode noch immer nicht erreicht hatten.

Das ursprüngliche Körpergewicht des Tieres

Nr. 1	betrug 242 g, am Anfang d. Hungerns	350 g, am Ende d. Hungerversuchs	250 g,
Nr. 2	" 226 g, " " " "	360 g, " " " "	240 g,
Nr. 3	" 253 g, " " " "	400 g, " " " "	270 g,
Nr. 4	" 187 g, " " " "	290 g, " " " "	205 g.

Es scheint daher wahrscheinlich, dass das Abhängigkeitsverhältnis des Körpergewichtes und der Allergie erst bei einem Gewichtsminimum beginnt, welches durch unsere Hungertiere noch nicht erreicht wurde. Wir hatten auch vorhin gesehen, dass die Schwankungen der Allergie von denjenigen des normalen Körpergewichtes unabhängig sind. Wir halten es daher für wahrscheinlich, dass sich die allergieerniedrigende Wirkung der Inanition bei unseren Tieren mit fortgeschrittener Tuberkulose deshalb nicht entwickeln konnte, weil ihre Körpergewichtsabnahme noch nicht die Grenze erreicht hatte, wo die allergieerniedrigende Wirkung der Inanition beginnt.

Zusammenfassung.

Die Resultate unserer Versuche bezüglich Ernährung, Inanition und Allergie unserer tuberkulösen Tiere möchten wir im folgenden zusammenfassen:

1. Die Allergieveränderungen normal gefütterter Tiere gingen nicht parallel mit der Progression des Krankheitsprozesses und waren von den Schwankungen des Körpergewichtes

unabhängig. Während das Körpergewicht mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses stets zunahm, blieb die Allergie auf fast konstantem Niveau erhalten und zeigte nur geringe Schwankungen.

2. Die Infiltrationen der inguinalen Lymphdrüsen waren bei den Hunger- und unterernährten Tieren kleiner wie bei den gutgenährten Kontrolltieren.
3. Die Allergie wurde durch Inanition und Unterernährung erniedrigt. Die Tuberkulinreaktionen waren bei den Hunger- und unterernährten Tieren bezüglich Qualität, Quantität und Empfindlichkeitsgrad viel schwächer als bei den gutgenährten Tieren.
4. Die erniedrigte Allergie unterernährter Tiere war durch eine gute Ernährung zu erhöhen.
5. Die Abmagerung der Tiere mit fortgeschrittener Tuberkulose war mit keiner Allergieverminderung verbunden. Im Gegensatz zeigten diese die Zunahme ihrer allergischen Fähigkeiten.

3. Serie.

Kasuistische Beiträge zum Verhalten der Allergie während und nach der Gravidität der Versuchstiere.

Im Zusammenhang mit unseren früheren Ausführungen möchten wir aus den zahlreichen Beobachtungen an graviden Tieren zwei Fälle herausgreifen, und diese einer näheren Besprechung unterwerfen. Wir beabsichtigen übrigens diese Verhältnisse an graviden Tieren noch in systematisch ausgebauten Versuchen zu studieren.

Fall I. Am 7. Juli 1916 wurde das Tier mit 0,008 mg humaner Tuberkulosekultur subkutan geimpft. Das Anfangsgewicht des Tieres betrug 582 g. Das Tier wurde stets gut gefüttert und befand sich in einer gleichmässigen Tagesbeleuchtung. Das Tier erhielt die Tuberkulinimpfung am 27. Juli mit folgendem Resultat:

Reaktion auf 0,02	ccm Tuberkulin	! + + + !
0,002	ccm Tuberkulin	! + + + !
0,0002	ccm Tuberkulin	! + + + !
0,00002	ccm Tuberkulin	—

Das Gewicht des Tieres zeigte bis zu diesem Zeitpunkt nur kleine Schwankungen, welche denjenigen der normalen entsprachen. Sein Körpergewicht betrug am 30. August bzw. in der achten Woche der Erkrankung dasselbe wie am Anfange des Versuches.

Das Tier erhielt die zweite Tuberkulinimpfung am 10. August. Wir haben aus den Reaktionen feststellen können, dass die allergischen Fähigkeiten unverändert blieben und somit die Reaktionen mit den vorigen bezüglich Qualität, Intensität und Empfindlichkeitsgrad fast übereinstimmten. Das Tier reagierte auf

0,02	ccm Tuberkulin mit	! + + +!
0,002	ccm Tuberkulin mit	! + +!
0,0002	ccm Tuberkulin mit	! + +!
0,00002	ccm Tuberkulin	—

Das Gewicht des Tieres betrug bei dieser Gelegenheit 600 g. Wir möchten jedoch nicht verhehlen, dass wir infolge der grossen Zahl unserer Versuchstiere versäumt hatten, das Tier vor der Infektion auf seine Gravidität zu untersuchen. Wir waren also überrascht, als das Tier 10 Tage nach der Tuberkulininjektion am 21. August bzw. am Ende der sechsten Woche der Erkrankung zwei Junge warf. Das eine wurde leider durch die anderen im Käfige befindlichen Tiere getötet, dem sie nachher die Beine und Ohren abfrassen. Trotzdem war aber sowohl äusserlich als auch durch die Sektion die vollkommene Reife des Tieres festzustellen. Das andere blieb am Leben und war ein schön entwickeltes Albino, welches wir nun mit seiner Mutter isolierten und vorzüglich verpflegten.

Die Allergie des Muttertieres sank nach der Geburt auffallend schnell ab. Die Tuberkulinreaktionen, welche am 24. August vorgenommen wurden, zeigten schon auf eine herabgesetzte Reaktionsfähigkeit des Tieres und zeigten im übrigen folgende Werte:

Reaktion auf	0,02	ccm Tuberkulin	! + + +!
	0,002	ccm Tuberkulin	+ + +!
	0,0002	ccm Tuberkulin	+ + +
	0,00002	ccm Tuberkulin	—

Das Gewicht des Tieres betrug 8 Tage nach der Geburt (am 28. August) 500 g, sein Körpergewicht veränderte sich also trotz des Gewichtsverlustes, welches das Tier infolge der Geburt erlitten hatte, unbedeutend.

Die Tuberkulinreaktionen, welche am 14. September vorgenommen wurden, zeigten von neuem eine rapide Abnahme der Allergie. Das Tier reagierte auf

0,02	ccm Tuberkulin mit	+ + +
0,002	ccm Tuberkulin mit	+ +
0,0002	ccm Tuberkulin mit	—
0,00002	ccm Tuberkulin mit	—

Das Gewicht des Tieres betrug hierbei (am 17. September) 435 g.

Das Tier reagierte am 4. November nur noch auf eine Konzentration von 0,02 g Tuberkulin, und zwar mit der schwächsten Form: +. Am nächsten Tage starb das Tier mit einem Körpergewicht von 320 g.

Die Lebensdauer des Tieres betrug somit 89 Tage. Wir fanden bei der Sektion in den Lungen teilweise isolierte, teilweise konfluierende, beträchtliche Herde mit zerstreuten miliaren Kavernen. Die peribronchialen Lymphdrüsen waren bis zu Bohnengrösse infiltriert. Die Milz wies besonders an der Peripherie überall grosse Blutungen und nekrotische Herde auf, ihr Gewicht betrug 4 g. In der Leber haben wir ebenfalls eine ausgebreitete Tuberkulose gefunden. In den Nieren waren einige intransparente, grau-weiße Herdchen zu finden.

Fall II. Das Tier von rotbrauner Farbe und von 589 g Körpergewicht wurde, wie das vorige, am 7. Juli mit einer humanen Kultur in einer Dosis von 0,008 mg infiziert und befand sich ebenfalls am Tageslicht. Das Tier erhielt stets gute, gemischte Kost. Das Gewicht des Tieres zeigte eine allmähliche Zunahme. Am 30. Juli wog das Tier 675 g. Die Tuberkulinreaktionen, welche 3 Tage vorher (also am 27. Juli) ausgeführt wurden, zeigten folgendes Resultat:

Reaktion auf 0,02	ccm Tuberkulin .	+++!
0,002	ccm Tuberkulin !	---
0,0002	ccm Tuberkulin	—
0,00002	ccm Tuberkulin	—

Das Tier entwickelte sich auch weiter gut. Sein Körpergewicht war am 5. August 687 g und die Tuberkulinreaktionen zeigten eine intensive Zunahme seiner Allergie an, wie dies aus den nächstangeführten Tuberkulinreaktionen ersichtlich ist:

Reaktion auf 0,02	ccm Tuberkulin !	+++!
0,002	ccm Tuberkulin	+++!
0,0002	ccm Tuberkulin !	++!
0,00002	ccm Tuberkulin !	++!

Das Tier abortierte am 13. August. Ein grosser Teil des Fötus wurde aufgefressen, so dass wir die wahrscheinliche Lebensdauer des Tieres leider nicht feststellen konnten. Das Körpergewicht des Tieres nahm nach dem Abort auffallend ab. Es wog am 20. August 610 g, am 28. 585 g. Die Tuberkulinreaktionen, welche 11 Tage nach dem Abort (am 24. August) ausgeführt wurden, zeigten sowohl

bezüglich der Intensität wie der Empfindlichkeitsgrade eine starke Abschwächung der Allergie. Das Tier reagierte nämlich auf

0,02	cem Tuberkulin mit	+++
0,002	cem Tuberkulin mit	+++
0,0002	cem Tuberkulin mit	++
0,00002	cem Tuberkulin mit	—

Das Tier wurde in raschem Tempo hinfällig, am 27. September reagierte das Tier auf eine Konzentration von 0.02 cem Tuberkulin mit ++ — ++ ++.

Die übrigen Konzentrationen hatten keine Reaktion hervorgerufen. Das Tier starb am 2. Oktober mit einem Körpergewicht von 410 g. Das Tier hatte also eine Lebensdauer von 86 Tagen. Die Sektion zeigte auch hier eine ausgebreitete Tuberkulose der Drüsen, Lunge und Milz, das Gewicht der letzteren betrug 4,5 g.

Es war bei unseren Tieren auffallend, a) dass sie die Gravidität trotz der schwersten Infektion mit guter Körperkraft trugen, b) dass die Allergie im ersten Falle in der dritten und fünften Woche der Erkrankung unverändert blieb, im zweiten Falle jedoch eine Erhöhung derselben aufwies. Die Allergie unseres ersten Tieres begann nach der Geburt abzunehmen und sank mit dem allmählichen Verfall der Körperkräfte fast auf 0. Im zweiten Falle war die Abschwächung der Allergie und die rapide Gewichtsabnahme des Tieres ebenfalls auffallend.

Wir verglichen nun die Anfangs- und Endgewichte derjenigen Tiergruppen, welche unsere beiden Tiere als Mitglieder enthielten. Wir ersahen aus den Daten, dass die Abnahme des Körpergewichtes bei keinem Tiere so auffallend erfolgte, als bei unseren graviden Tieren, ja dass sogar das Gewicht sämtlicher Tiere trotz Progression der Krankheit in einer Zunahme begriffen war.

Dass bei unseren graviden Tieren die allmähliche Abnahme der Allergie nicht mit der Progression der Krankheit parallel ging, darüber wurden wir durch die Tuberkulinreaktionen bei vier anderen Tieren überzeugt, welche sich in derselben Gruppe befanden und auch ungefähr eine gleiche Lebensdauer wie jene besaßen.

Das Tier C ₂ , Lebensdauer 92 Tage, reagierte kurz vor seinem Tode mit	+++ ++
Das Tier C ₄ , Lebensdauer 81 Tage, reagierte kurz vor seinem Tode mit	+++! ++!
Das Tier C ₅ , Lebensdauer 76 Tage, reagierte kurz vor seinem Tode mit	!+++! ++!
Das Tier C ₁₃ , Lebensdauer 81 Tage, reagierte kurz vor seinem Tode mit	+++ ++ + —

Demgegenüber reagierten die graviden Exemplare (C₁ und C₁₁) von Lebensdauer von 88 bzw. 86 Tagen vor dem Tode nur auf eine Konzentration mit +, bzw. + + - + + + (?).

Wir ersehen daher aus der Zusammenstellung, dass wir aus den allergischen Verhältnissen dieser nicht graviden Tiere überhaupt nicht auf ihren bald erfolgten Tod schliessen dürfen.

Es geht daher aus unseren Betrachtungen über den Einfluss der Gravidität auf die Allergie der Tiere klar hervor, dass der Allergiesturz und die Hinfälligkeit der Tiere nach der Geburt (bzw. nach dem Abort) begann, wodurch dann der Tod der Tiere durch unaufhaltsame Progression der Krankheit erfolgte.

4. Serie.

Über die Einwirkung des Benzols auf die Allergie.

Vor etwa zwei Jahren liess Prof. v. Korányi Versuche über die Einwirkung des Benzols auf die Allergie von tuberkulösen Menschen vornehmen. Diese Versuche werden wir im zweiten Kapitel unserer Arbeit eingehend besprechen und erwähnen an dieser Stelle nur, dass wir bei diesen Versuchen die Pirquetsche Kutanreaktion in verschiedenen Konzentrationen vor und nach der Benzolbehandlung ausführten, und uns über die allergischen Verhältnisse durch die Qualitäten und Grössen der einzelnen Reaktionen orientierten. Diese Vorversuche schienen uns zu beweisen, dass kleine Benzoldosen die Allergie erhöhen, grosse Dosen sie dagegen erniedrigen.

Wir haben nun unsere Versuche dermassen angestellt, dass wir verschiedene Tiergruppen gleichzeitig mit kleinen, mittelgrossen und grossen Benzoldosen behandelten. Wir möchten davon absehen, über die Versuche, welche an mehr als 70 Tieren angestellt wurden, eingehend zu referieren und möchten unsere Erfahrungen nur in gedrängter Form mitteilen¹⁾.

Versuche mit kleinen Benzoldosen. Diejenigen Tiergruppen, welche einer Benzolbehandlung mit kleinen Dosen unterworfen wurden, erhielten täglich 0,003—0,005 g Benzol subkutan. Sie zeigten weder anatomisch noch biologisch ein anderes Verhalten als die Kontrollen. Diese Tiere vertrugen also gut das einverleibte Benzol und zeigten keine sichtbaren Zeichen der Benzolwirkung. Das Benzol wurde während Wochen bzw. während Monaten täglich bzw. zweitäglich verabreicht. Die Tuberkulinreaktionen zeigten in

¹⁾ Auch bei diesen Versuchen hatten Frl. Dr. Breuer und Dr. Rosenthal eine gefällige Hilfe geleistet, wofür ich ihnen an dieser Stelle verbindlichst danke.

der dritten Woche der Erkrankung eine Erhöhung der Allergie an. Diese allergiesteigernde Wirkung der kleinen Benzoldosen konnte später nicht nachgewiesen werden. — Die Mortalität der Tiere war nicht gross, die Gewichtszunahmen zeigten einen normalen Verlauf. Die Sektionen der Tiere zeigten makroskopisch keine auffallenden Besonderheiten.

Versuche mit grossen Benzoldosen. Diejenigen Versuchstiere, welche täglich bzw. zweitäglich 0,50 g Benzol erhielten, zeigten im Anfange einen Verlust des Haarglanzes, sodann wurden die Haare brüchig. Die Tiere verloren bald ihren Appetit, magerten ab und wiesen eine beträchtliche Mortalität auf. Die Verfolgung der anatomischen Veränderungen durch die Betastung der inguinalen Lymphdrüseninfiltrationen erwies sich bei diesen Tieren als unausführbar, da an den Injektionsstellen bereits vom 10. Tage ab ausgebreitete Infiltrationen in der Haut bzw. in dem subkutanen Bindegewebe auftraten, welche sich bald auf den ganzen Oberkörper der Tiere ausbreiteten. Infolgedessen war uns die genaue Kontrolle der Lymphdrüseninfiltrationen durch die Betastung unmöglich geworden.

Die Allergie dieser Versuchstiere zeigte bei der Ausführung der intrakutanen Tuberkulinreaktionen eine starke Abnahme. Es bleibt aber dahingestellt, inwiefern diese Abnahme auf eine Benzolwirkung und inwiefern sie auf die entzündlichen Prozesse zurückzuführen ist. Die Haut der Tiere erlitt doch schwere Veränderungen, so dass selbst die Intrakutan-Impfungen in exakter Weise schwer auszuführen waren. Die Tuberkulinreaktionen, welche somit auf einer entzündlich veränderten Haut der Tiere entstanden, zeigten keinesfalls die typischen Reaktionsbilder. Die Frage — bezüglich der Einwirkung von grossen Benzoldosen auf die Allergie der Versuchstiere — ist also nach unseren Erfahrungen experimentell recht schwer zu entscheiden und erfordert grosses Tiermaterial.

Und nun noch einige Worte über den Sektionsbefund unserer Tiere. Die entzündlichen Prozesse in der Haut und in dem subkutanen Bindegewebe führten oft zu stecknadelkopf- bis linsengrossen Hämorrhagien. Die Haut war durch eine breite Fibrinschicht mit den oberflächlichen Faszien verklebt. In den inneren Organen, wie Lungen, Nebennieren, Dünn- und Dickdarm, waren kleinere und grössere Blutungen von etwa Linsengrösse zu finden. Ausserdem war meistens eine ausgesprochene Atrophie der Magenschleimhaut vorhanden.

Im folgenden soll noch über die Versuche berichtet werden, welche mit mittelgrossen Benzoldosen ausgeführt wurden.

Die Wirkung der mittelgrossen Dosen (s. u.) bestand in einer Herabsetzung der Allergie unserer Versuchstiere. Die Einwirkung dieser Dosen liess sich nur bis zu einer bestimmten Zeit nachweisen, später schienen sie ganz ohne Wirkung zu sein. Die Infektion der Tiere geschah am 4. Dezember 1916 mit einer vier Wochen alten Kultur (von humanem Typus) in einer Menge von 0,005 mg subkutan.

Das Körpergewicht der Benzoltiere Nr. 1—8 betrug 325, 265, 205, 180, 125, 160, 160, 155 g.

Das Körpergewicht der Kontrolltiere Nr. 1—8 betrug 285, 255, 235, 215, 145, 165, 135, 220 g.

Die Behandlung der Tiere verlief auf folgende Weise:

vom 2. Dezember bis 22. Dezember 1916	täglich	0,10	Benzol	subkutan
„ 22. „ „ 25. „ „ „	„	0,05	„	„
„ 25. „ „ 6. Januar „ „	„	0,10	„	„
„ 6. Januar „ 24. „ „	„	0,10	„	„

Die erste Tuberkulinimpfung haben wir am 24. Dezember vorgenommen. Leider sind diese Impfungen nicht erfolgreich ausgefallen, da die Tiere einige Tage hindurch, infolge von Mangel an Grünfuttur, welches jetzt in den Kriegzeiten nur recht schwer zu beziehen ist, gehungert hatten. Wir haben bei dieser Impfungsserie keine starken Wirkungen des Benzols auf die Allergie beobachten können. Die Tuberkulinimpfungen, welche wir am 8. Jan. 1917 vornahmen, als die Tiere bereits wieder gut genährt werden konnten, zeigten auf eine schwächere Allergie der Benzoltiere gegenüber den Kontrollen.

Benzoltiere					Kontrolltiere					
Nr. 1	!	+	+	+	!	+	+	+	!	+
2	!	+	+	+	!	+	+	+	!	+
3	+	+	+	!	!	+	+	!	+	!
4	+	+	+	!	!	+	+	!	+	!
5	+	+		+	+	+	+		+	+
6	+	+	!		+	+			+	!
7	+	+		+	+	+	+		+	!
8	+	+	+	!	+	+			?	+

Jedoch blieb das Benzol nach weiteren zwei Wochen wirkungslos, die behandelten Tiere reagierten mit den Kontrollen in gleicher Stärke.

Überaus interessante Beobachtungen haben wir über die Mortalitätsverhältnisse der Tiere gemacht. Die Benzoltiere hatten nämlich stets eine viel geringere Mortalität als die Kontrolltiere. Dies bezog sich natürlich nur auf jene Tiergruppen, welche mit kleinen und mittelgrossen Benzoldosen behandelt wurden, da die Tiere, welchen grosse Dosen einverleibt wurden, eine frühe und hohe Mortalität aufwiesen.

Unsere Erfahrungen kurz zusammenfassend, möchten wir folgendes hervorheben:

Die Allergie wurde durch grosse Benzoldosen stark geschwächt und selbe bewirkten eine frühe und grosse Mortalität der Versuchstiere.

Mittelgrosse Dosen schwächten anfangs die Allergie, später erweisen sie sich jedoch, wahrscheinlich infolge eingetretener Benzolgewöhnung, unwirksam. Die Lebensdauer der Tiere war hierbei eine grössere als jene der Kontrollen.

Die Behandlung mit kleinen Benzoldosen bewirkte anfangs und vorübergehend eine Steigerung der Allergie. Die Lebensdauer dieser Tiere war ebenfalls höher als jene der Kontrollen.

5. Serie.

Über die Einwirkung von organotherapeutischen Drüsenextrakten auf die Allergie.

In dieser Versuchsreihe haben wir den Einfluss folgender Drüsenextrakte geprüft:

Thyreoidin Poehl,
Glanduovin Richter,
Glanduitrin Richter.

Diese Versuche wurden infolge des grossen Mangels an Meer-schweinchen nur an Gruppen mit je 5 Mitgliedern ausgeführt. Leider fanden wir keine Ausweise über die Dosierung der angewandten Organextrakte bei langdauernden Versuchen vor. Wir mussten also davon absehen, unsere Tiere mit bestimmten einheitlichen Dosen zu behandeln und hatten uns vorher in Vorversuchen bezüglich der Toleranz unserer angewandten Präparate orientiert. Diese Vorversuche überzeugten uns davon, dass wir die Versuchstiere 3—4 Wochen lang sicherlich am Leben erhalten können. Nachher gingen wir dann auf die eigentlichen Versuche an infizierten Tieren über.

Versuche mit Thyreoidin.

Über die Behandlungsweise der Tiere werden wir weiter unten berichten. Die Tiere wurden 9 Wochen lang mit diesem Organextrakt behandelt. Es war auffallend, wie gut die Tiere das einverleibte Extrakt vertrugen. Sie zeigten während der Applikation des Mittels kein auffallendes Verhalten. Wir haben nur unmittelbar im Anschluss an die Injektionen eine gewisse Unruhe der Tiere beobachtet, welche jedoch nach erfolgter Injektion bald aufhörte. Die Tiere

entwickelten sich im Verlaufe der Erkrankung ebensogut wie die Kontrollen. Wir sehen in der nächsten Tabelle das Anfang- und Endgewicht der Tiere. Die Dauer des Versuches betrug 67 Tage.

Die Tiere entwickelten sich während der Erkrankung gut (Nr. 1, 3, 4, 5), ein Tier zeigte jedoch (Nr. 2) kaum eine Gewichtszunahme und dieses verloren wir am 29. Januar.

Das Körpergewicht betrug vor und nach dem Versuch bei den behandelten Meerschweinchen

Nr. 1	215 bzw.	390 g
„ 2	265 „	300 „
„ 3	295 „	340 „
„ 4	165 „	250 „
„ 5	280 „	360 „

Die Behandlung der Tiere mit dem Schilddrüsenextrakt wurde nach der ersten Tuberkulinimpfung begonnen, und zwar erhielten die Tiere

vom 26. Dezember 1916 bis	8. Januar 1917	täglich	0,50 ccm	Thyreoidin
„ 2. Januar 1917	„ 24. „	„	0,75	„ „
„ 24. „	„ 29. „	„	1,0	„ „
„ 29. „	„ 7. Februar	zwei	1,0	„ „

Die Verfolgung der anatomischen Veränderungen hatte bei den behandelten Tieren zweimal kleinere und zweimal grössere Infiltrationen ebenso wie bei den Kontrollen gezeigt. Infolgedessen können wir aus den anatomischen Veränderungen der verwendeten Versuchstiere keine sicheren Schlüsse auf die allergischen Verhältnisse ziehen.

Wir haben aus den Tuberkulinreaktionen dieser Tiere zweifellos feststellen können, dass die behandelten Tiere eine gesteigerte Allergie besaßen.

Die mit Thyreoidin behandelten Tiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 2 mal,

„ „ „	„ „ „	„ „ „	„ „ „	III 1 „
„ „ „	„ „ „	„ „ „	„ „ „	II 2 „

Die Kontrolltiere erreichten den Empfindlichkeitsgrad IV 0 mal

„ „ „	„ „ „	„ „ „	„ „ „	III 0 „
„ „ „	„ „ „	„ „ „	„ „ „	II 5 „

Die Tiere gaben auf die Intrakutanimpfungen in der 4. Krankheitswoche folgende Reaktionen:

Thyreoidintier				Kontrolltier	
Nr. 1	+++	++	++!	Nr. 1	+++!
„ 2	+++!	++!	+ +!	„ 2	+++!
„ 3	!+++!	!++!	— —	„ 3	+++!
„ 4	—	+	— —	„ 4	+++ s. schw. +
„ 5	!+++!	!++!	++!	„ 5	!+++!

Diese Allergiesteigerung war bei den behandelten Tieren noch in der fünften Woche der Erkrankung nachweisbar.

Wir möchten unsere Resultate bezüglich dieser Gruppe dahin zusammenfassen, dass die Allergie der Tiere durch das Schilddrüsenextrakt erhöht werden konnte.

Versuche mit Glanduovin.

Die Versuchstiere zeigten ebenfalls eine ausgezeichnete Toleranz des Präparates, welches übrigens auf die Entwicklung der Tiere keinen Einfluss auszuüben schien. Auch diesen Tieren wurde das Mittel wie den obigen nach den ersten intrakutanen Reaktionen verabreicht. Die Tiere erhielten:

vom 26. Dezember 1916 bis	2. Januar 1917	täglich	0,25 ccm	Glanduovin
„ 2. Januar 1917	„ 7. „	„	0,50	„ „
„ 7. „	„ 19. „	„	1,0	„ „
„ 19. „	„ 8. Februar	„ zwei	1,0	„ „

Die Gewichtsverhältnisse der Tiere zeigten bei allen Tieren eine Gewichtszunahme. Bis zum Abschluss der Experimente (7. Februar 1917) haben wir kein einziges Tier verloren.

Die morphologischen Veränderungen der inguinalen Lymphdrüsen haben auch bei diesen Tieren kein eindeutiges Verhalten gezeigt. In zwei Fällen beobachteten wir paketförmige Infiltrationen, weshalb diese mit den Kontrollen nicht gut zu vergleichen waren. In einem Falle beobachteten wir kleinere, in einem Falle grössere Infiltrationen wie bei den Kontrollen. Aus den anatomischen Veränderungen möchten wir daher ebenfalls keine Schlüsse auf die Reaktionsfähigkeit der Tiere ziehen.

Die Tuberkulinreaktionen liessen ebenfalls keinen Einfluss dieses Präparates auf die Allergie der Tiere erkennen.

Versuche mit Hypophysenextrakt.

Die Tiere haben dieses Organextrakt anfangs gut vertragen. Einige der Versuchstiere zeigten trotz der ausgedehnten — bis zu den Muskeln und Knochen reichenden — eitrigen Nekrosen, welche an den Infektionsstellen entstanden, beträchtliche Gewichtszunahmen. Von fünf Tieren blieben bis zum Abschluss des Experimentes (7. Februar 1917) drei Tiere am Leben.

Die Behandlung der Tiere geschah folgendermassen:

vom 26. Januar 1916 bis	2. Januar 1917	täglich	0,25 ccm	Pit.
„ 2. „ 1917	„ 12. „	„	0,50	„ „
„ 12. „	„ 20. „	„	1,0	„ „
„ 20. „	„ 24. „	„ zwei	1,0	„ „

Die anatomischen Veränderungen bzw. die Infiltrationen der inguinalen Lymphdrüsen zeigten bei den behandelten Tieren kein

konsequentes Verhalten. Ebenso glückte uns nicht, aus den Resultaten der Tuberkulinimpfungen die besonderen Allergieverhältnisse zu erkennen. Wie aber bereits erwähnt, traten an den Injektionsstellen ausgedehnte, eitrig-nekrotische Nekrosen auf, weshalb die Resultate der Intrakutanimpfungen nicht einwandfrei zu beurteilen waren.

Zusammenfassung.

Bevor wir die Resultate unserer Versuche abschliessen, möchten wir hervorheben, dass wir in einer anderen Versuchsreihe die Experimente in gleicher Richtung wiederholen wollen, und das Präparat vom Tage der Infektion an und nicht nach dem Ablauf der biologischen Inkubation zu verabreichen beabsichtigen.

Wir möchten unsere Erfahrungen auf Grund unserer letztbeschriebenen Experimente im folgenden zusammenfassen:

1. Es gelang uns wegen der geringen Anzahl der verwendeten Versuchstiere nicht, bestimmte Differenzen in den makroskopischen Veränderungen der regionären Lymphdrüseninfiltrationen so unter sich als im Vergleich zu den Kontrollen zu erkennen.
2. Von den angewandten Mitteln zeigte nur das Schilddrüsenextrakt eine allergiesteigernde Wirkung. Diese äusserte sich in den verstärkten Tuberkulinreaktionen der behandelten Tiere, welche noch in der fünften Woche der Erkrankung deutlich zu erkennen war.

6. Serie.

Die Einwirkung der akuten Zeotoxikose (experimentelle Tierpellagra) auf die Allergie.

Neusser erkannte die Tatsache, dass sich unter den pellagrösen Menschen wenige mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose befinden. Nach den Beobachtungen im Görzer Barmherzigen-Spitale wurde innerhalb mehrerer Jahre unter den im Spital befindlichen Geisteskranken kein einziger Fall von Tuberkulose notiert, während sonst fast sämtliche in denselben Räumen untergebrachten Geisteskranken an Tuberkulose starben. Wir haben also die Frage einer experimentellen Prüfung unterworfen und nach den Ursachen dieser Immunität der Pellagrösen geforscht bzw. festzustellen gesucht, ob diese Immunität nur eine scheinbare oder eine tatsächlich bestehende ist.

Wir werden an anderer Stelle von unseren zahlreichen Beobachtungen und Erfahrungen, welche sich auf die spezielle Verpflegung

der Tiere sowie auf die Symptomatologie der doppelten Erkrankung und auf die pathologisch-anatomischen und mikroskopischen Verhältnisse derselben beziehen, referieren.

Diese Tierversuche gingen mit denjenigen der Serie 1 parallel, wodurch also die Versuchstiere der vorigen Serie gleichzeitig als Kontrolle (in bezug auf das Gewicht, Farbe, Beleuchtung und Ernährung) dienten. Die Gruppe der Maistiere und die der Kontrollen bestand somit aus 17—17 Gliedern mit je 10 weissen und 7 farbigen Exemplaren. Eine Gruppe der Maistiere befand sich im Lichte, die andere Gruppe im Dunkeln.

Das Körpergewicht der Lichttiere Nr. 1—17 betrug 81?, 241, 285, 208, 214, 245, 242, 211, 175, 182, 805, 260, 248, 210, 218, 175, 144 g.

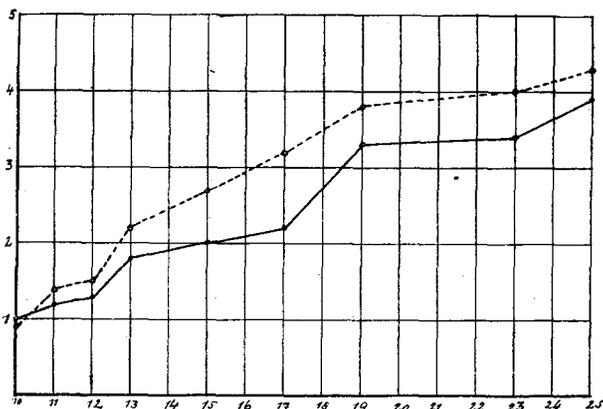
Das Körpergewicht der Dunkeltiere Nr. 1—17 betrug 688, 233, 259, 226, 228, 224, 238, 204, 212, 193, 636, 315, 300, 218, 218, 188, 167 g.

Die anatomischen Veränderungen, welche die Maistiere während der doppelten Erkrankung zeigten, möchten wir im folgenden besprechen. Die anatomische Inkubation der Maistiere lief mit der der Kontrolltiere gleichzeitig ab. Wir beobachteten auch bei unseren Maistieren die regelmässige Erkrankung der inguinalen Lymphdrüsen entgegen der poplitealen. Wir haben ferner die interessante Beobachtung gemacht, dass die poplitealen Lymphdrüsen bei den Maistieren später erschienen als bei den Kontrolltieren.

Bei den Lichttieren fanden wir folgende Verhältnisse: Die inguinalen Lymphdrüsen infiltrierten sich bei den Maistieren durchschnittlich nach 10 Tagen, die poplitealen nach 17 Tagen. Bei den tuberkulösen Kontrolltieren dagegen nach 10 bzw. 15 Tagen.

Einfluss der Farbe der Tiere bei der Zeotoxikose.

Kurve 5.



Lichttiere. weisse Maistiere —, farbige Maistiere ---

Die Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit der inguinalen Lymphdrüsen zeigte bei den Maistieren einen Ablauf, welcher in den nächsten Mittelkurven und Kurventabellen veranschaulicht ist. Wenn wir die Lymphdrüseninfiltrationen der Versuchstiere bezüglich ihrer Farbe vergleichen, so ergibt die Mittelkurve Nr. 5 bzw. die Kurventabelle Nr. IV, dass die sieben weissen Lichttiere auf die Infektion mit geringeren Lymphdrüsen-schwellungen reagiert hatten wie die sieben farbigen.

Dieses Verhalten der weissen Tiere steht demjenigen der Kontrolltiere entgegen, da diese umgekehrt auf die stattgefundene Infektion stärker wie die farbigen antworteten.

Wenn wir die pellagrösen Dunkeltiere bezüglich ihrer Farbe vergleichen, so ergibt sich interessanterweise das nämliche Ergebnis. Es ist aus nächststehender Mittelkurve 6 und Kurventabelle IV zu ersehen, dass im Dunkeln die weissen pellagrösen Versuchstiere vom 19. Tage an geringere Lymphome aufwiesen wie die farbigen, und zwar ebenfalls im Gegensatz zu den Kontrollen, welche sich in umgekehrter Richtung verhielten.

Über den Einfluss der Lichtwirkung wurden wir durch weitere Vergleiche unserer Tiere belehrt. Wir haben diesbezüglich in der Entwicklung der anatomischen Veränderungen keine bestimmten Differenzen feststellen können. Die Tiere verhielten sich ziemlich gleich und wiesen nur geringfügige Differenzen auf, welche noch in den Rahmen der Versuchsfehler fallen. Dies ist in nächster Mittelkurve 7 und in Kurventabelle V ersichtlich.

Wenn wir nun schliesslich unsere Tiere bezüglich ihrer Zeotoxikose betrachten und mit den Kontrollen vergleichen, und hierbei von der Farbe und Belichtungsverhältnissen absehen, so ergibt sich aus den zugehörigen Mittelkurven 8 und 9 und Kurventabellen VI und VII, sowohl im Lichte wie im Dunkeln, die stark allergieerniedrigende Wirkung der Zeotoxikose, welche sich in bedeutend geringeren Lymphdrüsen-Infiltrationen gegen die normal gefütterten Kontrollen kundgibt.

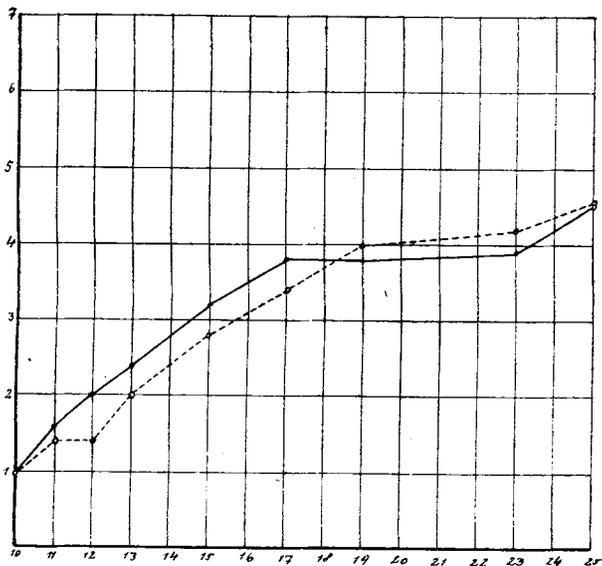
Nun gehen wir auf die Analyse der Tuberkulinreaktionen unserer Versuchstiere über.

Die ersten Tuberkulinreaktionen zeigten bezüglich der Farbe der Tiere, dass die weissen Lichttiere zwar weitaus stärker reagiert hatten wie die farbigen, die Differenzen jedoch lange nicht so scharf ausgeprägt waren wie bei den Kontrollen.

Die geringere Reaktionsfähigkeit der pigmentierten Tiere gegen die albinotischen war auch bei den Dunkeltieren zu beobachten, jedoch waren hierbei die Differenzen bezgl. der Intensität der Reaktionen grösser wie im Lichte.

Einfluss der Farbe der Tiere bei der Zeotoxikose.

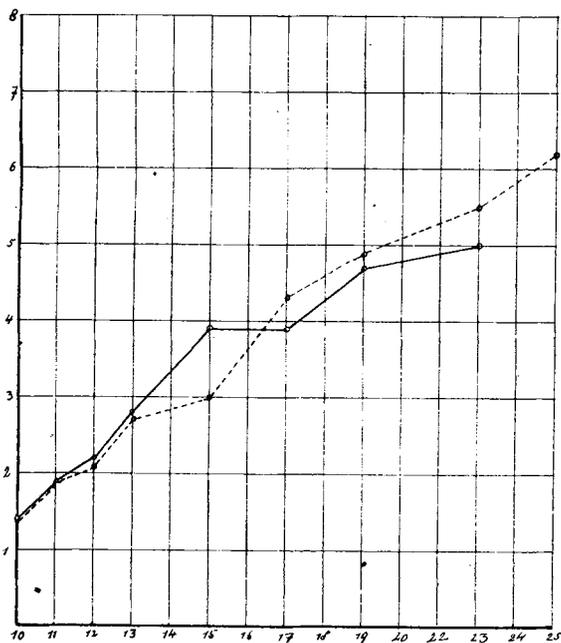
Kurve 6.



Dunkeltiere. weisse Maistiere —, farbige Maistiere

Einfluss der Belichtung bei der Zeotoxikose.

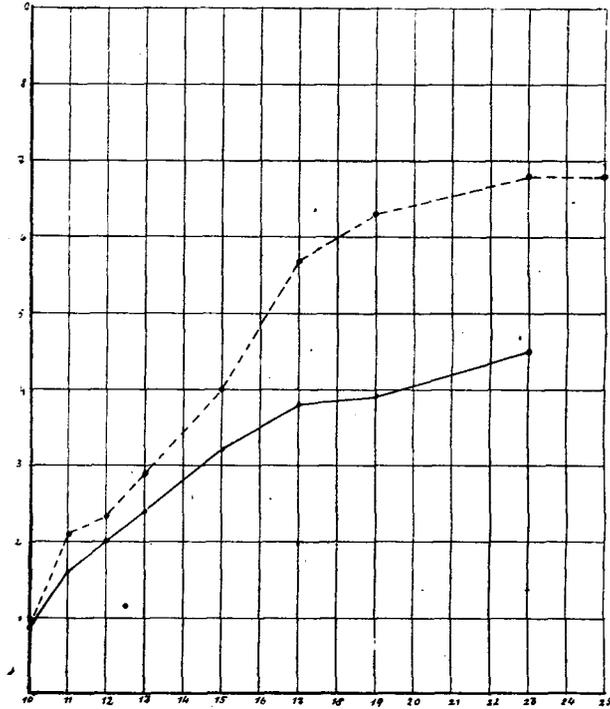
Kurve 7.



Maistiere im Lichte —, Maistiere im Dunkeln

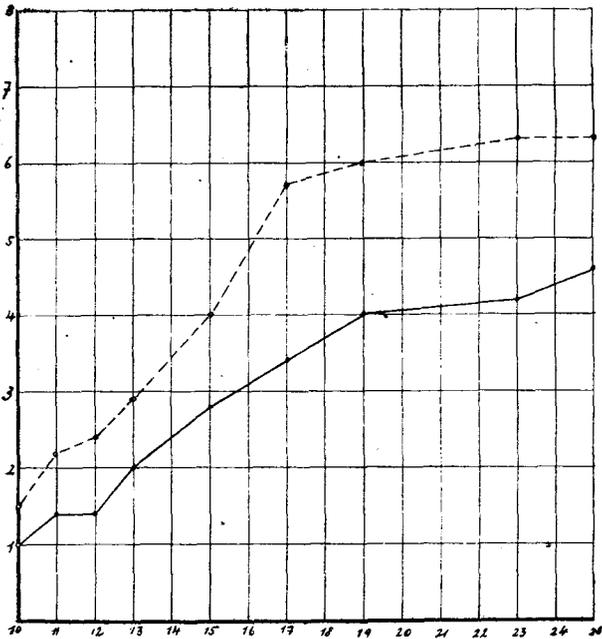
Einfluss der Zeotoxikose.

Kurve 8.



Lichttiere. Maistiere —, Kontrolltiere

Kurve 9.



Dunkeltiere. Maistiere —, Kontrolltiere

Die Tuberkulinreaktionen ergaben interessante Ergebnisse bezüglich der Belichtung der Tiere. Bei der ersten Impfung reagierten die Lichttiere sowohl in der Qualität, Intensität und Empfindlichkeitsgrad der Reaktionen stärker als die Dunkeltiere. Die allergischen Verhältnisse dieser Tiere verhielten sich also der Richtung nach gleich wie die Kontrollen, jedoch blieben diese quantitativ bedeutend hinter denjenigen der Kontrollen zurück. Bei der zweiten und dritten Tuberkulinimpfung erhielten wir die gleichen Resultate, jedoch mit dem Unterschiede, dass die Maistiere im Vergleich zu den Kontrollen noch schwächer reagiert hatten.

Die Tuberkulinreaktionen ergaben bezüglich der Zeotoxikose, also von den Farben- und Belichtungsverhältnissen abgesehen, dass die Maistiere bezüglich Qualität, Intensität und Empfindlichkeitsgrad der entstandenen Reaktionen wesentlich schwächer reagiert hatten wie die Kontrollen. Diese Unterschiede waren direkt frappant.

Der Empfindlichkeitsgrad IV wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	15 Maistieren	2 mal,
Der Empfindlichkeitsgrad III wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	„ „	8 „ (1?)
Der Empfindlichkeitsgrad II wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	„ „	6 „
Der Empfindlichkeitsgrad IV wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	17 Kontrolltieren	7 „
Der Empfindlichkeitsgrad III wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	„ „	15 „ (2?)
Der Empfindlichkeitsgrad II wurde bei der ersten	Intrakutanimpfung erreicht von	„ „	2 „

Die Licht-Tiere reagierten auf die Intrakutanimpfungen mit folgenden Reaktionen:

Maistier Nr. 1	+++	++	+	—
„ „ 2	—	—	—	—
„ „ 3	+++!	++!	—	—
„ „ 4	++++!	++	+?	—
„ „ 5	+++	+ - + +	—	—
„ „ 6	++++!	++	+	+
„ „ 7	+++	++	—	—
„ „ 8	—	—	—	—
„ „ 9	+++	+	—	—
„ „ 10	+++!	++	+	—
„ „ 11	+++!	!++!	++!	—
„ „ 12	+++!	++	+	—
„ „ 13	+++	+ - + +	+	—
„ „ 14	+++	+	—	—
„ „ 15	++ - + + +	—	+	—
„ „ 16	+++	+	+	—
„ „ 17	+++	—	—	—

Kontrolltier Nr.	1	! + + + !	! + + !	! + + !	--
„	2	! + + + !	+ + - + + +	+ +	
„	3	! + + + !	! + + !	+ +	+ +
„	4	! + + + !	! + + !	+ +	+ +
„	5	! + + + !	+ + + !	+ +	+ +
„	6	! + + + !	+ + + !	+ +	+ +
„	7	! + + + !	! + + + !	+ +	+ +
„	8	! + + + !	! + + !	+ +	+ +
„	9	! + + + !	+ + !	+ +	+ +
„	10	+ + + !	! + + !	+ +	--
„	11	+ + + !	! + + !	+ +	--
„	12	! + + + !	+ +	+ +	--
„	13	+ + +	+ +	--	--
„	14	+ + +	+ +	--	--
„	15	+ + +	+ +	+ ?	--
„	16	+ + + !	+ +	--	--
„	17	+ +	+ +	+ ?	--

Bei dieser Gelegenheit müssen wir aus unseren späteren Ausführungen einige Resultate hervorgeifen. Diese betreffen die Mortalitätsverhältnisse der Maistiere in bezug auf die Farbe derselben und im Vergleich zur Mortalität der Kontrolltiere.

Die Mortalität der Maistiere war im allgemeinen eine viel höhere als die der Kontrolltiere. Wir hatten bis zum 65. Tage der Erkrankung vier Kontrolltiere verloren, während in dieser Zeit sämtliche Maistiere, an der Zahl 35, zugrunde gingen. Es ergab sich ferner, dass die weissen Versuchstiere viel eher der doppelten Erkrankung zum Opfer fielen als die farbigen. Bis zum 46. Tage der Erkrankung hatten wir 10 weisse Versuchstiere verloren, während wir in der gleichen Zeit nur vier farbige Tiere verloren.

In Versuchsserie II haben wir bereits den Einfluss der Inanition und Unterernährung auf die Allergie studiert. Wir sahen, dass die Unterernährung die Allergie der Versuchstiere stark erniedrigt und dass die Hungertiere eine erhebliche Mortalität erlitten haben. Es war daher der Einwand, dass die Maistiere nicht der Zeotoxikose, sondern der Unterernährung zum Opfer fielen, naheliegend.

Zur Klärung dieser Frage haben wir die Gewichtsverhältnisse der Maistiere mit denen der Kontrolltiere verglichen. Es ergab sich aus dem Vergleich, dass die Kontrolltiere eine Gewichtszunahme zeigten, die Maistiere dagegen im Gleichgewicht blieben. Eine Ausnahme bildeten nur die grossen und alten Exemplare, welche in beiden Gruppen beträchtliche Gewichtsverluste erlitten.

Wir möchten nicht verhehlen, dass wir am Anfange unserer Versuche versäumt hatten, unsere Tiere bezüglich ihrer Gravidität zu untersuchen, und dass wir darauf nur nach zahlreichen Be-

obachtungen und Erfahrungen aufmerksam geworden sind. Diese Verhältnisse wurden bereits besprochen, und wir erwähnen hierbei nur kurz, dass die graviden Exemplare stets unter den grossen und alten zu finden waren, welche nach der Gravidität eine gewaltige Gewichts- und Allergieabnahme zeigten. Wir beobachteten bei den Maistieren öfters Aborte, und glauben nicht zu irren, wenn wir annehmen, dass sich die graviden Tiere unter den grossen Maistieren befanden, welche sodann nach erfolgtem Abort beträchtliche Gewichtsabnahmen erlitten. Von diesen Fällen abgesehen, steht also fest, dass die Maistiere bezüglich ihrer Gewichtsverhältnisse stark hinter den Kontrollen blieben. Der erhobene Einwand, dass die Tiere nicht infolge ihrer Zeotoxikose, sondern infolge der Unterernährung zugrunde gingen, scheint somit an Wahrscheinlichkeit zu gewinnen. Diejenigen Tierkontrollen aber, welche mit Tuberkulose nicht infiziert wurden, sondern ausschliesslich nur als Kontrolle der Maistiere dienten, überzeugen uns vom Gegenteil dieser Annahme. Diese Tiere erlitten nämlich anfangs und vorübergehend eine geringe Gewichtsabnahme und zeigten sodann aber eine beträchtliche Entwicklung und Gewichtszunahme, indem sie im allgemeinen ein viel höheres Lebensalter erreichten als die tuberkulotischen Kontrolltiere.

Infolgedessen fiel auch unser oben erhobener Einwand, und es ging einwandfrei hervor, dass die Allergie durch die Zeotoxikose und nicht durch die Ernährungsverhältnisse geschwächt wurde. Es stand ja übrigens unseren Maistieren frei, sich mit der nötigen Nahrung zu versehen und diese ebenso zu verwerten wie die entsprechenden Kontrollen, welche nur an Tuberkulose bzw. nur an Zeotoxikose litten und welche sämtlich eine beträchtliche Gewichtszunahme zeigten.

Im Sinne der herrschenden photodynamischen Theorie der Pellagra könnten wir jedoch unsere Resultate dermassen deuten, dass unsere Tiere nicht infolge ihrer Zeotoxikose, sondern infolge der photosensibilisierenden Strahlenwirkung zugrunde gingen. Auf die Unhaltbarkeit dieser Auffassung möchten wir an dieser Stelle mit einigen Tatsachen hinweisen. Wir haben nämlich bereits darauf aufmerksam gemacht, dass die weissen Kontrolltiere, welche bei normaler Kost gehalten wurden, der tuberkulösen Erkrankung früher zum Opfer fallen als die farbigen. Es würde daraus nicht die sensibilisierende Einwirkung der Sonnenstrahlen auf die weissen tuberkulösen Tiere, sondern vielmehr ein Umstand von allgemeiner Gültigkeit folgen, dass die albinotischen Tiere gegen infektiöse und toxische Schädigungen im allgemeinen weniger resistent sind als die pigmentierten. Die Erklärung dieses Umstandes, welcher von den Experi-

mentatoren nicht genügend berücksichtigt wurde, liegt in der pathologischen Natur der albinotischen Tiere, welche als heredodegenerierte Objekte aufzufassen sind. Wir hatten somit den Einwand, dass die Tiere nicht der akuten Zeotoxikose, sondern der schädigenden Strahlenwirkung zum Opfer fielen, ebenfalls behoben.

Und nun möchten wir kurz die experimentelle Antwort auf die eingangs besprochene Fragestellung: weshalb sich unter den pellagrösen Menschen auffallend wenige mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose befinden, geben.

Wir hatten bereits gesehen, dass die Erkrankung nach der Maisfütterung mit einer Intoxikation einsetzt, welche die Allergie gegen Tuberkulose stark erniedrigt und dadurch die Energie der Schutz- und Abwehrkräfte der Organismen schwächt. — Wenn wir die Resultate der Tierversuche auf den Menschen übertragen dürfen, so ist die Annahme, dass dieser, infolge der vorwiegenden Maisnahrung eingetretene Sturz seiner Allergie, der tuberkulösen Infektion erliegt, berechtigt. Nur wenige der Pellagrakandidaten erreichen somit den Zeitpunkt der chronischen Zeotoxikose, als die Erkrankung die charakteristischen Symptome der Pellagra aufweist. Die Immunität der Pellagrakranken gegen Tuberkulose ist also durch die Selektion bedingt und ist somit nur eine scheinbare.

Zusammenfassung.

1. Das Erscheinen der inguinalen Lymphome wird von der Zeotoxikose der Tiere nicht beeinflusst.
2. Die Reihenfolge der Lymphdrüsenanschwellungen (inguinale, popliteale) stimmte mit derjenigen der Kontrolle überein, jedoch erscheinen bei den Maistieren die Infiltrationen der poplitealen Lymphdrüsen später als bei den Kontrolltieren.
3. Die Grösse der Lymphome zeigte in bezug auf die Farbe unserer Tiere folgendes Verhalten. Die weissen Lichttiere besaßen geringere Lymphdrüseninfiltrationen als die der pigmentierten. Die Tiere verhielten sich in dieser Beziehung den Kontrollen entgegengesetzt, bei denen die grossen Lymphdrüseninfiltrationen der weissen Lichttiere diejenigen der farbigen an Grösse übertrafen. Im Dunkeln haben wir ebenfalls die Beobachtung gemacht, dass die Lymphdrüseninfiltrationen der weissen Dunkeltiere kleiner waren als die der farbigen. Später waren jedoch einwandfreie Differenzen nicht zu erkennen.

Was die Lymphdrüsengrößen der Tiere bezüglich ihrer Belichtung betrifft, so hatten zwar anfangs die Lichttiere auf die Infektion mit grösseren Infiltrationen reagiert als die Dunkeltiere, jedoch verwischten sich später die Unterschiede.

Es ergab sich fernerhin aus den Versuchen, dass die Zeotoxikose die Reaktionsfähigkeit der Tiere erheblich erniedrigte, wodurch die Lymphdrüseninfiltrationen der Maistiere viel geringere waren als die der Kontrollen, und dass die Erniedrigung in qualitativer und quantitativer Hinsicht diejenigen Veränderungen übertraf, welche durch die Farbe und Belichtung der Tiere hervorgerufen wurden.

4. Die Tuberkulinreaktionen zeigten folgendes Verhalten. Die nach ihrer Farbe gruppierten Tiere zeigten die grössere Allergie der weissen Maistiere gegen die farbigen, wobei jedoch die quantitativen Differenzen nicht so scharf ausgeprägt waren wie bei den Kontrollen.

Der Vergleich der Tuberkulinreaktionen nach der Belichtung der Tiere ergab, dass das Licht die Allergie der Maistiere im Gegensatz zu den Kontrollen nur in geringem Grade erhöhte.

5. Die Tuberkulinreaktionen der Maistiere waren bezüglich ihrer Qualität, Intensität und Empfindlichkeitsgrad erheblich geringer als bei den Kontrollen.
6. Die Maistiere erlitten gegen die Kontrolltiere eine recht erhebliche Mortalität.
7. Die weissen Maistiere hatten eine grössere Mortalität als die farbigen.
8. Der Tod der Tiere erfolgte nicht infolge einer Inanition oder Unterernährung, sondern infolge des gleichzeitigen Bestehens der Tuberkulose und der akuten Zeotoxikose.

3. Kapitel.

Allgemeine Zusammenfassung.

I. Über die allgemeine Methodik.

Wir verwenden gleichfarbige, am besten albinotische oder nur in geringem Grade partiell pigmentierte Meerschweinchen in einem Alter von 2—3 Monaten und einem Gewicht von 170—350 g. Gravide Tiere sind zu den Versuchen nicht geeignet. Die ausgewählten Tiere,

welche zweckmässig in Gruppen geordnet sind, welche auch bezüglich des Körpergewichtes einander entsprechen, werden mit einer 4—6 wöchentlichen frisch virulenten Kultur vom Typ. hum. in einer Menge von 0,005—0,008 mg in 0,5 ccm Suspension gleichzeitig subkutan infiziert. Die Tiere werden in einem gleichmässig belichteten Raume gehalten und in gleicher Weise gefüttert. Die anatomische Reaktionsfähigkeit bzw. die Allergieveränderungen werden mit dem Ablauf der anatomischen Inkubation bzw. vom 10. Tage der biologischen Inkubation durch die Kontrolle der Lymphdrüseninfiltrationen und nach dem Ablauf der biologischen Inkubation durch Intrakutanimpfungen, welche nach Römer mit einer Tuberkulinmenge von 0,02, 0,002, 0,0002 und 0,00002 ccm vorgenommen werden, verfolgt.

II. Über die Beziehungen der anatomischen Veränderungen zur Allergie.

1. Die anatomische Inkubation der Tuberkulose stand in keinem Zusammenhange mit der Farbe und Belichtung der Tiere und blieb von der Zeotoxikose, Inanition, Thyreoidin-, Glanduovin-, Pituitrin- und Benzolbehandlung ebenfalls unbeeinflusst.

2. Die Reihenfolge der (inguinalen und poplitealen) Lymphdrüsenanschwellungen erwies sich von obigen Faktoren ebenfalls unabhängig.

3. Die Grösse der Lymphome war bei den albinotischen Tieren bedeutender als bei den farbigen. Eine Ausnahme bildeten die Maistiere. Unter dem Einfluss der Zeotoxikose reagierten nämlich die weissen Versuchstiere mit geringeren Lymphdrüseninfiltrationen als die farbigen.

Das Wachstum der Lymphdrüsen war im allgemeinen unabhängig von der Belichtung der Tiere.

Mit den Körpergewichtsverhältnissen standen die Lymphdrüseninfiltrationen ebenfalls in keiner Beziehung.

Die Lymphome der Maistiere waren kleiner als die der normal ernährten Kontrollen.

Die Lymphome der Hungertiere waren ebenfalls kleiner als die der Kontrollen.

4. Das Erscheinen der Primäraffekte gab uns keinen Anhaltspunkt für die quantitative Beurteilung der allergischen Verhältnisse.

III. Über die Beziehungen der Tuberkulinreaktionen zur Allergie.

Die Tuberkulinreaktionen der albinotischen Tiere zeigten auf eine erhöhte allergische Fähigkeit dieser Tiere gegenüber jener der farbigen.

Die Unterschiede der Reaktionen waren noch in der siebten Woche der Erkrankung deutlich ausgeprägt.

Mit der Progression des Krankheitsprozesses nahm die Allergie der weissen Tiere ab, die der farbigen dagegen zu.

Die Tuberkulinreaktionen zeigten in bezug auf die Lichtwirkung eine erhöhte Allergie der Lichttiere im Vergleich zu den Dunkeltieren an.

Die erhöhte Allergie der Lichttiere war noch in der siebten Woche der Erkrankung experimentell nachweisbar.

Die Allergie der Lichttiere nahm mit den Fortschritten des Krankheitsprozesses nur wenig, diejenige der Dunkeltiere stärker ab.

Die Tuberkulinreaktionen waren bei den Maistieren viel schwächer wie bei den Kontrollen. Die Abnahme der Allergie übertraf an Stärke diejenige, welche durch die Pigmentation und den Lichtabschluss bewirkt wurde.

Die Tuberkulinreaktionen zeigten bei den guternährten Tieren auf eine Unabhängigkeit der Allergie von der Progression des Krankheitsprozesses binnen des untersuchten Zeitraumes, sowie auf die Unabhängigkeit von den Körpergewichtsschwankungen der Tiere. Bei den Hungertieren erfuhr die Allergie eine Erniedrigung, welche sodann durch eine darauffolgende Überernährung wieder erhöht werden konnte.

Die künstlich hervorgerufene Gewichtsabnahme des Körpergewichtes bei Tieren mit vorgeschrittener Tuberkulose beeinflussen kaum die Allergie, falls die Tiere vorher gut ernährt wurden und sich in guter Entwicklung befanden.

Die Tuberkulinreaktionen zeigten bei graviden Tieren während der Gravidität fast konstantes Allergieniveau an.

Nach der Geburt bzw. Abort erfuhr die Allergie eine Schwächung und sodann eine rapide Senkung.

Die Tuberkulinreaktionen zeigten bei den Tieren, welche einer Glandovin-, Pituitrinbehandlung unterworfen wurden, auf keine Beeinflussung der Allergie.

Das Schilddrüsenextrakt erwies sich jedoch als wirksam und besass eine allergiesteigernde Wirkung. Die erhöhte Allergie konnte noch in der siebenten Krankheitswoche nachgewiesen werden.

Die Tuberkulinreaktionen der Benzoltiere haben die allergie-schwächende Wirkung der grossen Dosen erkennen lassen. Mittlere Dosen bewirkten ebenfalls eine Schwächung der Allergie, erwiesen sich aber später — wahrscheinlich infolge Gewöhnung an dies Mittel — unwirksam. Kleine Dosen schienen die Allergie der Versuchstiere vorübergehend zu steigern.

IV. Über die Mortalität der Tiere usw.

Die weissen Tiere wiesen eine grössere Mortalität auf als die farbigen.

Die Maistiere besaßen ebenfalls eine viel grössere Sterblichkeit als die Kontrollen.

Die weissen Maistiere fielen der doppelten Erkrankung früher und schneller zum Opfer als die pigmentierten.

Die Mortalität hungernder Tiere war eine recht erhebliche.

Die Tiere, welche grosse Benzoldosen erhielten, besaßen ebenfalls eine hohe Mortalität, diejenigen, welche mit kleinen und mittelgrossen Benzoldosen behandelt wurden, wiesen jedoch eine längere Lebensdauer auf als die Kontrollen.

II. Teil.

Studien an Menschen.

1. Kapitel.

Über die quantitative Bestimmungsmethodik der menschlichen Allergie gegen Tuberkulose.

Wir haben im I. Teil die allgemeine Methodik geschildert, welche sich zum qualitativen und quantitativen Studium der allergischen Verhältnisse im Tierversuche als geeignet erwies. Mit Hilfe dieser Methodik liessen sich experimentelle Fragestellungen bezüglich künstlicher Beeinflussung der Allergie mit ausreichender Genauigkeit lösen. In diesem II. Teil möchten wir diejenigen experimentellen Bestrebungen und Resultate mitteilen, welche sich auf die Auffindung geeigneter Methoden betreff des Studiums menschlicher Allergiegeseetze und künstlicher Beeinflussung derselben bezögen.

Schon R ö m e r hatte den Gedanken gehegt, die quantitativen Intrakutanimpfungen zur Unterscheidung der aktiven und inaktiven Formen der Tuberkulose heranzuziehen. R ö m e r versuchte, den Grad bzw. die Grenze der Tuberkulinempfindlichkeit festzustellen, und suchte in diesen einen erkennbaren Unterschied je nach der inaktiven bzw. aktiven Form zu finden. Diesbezügliche Versuche führten jedoch — wie uns dies R ö m e r mitteilt — nicht zum gewünschten Resultate, offenbar infolge der grossen Tuberkulinempfindlichkeit des menschlichen Organismus. „Auf unsere Veranlassung hatte ein uns nahestehendes Krankenhaus solche Untersuchungen in die Wege geleitet, sie aber bald unterbrochen, weil, wie man uns mitteilte, auch tuberkulosefreie (natürlich klinisch tuberkulosefreie) Menschen schon auf ganz geringe Mengen intrakutan injizierten Tuberkulins reagiert hatten. Leider haben wir nicht in Erfahrung gebracht, um welche Mengen es sich gehandelt hat, noch auch, was besonders wichtig und das Entscheidende wäre, wie Patienten mit nachweisbar aktiver Tuberkulose sich in der Stärke ihrer Empfindlichkeit verhielten.“

Obzwar die von R ö m e r empfohlene Methode zur Entscheidung der Frage systematisch nicht weiter ausgebaut wurde, erschienen uns gleichgerichtete Untersuchungen aussichtslos. Vergeblich hätten sich auch unsere Versuche darauf gerichtet, als Massstab und zur Verfolgung allergischer Verhältnisse die Grenze der Tuberkulinempfindlichkeit unserer Kranken zu benützen. Wir mussten daher in der Anwendungsweise der R ö m e r'schen Intrakutanimpfungen gewisse prinzipielle Änderungen vornehmen. Wir versuchten als Grundlage unseres Verfahrens die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der einzelnen Reaktionsformen zu verwenden.

Es schien uns daher zunächst wichtig, ein allgemeines Bild über die Qualitäts- und Grössenverhältnisse sowie Ablauf der Tuberkulinreaktionen zu gewinnen. Dies konnte nur durch die Vornahme von Massenimpfungen verwirklicht werden. Diese hatten wir im Invalidenspital von Beszterczebánya ausgeführt, wo dessen Leiter Herr Privatdozent v. Benczur die Güte hatte, bei diesen Untersuchungen mitzuwirken und uns bei der Ausführung unserer Experimente gütigst zu unterstützen.

Zuerst haben wir also an einzelnen grossen Gruppen quantitative Intrakutanimpfungen vorgenommen, sodann folgte das Studium der qualitativen und quantitativen Eigenschaften der einzelnen Reaktionen. Wir verirrtens uns schon fast im Labyrinth der erhaltenen Resultate, als wir nach einer grossen Anzahl von Erfahrungen

durch Erkenntnis gewisser Allergietypen auf sichere Wege geleitet wurden. Auf Grund unserer Tierexperimente haben wir nämlich das wichtige experimentelle Prinzip aufgestellt, die einzelnen Allergietypen voneinander zu trennen und Individuen mit gleicher Allergie gruppenweise in den Versuchen zu verwenden.

Nach Ausführung unserer Massenimpfungen haben wir also Kranke von gleicher Allergie ausgewählt bzw. gruppiert. Nun haben wir die einzelnen Allergiegruppen in zwei weitere Gruppen geteilt, von denen die eine die entsprechende Behandlung erhielt, die andere dagegen unbehandelt blieb und zur Kontrolle diente.

Durch diese weitgehende Verfeinerung unserer Methodik gelang es uns tatsächlich, den grössten Teil der individuellen Einflüsse auszuschalten und dadurch diejenige Methode zu finden, welche zwar auf einem Massenversuch beruht, jedoch vorzüglich geeignet erscheint, um mit ihrer Hilfe die Tuberkulose-Allergie des menschlichen Organismus einem quantitativen Studium zu unterwerfen und die künstliche Beeinflussbarkeit derselben experimentell zu vollführen.

Die quantitative Methode der Intrakutanimpfungen.

Nachdem wir bereits die leitenden Prinzipien der allgemeinen Methodik kennen gelernt haben, möchten wir den technischen Teil unserer Versuche besprechen.

Wir verwendeten zu den Intrakutanimpfungen nach Erwägung der Hamburgerschen Arbeiten, welche sich auf die Bestimmung der Tuberkulinempfindlichkeit des Menschen beziehen, folgende Tuberkulinkonzentrationen: $1/1000$, $3/1000$, $5/1000$ ccm.

Die Technik der Herstellung unserer Tuberkulinverdünnungen war folgende:

wir haben uns vor allem folgendes vorbereitet:

1. 4 Stück sterilisierte Messzylinder von 100 ccm Inhalt mit der Bezeichnung AT. 1, 2, 3.
2. 4 Stück sterilisierte Erlenmeyer-Kölbehen von 100 ccm Inhalt mit der Bezeichnung 1, 2, 3, 4.
3. 2 Stück sterilisierte Glasstäbe, welche länger waren als die Höhe der Messzylinder.
4. Eine Mikropipette mit Hahn (s. Abb.).
5. Eine Pipette von 10 ccm Inhalt mit Zehntelteilung.
6. 500 ccm sterilisierte physiologische Kochsalzlösung.
7. Alttuberkulin Koch.

Die Reinigung unserer Mikropipette geschah mit Alkohol und Äther. Die Luft wurde mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe durchgezogen, indem wir vorerst am Ende der Pipette behufs Filtration der durchströmenden Luft ein steriles Wattebüschchen angebracht hatten. Die Pipette haben wir niemals durch Wärme sterilisiert, da wir eine Änderung des Kalibers befürchteten. Der Hahn der Pipette wurde stets trocken gelassen und niemals eingefettet.

Mit der gereinigten und sterilisierten Pipette zogen wir nun das konzentrierte Tuberkulin hoch, verschlossen sodann den Hahn und trockneten die Mündung mittelst eines Stückchens steriler Watte ab. Nun stellten wir das Tuberkulin auf einen bestimmten Teil-

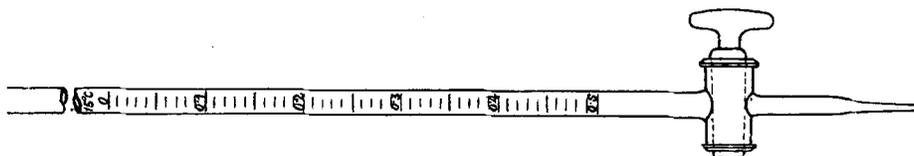


Fig. 1.

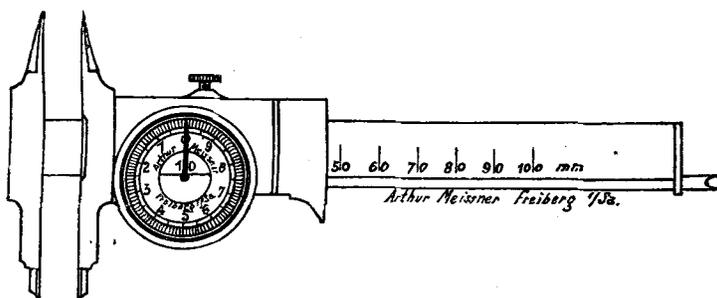


Fig. 2.

strich ein und behielten den Hahn der Pipette auch weiter in unserer Hand.

Der Assistent entfernte nun die Watte aus dem Messzylinder AT. und setzte ihn schräg unter die Mündung der Pipette, und wir liessen, die Wand des Messzylinders mit unserer Pipette berührend, 0,10 ccm Tuberkulin ab.

Der Gehilfe übernahm nun die Pipette von uns und wir übernahmen aus seiner Hand den Messzylinder mit der abgemessenen Tuberkulinmenge. Nun gossen wir in den Messzylinder 100 ccm Kochsalzlösung und sorgten für quantitatives Abspülen des Tuberkulins auf das genaueste. Nachdem wir den Messzylinder bis zur Marke aufgefüllt hatten, rührten wir die Verdünnung mit Hilfe eines sterilen Glasstabes um. Diese Lösung diente uns als Standard-tuberkulinlösung.

Nun wurden die weiteren Verdünnungen hergestellt. Wir entfernten aus den übrigen drei Zylindern die Watte und pipettierten mit Hilfe unserer 10 ccm-Pipette in den ersten 1 ccm, in den zweiten 3 ccm, in den dritten 5 ccm unserer Standardtuberkulinlösung ab. Sodann wurde die Kochsalzlösung bis zur Marke aufgegossen, wodurch sich also im ersten Zylinder 99, im zweiten 97, im dritten 95 ccm der Kochsalzlösung befanden. Diese Verdünnungen wurden nun mit dem zweiten sterilen Glasstabe umgerührt, und zwar wurde zunächst die schwächste und sodann aufsteigend die stärkere Verdünnung umgerührt. Nun wurden die einzelnen Verdünnungen in die entsprechend bezeichneten Erlenmeyerschen Kölbchen (1, 2, 3) gegossen. Im vierten Erlenmeyer befand sich sterilisierte Kochsalzlösung. Wir haben bei jeder Gelegenheit dafür gesorgt, dass wir stets die gleichen Gefässe zur Herstellung bzw. Aufbewahrung der entsprechenden Konzentrationen verwenden. Wir haben die Tuberkulinverdünnungen auch dann auf die geschilderte Weise vorbereitet, falls es sich um die Impfung einer einzigen Person gehandelt hat.

Die Technik der Injektion.

Wir möchten im folgenden die Technik, welche wir bei den Massenimpfungen angewendet haben, mitteilen. Die Ausführung der Impfungen an einzelnen Individuen folgt notwendigerweise aus dem vorigen. Wir hatten uns folgende Gegenstände vorbereitet:

1. 4 Stück Rekordspritzen von 1 ccm Inhalt mit der Nummerierung 1, 2, 3, 4.
2. 5 Stück feine, dünne Platinnadeln.
3. Spiritus- bzw. Bunsenbrenner.
4. Äther und Watte.

Die vier Rekordspritzen wurden mit den Platinnadeln armiert (eine Platinnadel blieb in der Reserve). Wir zogen nun Tuberkulinverdünnungen (Erlenmeyer-Kolben 1, 2, 3, 4) in die entsprechenden Spritzen (Nr. 1, 2, 3, 4) auf, nachdem die Spritzen vorerst mit den Tuberkulinverdünnungen wiederholt gut ausgespült wurden. Die Spritzen wurden sodann auf ein steriles Handtuch gelegt.

Die Kranken stellten wir in einer Reihe auf. Wir liessen sie ihre Hemden gut hinaufziehen und forderten sie auf, die rechtwinkelig gebeugten Unterarme ausgestreckt zu halten, und säuberten nun mit Äther die radialen Seiten beider Unterarme.

Der Assistent gab uns nun die Spritze zur Hand, nachdem vorerst die Platinnadel an der Spiritus- oder Bunsenflamme ausgeglüht wurde. Der Assistent reichte uns die Spritze, indem er die Nadel gegen sich wendet und wir übernahmen diese zwischen den Phalangen

unserer Zeige- und Mittelfinger, wodurch der Daumen frei blieb. Der Kranke kam nun zu uns und legte zuerst seinen rechten Arm in unsere linke Hand; wir spannten die Haut gut an und führten die Nadel in zentrifugaler Richtung mit leichtem Druck in die intradermale Schicht ein. Die Nadel rutschte mit der geschilderten richtigen Handhaltung in die intrakutane Schicht sozusagen spontan. Nachher setzten wir unseren freigebliebenen Daumen auf den Kolben der Spritze, welche wir — wenn notwendig — leicht herumdrehen konnten, um die Teilung der Spritze zur Sicht zu bekommen. Wir spritzten mit leichtem Druck 0,10 ccm Flüssigkeit der Tuberkulinverdünnung ein. Die Verdünnung II wurde am selben Unterarm wie Verdünnung I injiziert, und zwar in einer Entfernung von etwa 4—5 cm.

Der Kranke musste sich nach Ausführung der I. und II. Injektion umdrehen, wodurch wir seinen linken Arm in unsere rechte Hand zu liegen bekamen. Auf der Streckseite dieses Armes nahmen wir die Intrakutanimpfung mit der Verdünnung Nr. III und mit der Kontrolle IV auf oben angegebener Weise vor.

Wir forderten nun den Kranken auf, mit weiter ausgestreckt gehaltenem Unterarm die Revision der Impfung abzuwarten. Auf diese Weise gelang uns, im Verlaufe einer Stunde etwa 80 Kranke quantitativ mit Tuberkulin intrakutan zu impfen (320 Einzelimpfungen). Eine Rekordspritze reichte zur Impfung von 10 Kranken aus. Nach erfolgter Impfung der Gruppen geschah die Revision derselben. Wir beobachteten oft das Erscheinen von einem Bluttröpfchen oder das Aussickern einer minimalen Flüssigkeitsmenge aus dem Stichkanal. Diese wurden mit trockener Watte vorsichtig abgewischt. Es sei jedoch hervorgehoben, dass die Anwendung der III. bzw. der I. und III. Konzentration im allgemeinen vollständig ausreicht, und dass die Vornahme der Impfungen in mehreren Konzentrationen nur den Zweck verfolgt, sie einander als Kontrollen gebrauchen zu können.

Die Messung der Reaktionen.

Die Reaktionen haben wir anfangs nach den vorgeschriebenen üblichen 6—8 Stunden gemessen. Dies erwies sich aber später als überflüssig, da in diesem Zeitpunkte die Verhältnisse der traumatischen und chemischen, nicht aber die der spezifischen Reaktionen im Vordergrund stehen. Die Grösse der Reaktionen wurde sodann nach 24, 48 und 72 Stunden gemessen. Die Messung geschah zweckmässigerweise mit einem Meissnerschen Messapparat (s. Abb.). Mit diesem Apparate haben wir die Messungen äusserst schnell und

pünktlich ausführen können. Anfangs verwandten wir andere Nonien und Mikrometerschrauben, jedoch erwies sich keine so brauchbar und geeignet als die von uns empfohlene. Wir erwähnen noch an dieser Stelle, dass die Reaktionen ihr Maximum nach 48 Stunden erreichten, und dass die Gruppierung der Kranken nach Allergietypen nur nach der Aufnahme der Reaktionsmasse nach 48 Stunden geschehen ist.

Verlauf und Charakteristik der Reaktionen.

Wir unterscheiden im Verlauf der Reaktionen zwei Stadien. Erstens das traumatische und chemische, nicht spezifische Stadium, welches binnen 6—24 Stunden scharf ausgeprägt sein kann, jedoch spätestens nach 48 Stunden vollständig abklingt. Zweitens das spezifische Stadium, dem das subakute Stadium vorangeht, welches 6—8 Stunden nach erfolgter Injektion beginnt, von der traumatischen nicht zu trennen ist und sich aus ersterer ohne erkennbaren Übergang entwickelt. Die spezifische Reaktion erreicht ihre Höhe in 48 Stunden. Nach 72 Stunden sind die Grössen- und Intensitätsverhältnisse im Rückgang begriffen, klingen nach 1—4 Wochen vollständig ab und heilen, ohne eine Spur von Veränderung auf der Haut zu hinterlassen.

Die Qualität der Reaktionen

liess sich in folgenden allgemeinen Formen erkennen:

1. Diffuse, meist blasse und mittelstarke Hyperämie.
2. Starke, gut abgegrenzte Hyperämie.
3. a) Blasse Papel mit einem diffusen, blassen oder mittelstarken Hof.
- b) Blasse, bis mittelstarke Papel mit gut messbarem hyperämischem Hof.
- c) Starke Papel mit stark hyperämischem Hof.
- d) Papel (oft vesikulös) mit meist starker Infiltration des Reaktionsbezirkes.

Wir haben diese Qualitäten in unseren Protokollen mit folgenden Buchstaben bezeichnet:

- b = blass,
- sb = sehr blass,
- g = gross,
- H = Hof (d. h. diffuser Hof),
- Hy = Hyperämie,
- k = klein,
- P = Papel,
- V = Vesikel.

Wir haben bei jeder Revision ausser den angeführten Qualitäten auch die Intensität der Reaktionen notiert, indem wir auf Grund unzähliger Erfahrungen zunächst die entstandenen Intensitäten in drei Gruppen teilten.

Die I. Gruppe umfasst Reaktionen, welche einen gut abgegrenzten Hof besitzen. Sie können blass, mittelstark und stark ausgeprägt sein. Diese Reaktionen pflegen in der Regel keine Papel aufzuweisen oder nur eine kaum merkliche Papel. Diese Reaktionen bekommen keine besondere Erkennungs- bzw. Intensitätszeichen.

Die II. Gruppe umfasst Reaktionen, welche mit bestimmten Konturen gut zu messen sind, eine starke Hyperämie und eine stark ausgesprochene Papel besitzen. Diese Reaktionen bekommen als Intensitätszeichen ein Ausrufungszeichen (!).

Die III. Gruppe umfasst Reaktionen, welche mit stärkeren Entzündungserscheinungen und Infiltrationen des Reaktionsbezirkes, sowie grossen Papeln, Vesikeln verbunden sind. Die Mitte der letzteren ist oft hämorrhagisch. Diese Reaktionen erhalten als Intensitätszeichen zwei Ausrufungszeichen (!!).

Die Grössenverhältnisse der Reaktionen ergaben folgende Resultate. Die Reaktionen erreichten bei der ersten Tuberkulinimpfung nach 6 Stunden eine Durchschnittsgrösse von 2—4 mm. Die traumatischen Reaktionen verschwanden im Verlaufe der weiteren Zeit, sie waren nach 24 Stunden entweder nicht mehr zu sehen oder sie hatten noch eine Durchschnittsgrösse von 2—3 mm. Die spezifischen Tuberkulinreaktionen erreichten das Maximum ihrer Entwicklung nach 48 Stunden, ihre Durchschnittsgrösse betrug bei hypallergischen und mittelallergischen Kranken 3—10 mm, bei hyperallergischen dagegen 20 mm. Der maximale Durchmesser der Papel betrug bei den ersten Impfungen durchschnittlich 10—12 mm.

Über die Allergietypen.

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, hatten wir nach der genauen Notierung der Quantitäts-, Qualitäts- und Intensitätsverhältnisse der Reaktionen unserer Kranken nach ihrer allgemeinen allergischen Reaktion gruppiert. Wir unterscheiden folgende Typen:

1. die sehr stark reagierenden hyperallergischen,
2. die mittelstark reagierenden mittelallergischen,
3. die schwach reagierenden hypallergischen Typen,
hierzu rechnen wir ausserdem:
 - a) die schnell, aber schwach verlaufenden Reaktionen,
welche nach 48 Stunden abklingen,

b) die torpiden Reaktionen, welche nach 72 Stunden ihr Maximum erreichen und gewöhnlich eine Inkubationsdauer von 48 Stunden besitzen,

4. die nichtreagierenden anergischen Typen.

Hierher rechnen wir aus praktischen Gründen auch diejenigen Reaktionen, welche trotz hoher Konzentrationen nur schwach ausfielen.

Die prozentualen Verhältnisse der Allergietypen haben wir sodann an einem reichhaltigen Material festgestellt. Unsere Impfungen an 124 Kranken ergaben:

mittelallergische Reaktion	71 mal,
hypallergische Reaktion	24 mal,
torpide Reaktion	4 mal,
nach 48 Std. negative Reaktion	2 mal,
hyperallergische Reaktion	16 mal,
aergisch erwiesen sich	7 Kranke,
	<hr/>
	124 Kranke.

Im allgemeinen reagierten daher 94,4 % der Kranken positiv, 5,6 % der Kranken negativ auf die Intrakutanimpfungen. Somit gaben:

mittelallergische Reaktion	60,7 %
hypallergische Reaktion	20,5 %
hyperallergische Reaktion	13,7 %
torpide Reaktion	3,4 %
nach 48 Std. negative Reaktion	1,7 %
	<hr/>
	100 %

Die Gruppierung der Kranken nach Allergietypen.

Die einzelnen Gruppen haben wir dann in weitere zwei Gruppen geteilt; die eine bekam die vorhergesehene Behandlung, die andere dagegen blieb unbehandelt, und diente als Kontrolle. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass es zweckmässig erscheint, gleichgerichtete Versuche nur an mittelallergischen Kranken anzustellen, und zwar mit Rücksicht auf die niedrige prozentuelle Zahl der hyper- und hypallergischen Kranken, sowie mit Rücksicht auf das atypische Verhalten dieser Reaktionen, worauf wir übrigens später noch zurückkommen werden. Wenn wir z. B. eine Gruppe von 40 Kranken auf vorgeschriebene Weise mit Tuberkulin impfen, so befinden sich unter diesen durchschnittlich 24 mittelallergische Individuen, und wir können somit den Versuch gleichzeitig an 12 Kranken und 12 Kontrollen mit möglichster Ausschaltung individueller Differenzen

quantitativ anstellen. Die individuellen Unterschiede kommen aber leider zum Vorschein, wenn wir zu unseren quantitativen, vergleichenden Untersuchungen eine geringe Zahl der Kranken verwenden. Nun befinden sich in einer Gruppe von 40 Mitgliedern der geimpften Kranken nur 4—6 hyper- und hypallergische, welche dann gemäss unserer Vorschrift geteilt werden müssen. Wegen der geringen Zahl der Kranken gibt also der Vergleich der entstandenen Reaktionen keine einwandfreien Resultate.

Die Kranken wurden nach der entsprechenden Behandlung zum zweiten Male geimpft. Wir haben sodann nach erfolgter Aufnahme der Reaktionsmasse und genauer Notierung der Qualitäten und Intensitäten die behandelte und die Kontrollgruppe in eine Reihe aufgestellt und die entstandenen Tuberkulinreaktionen vergleichend betrachtet.

Die Reaktionsmasse blieben bei der zweiten Impfung entweder unverändert oder fielen grösser oder kleiner aus als bei der ersten Impfung. Es gelang uns jedoch nicht, in dem Reaktionsmodus der Kranken bestimmte Eigenschaften zu erkennen, was übrigens vom Standpunkte des Experimentes aus auch belanglos ist. Diese zweiten Tuberkulinreaktionen erreichten ihr Maximum ebenfalls nach 48 Stunden. Unter einem künstlichen Einfluss erreichten die Reaktionen ihr Maximum meistens nach 48 Stunden, in einigen Fällen jedoch war eine zeitliche Verschiebung bemerkbar, indem sich das Maximum früher oder später entwickelte.

Die Bewertung der Resultate.

Die Allergie wurde durch die Behandlung im allgemeinen in dreifacher Weise verändert. Diese Veränderung gab sich in gewissen Eigenschaften der einzelnen Tuberkulinreaktionen kund. Entweder wurden nämlich die Reaktionsmasse oder die Intensitäten oder beide zusammen verändert. Um die erhaltenen Resultate auch zahlenmässig vergleichen zu können, müssen wir uns zunächst aus den Reaktionsmassen der behandelten und unbehandelten Fälle die Durchschnittswerte berechnen. Dies geschieht, indem wir die erhaltenen Reaktionsmasse der einzelnen Konzentrationen nach 24 bzw. 48 Stunden addieren und dann ein Mittel aus diesen berechnen. Die Reaktionsmasse werden nach 72 Stunden nicht berechnet, da sich die Reaktionen im Abklingen befinden und sich die feineren Differenzen verwischen. Die Durchschnittswerte zeigen nun nach 24 und 48 Stunden je nach Erhöhung bzw. Erniedrigung der allergischen Kräfte eine Zunahme bzw. Abnahme der Reaktionsmasse.

Bei der Berechnung der Durchschnittswerte müssen wir von den Qualitäts- und Intensitätsverhältnissen der einzelnen Reaktionen absehen. Wir werden umgekehrt bei der vergleichenden Betrachtung der Intensitätsverhältnisse die Reaktionsmasse ausschalten.

Die praktische Ausführung der zahlenmässigen Wiedergabe der Qualitäten und Intensitätsverhältnisse wurde erst durch die Aufstellung der Reaktionsgrade möglich, in denen wir einen Ausweg gefunden haben. Diese Reaktionsgrade drückten gewisse qualitative Eigenschaften bzw. die Intensitätsverhältnisse der Reaktionen aus. So bedeutet

Reaktionsgrad I eine diffuse Hyperämie.

Reaktionsgrad II eine gut messbare intensive Hyperämie oder eine blasse mittelstarke Papel mit diffussem oder gut messbarem Hof.

Reaktionsgrad III eine Reaktion, welche aus einer starken Papel und intensiv hyperämischem Hofe besteht. Sie entspricht gleichzeitig dem II. Intensitätsgrad, welchen wir bei der Notierung unserer Ablesungen mit einem Ausrufezeichen bezeichnet hatten.

Reaktionsgrad IV stellt eine Reaktion vor, welche aus intensivster, oft vesikulöser Papel besteht, und eine mittelstarke oder äusserst starke Infiltration der Reaktionsbezirke aufweist. Sie entspricht ausserdem dem III. Intensitätsgrad, welchen wir bei der Notierung der Ablesungen durch zwei Ausrufungszeichen ausdrückten.

Wir haben die Reaktionsgrade nach 24, 48 und 72 Stunden berechnet.

Im Falle einer Allergieschwächung sahen wir vorwiegend die niedrigen Reaktionsgrade, im Falle einer Allergiesteigerung die höheren. Die Differenzen waren oft nur nach 24 und 72 Stunden ausgeprägt. Die Unterschiede verwischten sich manchmal nach 48 Stunden, als die Reaktionen ihr Maximum erreicht hatten. Oft blieben aber die Differenzen vom ersten Tage bis zum Abklingen der Reaktionen bestehen.

Die Kritik der Methode.

Wir haben uns über die Genauigkeit unserer Versuche durch Massenimpfungen überzeugen können, welche wir in verschiedenen Zeitpunkten an 30—40 Kranken ausgeführt hatten. Diese Reaktionen bewiesen die Genauigkeit unserer Technik, da die Reaktionen bei sämtlichen Impfungen fast in gleicher Weise abliefen und kleinere Differenzen in den Reaktionsgrössen nur vereinzelt vorkamen.

Wir haben sodann, um die einwandfreie Beurteilung unserer Resultate zu ermöglichen, die sensibilisierende Wirkung der ersten Tuberkulinimpfung festzustellen gesucht. Deshalb haben wir die Reaktionen der unbehandelten Fälle in prozentualer Hinsicht studiert.

Unsere diesbezüglichen Studien ergaben folgendes. Es reagierten unter 52 Kranken zum zweiten Male:

stärker	26 Kranke	50,0 %
unverändert	23 „	44,2 %
schwächer	3 „	5,8 %

Unter 26 stärker Reagierenden reagierten:

mittelallergisch	20 Kranke
hyperallergisch	3 „
anergisch	2 „
hypallergisch	1 „

Unter den 23 unverändert Reagierenden erwiesen sich:

mittelallergisch	12 Kranke
hyperallergisch	2 „
hypallergisch	5 „
torpid	2 „
anergisch	2 „

Unter den 3 schwächer Reagierenden befanden sich:

hyperallergisch	2 Kranke
hypallergisch	1 „

Die ersten Tuberkulinimpfungen hatten also in 50 % der Fälle eine sensibilisierende Wirkung entfaltet. Dieser Umstand ist übrigens die eigentliche Ursache der Unbrauchbarkeit der intrakutanen Impfungsmethode zum Studium der Allergieveränderungen eines Individuums.

Was die zweckentsprechende Auswahl unserer Kranken betrifft, so möchten wir vorerst unsere Erfolge im folgenden referieren.

Wir haben zuerst die Frage aufgeworfen, inwiefern die Tuberkulinreaktionen von dem Alter der Kranken, der Dauer der Erkrankung und schliesslich von der offenen bzw. geschlossenen Form der Tuberkulose abhängen. Wir können es als ein besonderes Glück bezeichnen, dass wir durch die Güte des Herrn Dozenten v. Benzur aus seinem nach Tausenden zählenden Krankenmaterial rund 125 Kranke mit fast übereinstimmendem Lungenstatus zu unseren Versuchen verwenden und dadurch obige Frage beantworten konnten.

Das Alter unserer Kranken schwankte zwischen 20—40 Jahren. Die Reaktionen zeigten diesbezüglich keine Unterschiede. Auch beeinflusste die Dauer der Erkrankung den Ausfall der Tuberkulinreaktionen nicht.

Was die Tuberkulinreaktionen bezüglich der offenen resp. geschlossenen Formen der Tuberkulose betrifft, so haben wir zunächst die quantitativen Intrakutanimpfungen an 15 Kranken mit Koch-positiven und an 15 Kranken mit Koch-negativem Sputumbefund angestellt. Die Resultate dieser Impfungen hatten gezeigt, dass die Koch-positiven Fälle sowohl qualitativ wie quantitativ schwächer reagierten als die Kontrollen. Ohne jedoch diese Fragen durch unsere Massenimpfungsmethode endgültig geklärt zu haben, möchten wir auf Grund unserer Resultate nur die Auswahl solcher Kranken zu gleichgerichteten Versuchen empfehlen, welche einander bezüglich ihres klinischen Befundes entsprechen.

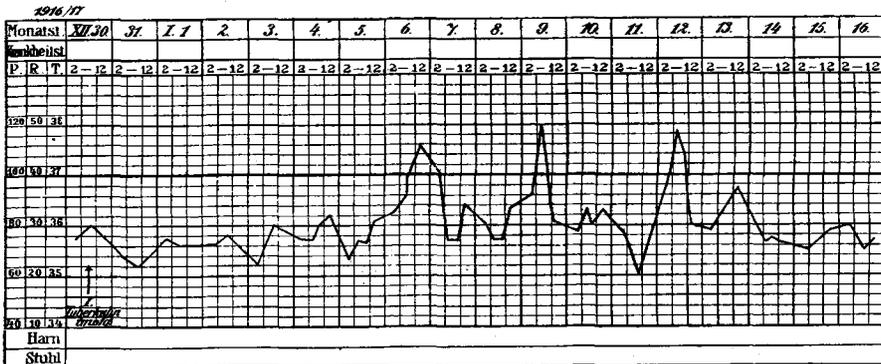
Wir haben uns fernerhin noch die Beantwortung der Frage vorgelegt, wie sich die Reaktionen der mit Tuberkulin behandelten Koch-positiven Fälle verhalten. An dieser Stelle möchten wir noch für die gefällige Hilfe des Herrn Assistenzarztes Dr. Mandl unseren besonderen Dank aussprechen, der uns in der einheitlichen Ausführung unserer Experimente ebenfalls gütigst unterstützte. Wir fanden die Reaktionsfähigkeit jener mit Tuberkulin schon behandelten Fälle geschwächt; sie reagierten im allgemeinen nur auf höhere Tuberkulinreaktionen stärker. Auch die Vergleichsinspektion der Reaktionen bewies schwächere Intensitätsverhältnisse bei den Koch-positiven, mit Tuberkulin behandelten Fällen den Kontrollen gegenüber. Auf Grund dieser Erfahrungen mussten wir also bei unseren Massenversuchen Kranke ausschliessen, die bereits einer Tuberkulinbehandlung unterzogen wurden. Wir bemerken, dass wir über sämtliche anamnestische Daten, sowie über die genauen Statusbefunde unserer Kranken verfügten, und nur mit Rücksicht auf die grosse Zahl der untersuchten Fälle wollen wir sie an dieser Stelle nicht publizieren, sind jedoch gerne bereit, unsere Protokolle den sich eventuell Interessierenden jederzeit zur Verfügung zu stellen.

Auf Grund unserer Erfahrungen und Resultate möchten wir zur Ausführung gleichgerichteter Studien nur Fälle mit geschlossenem inzipienten Lungenprozess am geeignetsten halten. Koch-positive Fälle, sowie diejenigen, welche bereits einer Tuberkulinbehandlung unterworfen wurden, sind auszuschliessen. Das Alter der Kranken und die Dauer der Erkrankung modifizieren die Allergie wenigstens in nennenswerterem Masse nicht.

Die Wirkung der Tuberkulinimpfungen.

Das intrakutan einverleibte Tuberkulin hatte bei unseren Kranken trotz der geringen Mengen von $\frac{9}{1000}$ bzw. $\frac{18}{1000}$ mg eine unleugbare Wirkung entfaltet. Diese Wirkung offenbarte sich in einer Störung der Temperatur, welche in rund 35 % unserer Fälle zu beobachten war. In der Minderzahl der Fälle haben wir Temperaturerhöhungen noch am Tage der Injektion bzw. am 1.—5. Tage, in der Mehrzahl der Fälle dagegen am 6.—10. Tage beobachtet. Die Temperaturerhöhungen betragen von mehreren Zehntel- bis ganzen Graden. Die Temperatur kehrte jedoch nach einem oder mehreren Tagen wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück. Viele Fälle reagierten sowohl auf die erste wie auf die zweite Impfung mit einer Temperaturerhöhung. (S. Temperaturkurve I.)

Temperaturkurve 4.



2. Kapitel.

Spezielle Versuche.

1. Serie.

Über die Beeinflussung der Allergie durch Benzol.

Wie wir bereits in unserer Einleitung erwähnt hatten, habe ich auf die Veranlassung des Herrn Prof. v. Korányi im September 1914 Versuche über die künstliche Beeinflussung der Allergie vorgenommen, und habe die Allergieveränderungen durch die Pirquet'schen Reaktionen vor, während und nach einer Benzoltherapie kontrolliert.

Aus diesen Versuchsreihen möchten wir nur die wichtigsten Resultate mitteilen, welche uns über die Dosis und über die Richtung der Allergiebeeinflussung orientiert hatten. Unsere Kranken erhielten nach der ersten Pirquet'schen Impfung gruppenweise dreimal täglich 0,3 bzw. dreimal täglich 0,10 g Benzol ol. oliv. ää in caps. gelodurat. während 4—10 Tage.

Zwei Kranke wurden 4 Tage lang und 12 Kranke 7—10 Tage lang mit dreimal 0,10 g Benzol behandelt, wogegen 3 andere Kranke 4—7 Tage lang dreimal 0,30 g Benzol erhielten. Die Resultate unserer Impfungen hatten uns gezeigt, dass 3 Kranke, welche 0,30 g Benzol 10 Tage lang erhielten, eine gesteigerte Reaktion aufwiesen (9, 10, 11). Unter jenen Kranken, welche mit 0,90 g Benzol pro die behandelt wurden, zeigten zwei eine gesteigerte Reaktion (15, 16) und eine (17) zeigte nur auf die Konzentration \pm 100 eine erhöhte Reaktion. Aus diesen Versuchen, sowie aus den Intensitätsverhältnissen unserer Reaktionen haben wir die Impression gewonnen, dass die Allergie durch kleine Dosen des angewandten Benzols gesteigert werden kann.

Diese Versuche haben uns dann einen Anhaltspunkt bei der späteren Ausführung unserer Massenversuche geliefert, indem wir uns entschlossen mussten, die Kranken mit bestimmten Dosen zu behandeln. Die allergiesteigernde Reizdosis haben wir auf Grund unserer älteren Experimente in 0,50 g Benzol pro die festgesetzt und haben diese bei den Massenversuchen durch ungefähr zwei Wochen verabreicht. Die allergieerniedrigende Hemmungsdosis des Benzols haben wir in 3 g pro die festgesetzt, nachdem wir uns in Vorversuchen darüber überzeugt hatten, dass die Behandlung gesunder Personen mit der gleichen Dosis während zwei Wochen das normale Blutbild nicht verändert.

Die Resultate der Intrakutanimpfungen, welche in Beszterce-bánya ausgeführt wurden, ergaben folgendes. Das Benzol wurde an 15—15 Kranke verabreicht und 15 Kranke dienten als Kontrolle. Die Reaktionsmasse zeigten uns schon nach 24 Stunden, dass die grossen Dosen die Allergie stark erniedrigen. Nach 48 Stunden, als die Reaktionen ihr Maximum erreichten, bestanden die qualitativen und quantitativen Differenzen weiter, ebenso nach 72 Stunden, als sich die Reaktionen im Abklingen befanden.

Der Mitteldurchmesser der Tuberkuliureaktionen von 9 mittelallergischen, mit Benzol behandelten Kranken und 9 mittelallergischen Kontrollen betrug bei der

1. Impfung nach 24 Stunden vor dem Versuch	5,3 bzw. 5,3 mm,
2. " " " " nach " "	8,6 " 15,1 "
1. " " " 48 " vor " "	9,2 " 8,5 "
2. " " " " nach " "	13,5 " 20,2 "

Reaktionsgrad I wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 24 Stunden 7 mal, bei den Kontrollen 7 mal,
 „ II wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 24 Stunden 1 mal, bei den Kontrollen 1 mal,
 „ III wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 24 Stunden 1 mal, bei den Kontrollen 1 mal.
 „ I wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 48 Stunden 3 mal, bei den Kontrollen 2 mal,
 „ II wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 48 Stunden 2 mal, bei den Kontrollen 5 mal,
 „ III wurde erreicht bei der 1. Impfung vor der Behandlung nach 48 Stunden 4 mal, bei den Kontrollen 2 mal.

Demgegenüber fanden sich nach der Benzolbehandlung — also bei der zweiten Tuberkulinimpfung — folgende Verhältnisse:

Reaktionsgrad I wurde erreicht nach 24 Stunden bei den behandelten Fällen 7 mal, bei den Kontrollen 1 mal,
 „ II wurde erreicht nach 24 Stunden bei den behandelten Fällen 1 mal, bei den Kontrollen 0 mal,
 „ III wurde erreicht nach 24 Stunden bei den behandelten Fällen 1 mal, bei den Kontrollen 7 mal,
 „ IV wurde erreicht nach 24 Stunden bei den behandelten Fällen 0 mal, bei den Kontrollen 1 mal.
 „ I wurde erreicht nach 48 Stunden bei den behandelten Fällen 4 mal, bei den Kontrollen 0 mal,
 „ II wurde erreicht nach 48 Stunden bei den behandelten Fällen 2 mal, bei den Kontrollen 0 mal,
 „ III wurde erreicht nach 48 Stunden bei den behandelten Fällen 3 mal, bei den Kontrollen 7 mal,
 „ IV wurde erreicht nach 48 Stunden bei den behandelten Fällen 0 mal, bei den Kontrollen 2 mal.

Es ist aus den Daten klar ersichtlich, dass durch die grossen Benzoldosen die Reaktionsgrössen eine Abnahme, die Reaktionsgrade

eine Zunahme erfuhren, und dass die Allergie somit stark erniedrigt wurde.

Die Intrakutanimpfungen der mit der Reizdosis behandelten Fälle ergaben folgendes: Nach 24 Stunden gab sich die Wirkung in einer geringfügigen Abnahme der berechneten Mitteldurchmesser der Reaktionen kund.

Vor der Behandlung 5,8 mm bzw. 5,3 mm, nach der Behandlung 13,9 mm gegen 15,1 mm der Kontrolle.

Als wir jedoch die Reaktionen der behandelten Fälle mit den Kontrollen bzw. mit denjenigen, welche die hohen Benzoldosen erhielten, vergleichend betrachtet haben, liessen die Intensitäten der Reaktionen eine Steigerung der Allergie unserer mit Reizdosis behandelten Fälle erkennen. Als wir sodann unsere Protokolle bezüglich der erhaltenen Reaktionsgrade der Kranken zusammengestellt hatten, stellte sich die allergiesteigernde Wirkung der Reizdosis ebenfalls heraus. Nach 48 Stunden war der Mitteldurchmesser noch immer kleiner wie bei der ersten Tuberkulinimpfung.

Vor der Behandlung 10,3 mm bzw. 8,5 mm, nach der Behandlung 17,7 mm gegen 20,2 mm der Kontrollen.

Die Differenzen in den Intensitätsverhältnissen der Reaktionen haben sich auch verwischt, was nicht zu verwundern ist, da die Reaktionen ihr Maximum nach 48 Stunden erreichten und dadurch auf der Höhe der Reaktionen kleinere sichtbare Differenzen nicht mehr gut zu unterscheiden waren. Als sich die Reaktionen nach 72 Stunden im Abklingen befanden, haben sich die Intensitätsdifferenzen wieder in ausgeprägter Form gezeigt, indem die Reaktionen der Kontrollen stark abgeblieben waren, diejenigen der Benzolfälle jedoch weiter intensiv bestanden.

Wir möchten aus unseren Erfahrungen den Schluss ziehen, dass kleine Benzoldosen (Reizdosen) eine allergiesteigernde Wirkung besitzen.

2. Serie.

Die Beeinflussung der Allergie durch Jodkalium.

Unsere Kranken erhielten durch 18 Tage täglich 1 g Jodkali. Wir haben nach Ausführung der Intrakutanimpfungen keine bestimmte qualitativen Unterschiede feststellen können, da wir leider nicht in der Lage waren, die Kranken dieser Gruppe gleichzeitig zu impfen. Die quantitativen Verhältnisse haben uns aber sowohl nach 24 wie 48 Stunden über die allergiesteigernde Wirkung des Jodkaliums überzeugt.

Der Mitteldurchmesser der Tuberkulinreaktionen betrug										
vor	der	Behandlung	bei	der	1. Impfung	nach	24 Std.	6	bzw.	7,1 mm (Kontrollen)
"	"	"	"	"	"	"	"	48	"	9,7 " 10,3 " "
nach	"	"	"	"	2.	"	"	24	"	14 " 10,9 " "
"	"	"	"	"	"	"	"	48	"	16,5 " 14,3 " "

3. Serie.

Über die Beeinflussung der Allergie durch Thyreoidin.

Das Krankenmaterial zum obengenannten Zwecke wurde aus dem Ambulatorium unserer Klinik durch Dr. v. Soós gefälligst zusammengewählt. Die Kranken bekamen unmittelbar am dritten Tage nach erfolgter Intrakutanimpfung durch 4—5 Tage dreimal täglich die Richterschen Thyreoidintabletten und wurden täglich ärztlich kontrolliert.

Wir haben unter 14 behandelten Fällen 5 Fälle gefunden, welche viel stärker reagiert hatten wie bei der ersten Impfung (1, 2, 6, 8, 9), und weitere 3 Kranke, welche nach der Behandlung ausgesprochen intensivere Reaktionsfähigkeit besaßen wie bei der ersten intrakutanen Impfung (3, 4, 7).

Wir haben unter dem Einfluss der Thyreoidinbehandlung eine gewisse Spezifität der Tuberkulinreaktionen zu beobachten geglaubt, indem wir oft die Wahrnehmung machten, dass die Grösse und Intensität dieser Reaktionen früher ihr Maximum erreichten wie bei den Kontrollen. Diese Beschleunigung des Reaktionsablaufes durch Thyreoidin haben wir öfters beobachten können. Diese Verhältnisse verstärkten uns somit darin, dass das verabreichte Schilddrüsenpräparat eine allergiesteigernde Wirkung entfaltet. Es sei hervorgehoben, dass sich unter den geimpften Kranken drei (Nr. 2, 5, 11) mit stark progredienter Tuberkulose befanden, welche auf die intrakutane Tuberkulinimpfung mit einer minimalen Allergie reagierten und dass diese durch das Thyreoidin ganz unbeeinflusst blieb.

Wir haben die Intrakutanimpfungen in drei weiteren Fällen mit der zehnfachen Dosis ausgeführt, d. h. mit $\frac{1}{100}$, $\frac{3}{100}$, $\frac{5}{100}$ mg Tuberkulin. Nach Beendigung der Thyreoidinkur haben wir die zweite Intrakutanimpfung vorgenommen, welche in allen Fällen zu bedeutend intensiveren Reaktionen geführt hatte wie vor der Kur. In zwei Fällen wurden auch die Reaktionsmasse erheblich gesteigert.

Auch diese Befunde sprachen entschieden für die allergiesteigernde Fähigkeit des Thyreoidins.

Es ist jedoch zu bemerken, dass sich diese erst durch die Methode der Massenimpfungen endgültig feststellen lässt.

Über die Beeinflussung der Allergie durch Glanduovin.

Wir haben 3 Kranke durch intravenöse Glanduovin-(Richter-) Injektionen 4 Tage lang behandelt und gleichzeitig Kontrollen an gestellt. Obzwar wir nur über eine geringe Zahl von Intrakutanimpfungen verfügen, scheint aus dieser eine allergiesteigernde Wirkung des Präparates hervorzugehen, da die behandelten Fälle auf die zweite Tuberkulinimpfung gegen die Kontrollen stets stärker reagiert haben.

Auch diese Experimente werden ihre endgültige exakte Lösung bezüglich der allergiesteigernden Wirkung des Ovariumpräparates nur durch die Massenimpfungen erhalten.

4. Serie.

Über den Einfluss der Menstruation auf die Allergie.

Wir haben die Gelegenheit gehabt, an der Lungenabteilung unserer Klinik gleichzeitig 12 Kranke zu impfen, unter denen sich 4 Fälle vor der Menstruation, 4 während der Menstruation und 4 nach der Menstruation befanden. Die Resultate haben uns zunächst einen ganz bestimmten Zusammenhang zwischen der Menstruation und der Allergie gezeigt und eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit während der Menstruation bewiesen.

Der Mitteldurchmesser der Tuberkulinreaktionen betrug

3—8 Tage vor der Menstruation	nach 24 Std.	8,9 mm,	nach 48 Std.	12,4 mm,
während „	„	„	„	17,9 „
1—4 Tage nach der	„	„	„	8,9 „
				10,3 „

Wir haben nun unsere Intrakutanimpfungen an denselben Kranken zu menstruationsfreien Zeitpunkten ausgeführt, um den Zusammenhang der Allergie mit den periodischen Schwankungen der Menstruation in grossen Zügen kennen zu lernen.

Obzwar wir infolge der geringen Zahl der untersuchten Fälle und infolge der schweren Durchführbarkeit des Experimentes nicht in der Lage sind, ein endgültiges Urteil auszusprechen, können wir doch von gewissen Tendenzen berichten, welche sich aus unseren Impfungen erkennen liessen. Die Allergie schien 10—14 Tage vor der Menstruation am schwächsten zu sein, und indem sie während der Menstruation gesteigert wurde, sank sie nach der Menstruation auf einige Tage wieder herunter, um sodann wieder eine Erhöhung zu zeigen. Diese zweite Erhöhung schien in ihrer Intensität diejenige der ersten zu übertreffen.

5. Serie.

Über die Einwirkung von Typhusschutzimpfungen auf die Allergie.

Wir haben 20 Kranke gegen Typhus geimpft. Wir erwähnen, dass der Lungenbefund dieser Kranken ebenso wie derjenige der mit Jodkali und Benzol behandelten Fälle miteinander fast übereinstimmte, und dass sie sämtlich ein bazillenfreies Sputum hatten.

Die erste Schutzimpfung wurde am 4. Januar 1916 mit 0,5 ccm Impfstoff und die zweite am 12. desselben Monats mit 1,0 ccm Impfstoff vorgenommen. Die Tuberkulinimpfung wurde zum zweiten Male am 19. Januar ausgeführt. Die Tuberkulinreaktionen zeigten sowohl bezüglich der Intensitäten und der Reaktionsgrößen die Herabsetzung der Allergie unserer Kranken durch die Schutzimpfung an.

Die Mitteldurchmesser der Reaktionen von 11 behandelten mittelallergischen Fällen und 10 Kontrollen betragen

vor der Typhusschutzimpfung (1. Intrakutanimpfung) nach 24 Std.		7,5 bzw. 7,4 mm,
„	„	„ 48 „ 11,1 „ 11,6 „
nach	2.	„ 24 „ 9,9 „ 11,3 „
„	„	„ 48 „ 15,6 „ 1,7 „

Reaktionsgrad I wurde erreicht vor der Schutzimpfung nach 24 Stunden 7 mal, bei den Kontrollen 7 mal,

„ II wurde erreicht vor der Schutzimpfung nach 24 Stunden 4 mal, bei den Kontrollen 2 mal,

„ III wurde erreicht vor der Schutzimpfung nach 24 Stunden 0 mal, bei den Kontrollen 1 mal.

Reaktionsgrad I wurde erreicht nach der Schutzimpfung nach 48 Stunden 7 mal, bei den Kontrollen 4 mal.

„ II wurde erreicht nach der Schutzimpfung nach 48 Stunden 2 mal, bei den Kontrollen 0 mal,

„ III wurde erreicht nach der Schutzimpfung nach 48 Stunden 2 mal, bei den Kontrollen 6 mal.

Gleiche Differenzen ergaben die Reaktionsgrade nach 48 und 72 Stunden.

Öfters wurden die bereits bekannten 1—2 Tage lang dauernden kleineren und grösseren Temperaturerhöhungen beobachtet. Diarrhöen und subjektives Unwohlsein waren auch zu beobachten.

Vier Fälle zeigten jedoch ein abweichendes Verhalten. Der Fall Nr. 15 bekam kleinere, öfters auftretende subfebrile Temperaturen.

Fall Nr. 7 bekam nach der Typhusschutzimpfung monatelang dauernde subfebrile Temperaturen. Fall Nr. 13, dessen Temperatur vor den Schutzimpfungen nach bereits abgelaufener hoher Fieberperiode einen subfebrilen Charakter zeigte, bekam nach den Typhusimpfungen wieder beträchtliche Temperaturerhöhungen, sein Zustand

verschlimmerte sich allmählich und der Kranke starb dann in Kürze. Die Temperaturkurven der mitgeteilten drei Fälle möchten wir im Anhang bekannt geben.

Ein vierter unserer Impflinge verlor seit der Ausführung der Typhusschutzimpfungen 13 Kilo an Körpergewicht.

6. Serie.

Über die Beeinflussung der Allergie durch Pockenimpfungen.

Der Ausbruch der Budapester Pockenepidemie im September 1916, welche durch die siebenbürgischen Flüchtlinge in unsere Stadt eingeschleppt wurde, gab uns Gelegenheit, einen grossen Teil des klinischen Krankenmaterials gegen Pocken zu impfen. Wir haben vor und nach den erfolgreich ausgeführten Pockenimpfungen die Tuberkulinreaktionen vorgenommen.

Die Impflinge wurden in 3 Gruppen geteilt. Die erste Gruppe erhielt die Tuberkulinimpfung nach Ablauf einer Woche (vom Tage der Pockenimpfung gerechnet). Die zweite Gruppe wurde nach Ablauf von 12 Tagen, die dritte Gruppe nach 14 Tagen mit Tuberkulin intrakutan geimpft.

Die Reaktionen der ersten Gruppe zeigten folgendes Verhalten. Von sieben Kranken zeigten zwei keine Veränderung ihrer allergischen Verhältnisse, während die übrigen Kranken eine Steigerung ihrer Allergie erkennen liessen. Wir haben ein früheres Erscheinen der Reaktionen (nach 24 Stunden) mit einer stärkeren Intensität wie unter normalen Verhältnissen, öfters beobachten können.

Nach Ablauf von 12 Tagen — vom Tage der Pockenimpfung gerechnet — haben wir dann, wie oben erwähnt, die zweite Gruppe mit Tuberkulin intrakutan geimpft. Diese Gruppe enthielt 10 Kranke. Unter diesen reagierten drei Fälle mit fast unveränderter Allergie, sieben Kranke dagegen zeigten eine erhöhte Reaktionsfähigkeit. Wir haben uns also auch diesmal von der allergieerhöhenden Wirkung der Pockenimpfungen überzeugen können. Es soll ausdrücklich hervorgehoben werden, dass die Mehrzahl dieser Fälle an beginnendem „Spitzenkatarrh“ litt und sich unter ihnen keiner mit offener Tuberkulose befand.

Die nächste Gruppe, welche 14 Tage nach Vornahme der Pockenimpfungen mit Tuberkulin intrakutan geimpft worden ist, enthielt Kranke, unter denen drei an stark vorgeschrittener Lungentuberkulose und eine an doppelseitiger Adnextuberkulose erkrankt war. Es scheint aber, dass die erfolgreichen Pockenimpfungen ent-

weder nur binnen 14 Tage die Allergie bei manifester Tuberkulose zu steigern imstande sind oder dass sich die allergiesteigernde Wirkung bei Kranken mit vorgeschrittener Tuberkulose und mit stark geschwächter Allergie nur unbedeutend oder überhaupt nicht zur Geltung kommt. Die Resultate der Tuberkulinreaktionen liessen also in diesen Fällen keine Wirkung der Pockenimpfungen auf die Allergie unserer Kranken erkennen.

Es ist zu erwarten, dass die Methodik der Massenimpfungen auch auf diesem Gebiete manch interessante Fragestellungen endgültig klären wird.

3. Kapitel.

Allgemeine Zusammenfassung.

I. Über die allgemeine Methodik.

1. Wir haben durch Vornahme von intrakutanen Massenimpfungen die Qualitäts-, Intensitäts- und Grössenverhältnisse der Tuberkulinreaktionen unserer Kranken studiert. Die Impfungen wurden in Gruppen mit 30—40 Mitgliedern ausgeführt. Nach 48 Stunden — als die Reaktionen ihr Maximum erreichten — haben wir die einzelnen Glieder nach Allergietypen sortiert. Die Beurteilung der Endresultate erfolgte in der mittelallergischen Gruppe als der entscheidenden. Im allgemeinen erhielt jedoch die eine Hälfte jeder Gruppe die entsprechende Behandlung und die andere diente als Kontrolle. Nach beendeter Behandlung wurden unsere Kranken mit Tuberkulin unter den gleichen quantitativen Massregeln wie zuerst intrakutan geimpft.

2. Als ganz besonders geeignet erwiesen sich zu unseren Studien Fälle mit beginnendem und geschlossenem Lungenspitzenkatarrh, mit meistens normalen Temperaturen oder nur zeitweise auftretenden kleinen Temperaturerhöhungen. Diejenigen Fälle wurden auch bevorzugt, die niemals einer Tuberkulinkur unterworfen waren.

Das Alter unserer Kranken und die Dauer der Erkrankung schienen den Ausfall der Reaktionen nicht zu beeinflussen. Die Allergie erwies sich bei der offenen Tuberkulose und in den tuberkulinbehandelten Fällen gegen die Allergie der beginnenden und geschlossenen Tuberkulose sowie der unbehandelten Fälle vermindert.

II. Über die Reaktionen.

1. Die Messung der Tuberkulinreaktionen ergab bei der ersten Tuberkulinimpfung nach 6 Stunden einen durchschnittlichen Wert

von 2—4 mm. Die traumatische Reaktion verschwand meistens nach 24 Stunden, bestand sie aber weiter, so übertraf ihre durchschnittliche Grösse meistens nicht den Durchschnittswert von 2—3 mm.

Die spezifischen Tuberkulinreaktionen entwickelten sich jedoch nach 24 Stunden weiter und erreichten ihr Maximum nach 48 Stunden. Die Reaktionsmasse erreichten diesmal bei den mittel- und hypallergischen Individuen 3—10, bei den hyperallergischen 20 mm. Der maximale Durchmesser der Papel betrug bei der ersten Impfung 10—12 mm.

2. Die Reaktionen besaßen sowohl bezüglich ihrer Qualität wie Intensität charakteristische Eigenschaften, die wir eingehend studiert und beschrieben haben. Wir haben ferner die allgemeine Reaktion unserer Kranken nach Reaktionsgraden geordnet, welche den Ausdruck gewisser qualitativer Eigenschaften und der Intensitätsverhältnisse einzelner Reaktionen vorstellen.

3. Die erste Tuberkulinimpfung hatte in rund 50 % unserer Fälle eine sensibilisierende Wirkung.

4. Im Zusammenhang mit den Tuberkulinimpfungen beobachteten wir in etwa 35 % unserer Fälle kurz bzw. länger dauernde Temperaturerhöhungen.

III. Über die Allergietypen.

Wir haben nach den qualitativen und quantitativen Eigenschaften der Tuberkulinreaktionen folgende allgemeine Allergietypen aufgestellt, und zwar die hyperallergischen, mittelallergischen, hypallergischen und anergischen Typen.

Im allgemeinen reagierten auf die intrakutanen Tuberkulinimpfungen von 100 Kranken 94,4 % positiv, 5,6 % dagegen negativ.

Unter den 100 positiv reagierenden Kranken erwiesen sich

- 61 % mittelallergisch,
- 26 % hypallergisch,
- 13 % hyperallergisch.

IV. Über die künstliche Beeinflussung der Allergie.

1. Grosse Benzoldosen haben die Allergie unserer Kranken geschwächt. Kleine Benzoldosen besaßen eine allergiesteigernde Wirkung.

2. Die Behandlung unserer Kranken mit Jodkalium wirkte allergieerhöhend.

3. Thyreoidin und Glanduovin schienen ebenfalls in gleicher Richtung zu reagieren.

4. Die Allergie und Menstruation wiesen bestimmte Beziehungen auf. Die Allergie schien 10—14 Tage vor der Menstruation am schwächsten. Während der Menstruation liess sich eine Zunahme der Reaktionsfähigkeit erkennen, welche einige Tage nach der Menstruation wieder eine Erniedrigung erfuhr, um sich dann wieder zu erhöhen.

5. Die Typhusschutzimpfungen haben die Allergie unserer Kranken auffallend geschwächt.

6. Die mit Pockenvirus erfolgreich geimpften Fälle wiesen binnen 12 Tagen in der Mehrzahl der Fälle eine Allergieerhöhung auf.

Anhang I.

Pellagra und Tuberkulose.

Eine experimentelle Studie.

Neusser erkannte gelegentlich seiner Pellagrastudien in Rumänien, dass sich unter den Pellagrakranken nur wenige mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose befinden. „Tuberkulose fand ich nur in einem Falle in Rumänien unter ca. 500 bisher gesehenen Fällen als Komplikation“, schreibt Neusser in seinem Aufsatz. Nach den Beobachtungen im Görzer Barmherzigen-Spitale wurden innerhalb mehrerer Jahre unter den im Spital befindlichen Geisteskranken kein einziger Fall von Tuberkulose notiert, während sonst fast sämtliche in denselben Räumen untergebrachten Geisteskranken an Tuberkulose starben (Neusser-Wiesel). Wir haben experimentell geprüft und festzustellen versucht, ob die oben erwähnte Immunität der Pellagrakranken gegen die Tuberkulose eine scheinbare oder eine tatsächlich bestehende ist und haben nach den Ursachen dieser Immunität geforscht. Diese Versuche boten eine gute Gelegenheit, um einige Probleme und Theorien der sogenannten experimentellen Tierpellagra experimentell-kritisch zu beleuchten.

Wir haben unsere Versuche nach der herrschenden photodynamischen Theorie der Pellagra angeordnet und ausgeführt und benutzten zu unseren Versuchen mit Tuberkulose künstlich infizierte weisse und farbige Tiere, welche wir im Tageslicht bzw. im Dunkeln gehalten haben.

Den technischen bzw. methodischen Teil unserer Versuche haben wir bereits an anderer Stelle eingehend erörtert und möchten diesmal nur die spezielle Verpflegung bzw. Ernährung der Tiere, sowie die

Symptomatologie der doppelten Erkrankung, die allergischen Verhältnisse unserer Tiere und die makro- und mikroskopischen Veränderungen der Organe einer Besprechung unterworfen.

Es sei hervorgehoben, dass unsere Experimente nicht den ursprünglichen Zweck hatten, die verschiedenen Pellagratheorien (zeistische, toxikozeistische, autotoxische, bakteriell-toxische, monophagische, avitaminotische, säuretoxische, photodynamische) einer Kritik zu unterwerfen, und wenn wir im Verlaufe unserer Mitteilungen uns eben bei der photodynamischen Theorie aufhalten, so geschieht dies mit spezieller Rücksicht darauf, weil sich diese Theorie auf die Farben- und Belichtungsverhältnisse und der speziellen Ernährungsweise der Tiere aufbaut, auf Faktoren also, welche die Allergie der tuberkulös infizierten Tiere nach unseren Experimenten nicht unwesentlich beeinflussen.

Wir möchten im folgenden das Wesen der photodynamischen Pellagratheorie kurz zusammenfassen.

Horbazewsky, Lohde und Raubitschek haben unabhängig voneinander auf Grund der Tappeinerschen Arbeiten über die biologische Wirkung photosensibilisierender Substanzen die Theorie aufgestellt, dass sich die Pellagra infolge gleichzeitiger Einwirkung der fluoreszierenden Farbstoffe und Lichtstrahlen entwickelt. Die Autoren fanden nämlich im Tierexperiment, dass die weissen Lichttiere nach der Maisfütterung analoge Symptome von seiten der Haut, Magen-, Darmtrakt und Nervensystem aufweisen wie der pellagröse Mensch. Auf Grund dieser Erscheinungen wurde von den Photodynamisten angenommen, dass die Pellagraerkrankung in einer pathologischen Veränderung des Gesamtorganismus beruht, wofür ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den fluoreszierenden Maisfarbstoffen und den photodynamisch wirksamen Sonnenstrahlen verantwortlich zu machen ist. Die alte Solarhypothese der menschlichen Pellagra bildete für diese Auffassung eine starke Stütze (A s c h o f f).

U m n u s schliesst sich im grossen und ganzen der photodynamischen Theorie an, jedoch mit dem Unterschied, dass er die primären Ursachen der Erkrankung nicht in den fluoreszierenden Maisfarbstoffen bzw. in einer Strahlenwirkung sucht, sondern hauptsächlich in den Maistoxinen. Die ätiologische Wirkung der Farbstoffe würde sich nach U m n u s nur als Adjuvans der Toxinwirkung geltend machen.

Wie bereits erwähnt, haben wir in unseren Versuchen nach der photodynamischen Auffassung der Pellagra mit weissen und farbigen Tiergruppen experimentiert, welche wir im Lichte bzw. im Dunkeln gehalten haben.

Tierversuche.

Die Gruppen bestanden aus je 17 Maistieren mit je 10 weissen und 7 farbigen Exemplaren. Die eine Gruppe wurde im Tageslicht, die andere im Dunkeln gehalten. Gleichzeitig wurden entsprechende Tierkontrollen eingestellt, welche sowohl bezüglich Gewicht (Grösse), Farbe und Belichtung den vorigen entsprachen.

Die Tiere wurden gleichzeitig, unter quantitativen Verhältnissen, mit einer 6 Wochen alten virulenten Tuberkulosebazillenkultur, Typ. hum. infiziert.

Was die Ernährung unserer Versuchstiere betrifft, so müssen wir vorerst erwähnen, dass wir trotz der grossen Zahl der experimentellen Pellagraforschungen keine bestimmte und einheitliche Vorschrift bezüglich der Ernährung von Meerschweinchen finden konnten. Raubitschek, Bezzola, Luksch, Ballner, Lohde, Umnus experimentierten hauptsächlich mit Mäusen und Ratten; ihre Meerschweinchen konnten nur schwierig durch längere Zeit am Leben erhalten werden, was übrigens die Richtung ihrer Versuche nicht wesentlich beeinflusst hatte. Der spezielle Zweck unserer Untersuchungen erforderte jedoch ein möglichst hohes Lebensalter der Versuchstiere, in Anbetracht dessen, dass die Tiere gleichzeitig mit Tuberkulose infiziert wurden und wir die Allergie während ihrer Erkrankung durch längere Zeit kontrollieren wollten. Anfangs hatten wir bei der Fütterung die Umnussche Vorschrift einzuhalten versucht, welche sich bei Mäusen gut bewährt hatte. Umnus fütterte seine Tiere mit Maismehl, das er in Form von Polenta verabreichte. 1 Liter kochendes Wasser wurde mit 10 g Salz versetzt, sodann 250 g Maismehl zugesetzt, 15 Minuten lang gekocht und kalt den Tieren vorgelegt. Leider haben wir bei unseren Meerschweinchen mit dieser Darreichungsform kein Glück gehabt. Die Lichttiere nahmen nur minimale Mengen zu sich und liessen die vorgelegte Nahrung beinahe unberührt. Die Dunkeltiere hatten zwar ihre Nahrung schon vom ersten Tage ab mit ziemlichem Appetit verzehrt, trotzdem traten nach einigen Tagen auch bei diesen die Symptome der Unterernährung auf. Wir befürchteten hierdurch etwaige Komplikationen und sahen uns genötigt, an dem Fütterungsverfahren Veränderungen vorzunehmen. Nach mehreren Versuchen ist es uns schliesslich gelungen, das Maismehl in eine Form zu bringen, welche von den Tieren schon vom ersten Moment an gerne verzehrt wurde. Wir haben diese Nahrung folgendermassen bereitet: am Vorabend bzw. früh morgens wurden 500 g Maismehl mit 500 g heissem Wasser gut durchgemischt und über Nacht stehen

gelassen. Am anderen Morgen haben wir noch 100 ccm Wasser zugegeben und 150 g erstklassige Weizenkleie zugesetzt, welche wir vorher mit Wasser ebenfalls gut durchgefeuchtet hatten. Die Tiere bekamen in einem Napf die obige Mischung und in einem anderen Trinkwasser. Die Fütterung geschah zweimal am Tage, morgens und abends.

Es war auch hierbei interessant, die Beobachtung zu machen, dass die Dunkeltiere auch diese Nahrung in grösserem Quantum verzehrt hatten wie die Lichttiere.

Wir haben sodann die Weizenkleie allmählich ausgesetzt und den Tieren statt Maismehl erstklassiges Maiskorn verabreicht. Ausserdem erhielten sie 2—3 täglich einige Krautblätter oder etwa eine halbe Hand voll Gras.

Ferner waren wir auf diejenigen Rückwirkungen bedacht, welche bei den Tieren durch die eigenartige Nahrung hervorgerufen werden könnten. Wir befürchteten die Atrophie der Kaumuskulatur, das Lockerwerden der Zähne, weshalb wir in die Käfige Holzstückchen gelegt haben, um den Tieren eine Kaugelegenheit zu geben, und hierdurch auch die Sekretions- und Verdauungsverhältnisse, welche mit diesem zusammenhängen, zu verbessern. Die Tiere nagten tatsächlich inzwischen ihrer Mahlzeit stets an den Holzstückchen. Ferner haben wir das Kochsalz nicht zur Nahrung bzw. zum Trinkwasser gemischt, sondern dieses in Form von Steinsalz vorgelegt. Die Tiere deckten somit während des Tages beliebig ihren Kochsalzbedarf.

Symptomatologie der Erkrankung.

Das klinische Bild der menschlichen Pellagra besteht hauptsächlich aus Symptomen von seiten des Magen-Darmtrakts, Nervensystems und der Haut. Die Experimentatoren haben bei der experimentellen Tierpellagra diese Hauptsymptome ebenfalls beobachtet. Diese Beobachtung veranlasste sie daher, die menschliche Pellagra und diejenige Erkrankung, welche bei den Tieren nach der Maisfütterung auftrat, in unmittelbarem Zusammenhang zu bringen und die Resultate der Tierversuche auf die menschliche Pellagra zu übertragen.

Was nun die Symptome betrifft, in denen sich der Effekt der Maisfütterung kundgab, so hatte als erster Bezzola an Meerschweinchen beobachtet, dass diese ihre Haare verloren, an Gewicht abnahmen und an einem akuten oder chronischen Darmkatarrh litten. Luksch, Raubitschek und Lohde haben bei den Meerschweinchen, Ratten und Mäusen das klinische Bild in einem beginnenden

und später aufgehörenden Haarausfall, Abmagerung und Paralyse der unteren Extremitäten gesehen. Horbazevsky, dessen Tiere am längsten am Leben blieben, beobachtete bei seinen Mäusen Hautsymptome, welche in ekzematösen Entzündungen bestanden, mit einer fast konstanten Ausbreitung auf den vorderen Teil des Tieres. Ausserdem beobachtete Horbazevsky Konjunktividen, Mumifikationen an den Ohren und Blutungen aus der Ohren- und Schwanzspitze. Seitens des Nervensystems wurden anfangs verringerte, später gesteigerte Reflexreizbarkeit (auf Berührung), ausgesprochene Parese des Detrusor vesicae und später Paresen und Paralysen der unteren Extremitäten beobachtet. Die gastrointestinalen Symptome traten im terminalen Stadium auf.

Wir möchten nun unsere eigenen Beobachtungen im folgenden mitteilen. Es sei jedoch hervorgehoben, dass sich die beobachteten Erscheinungen unter dem Einfluss der doppelten Erkrankung — Maiskrankheit und Tuberkulose — entwickelten. Wir haben bereits oben erwähnt, dass sich die Lichttiere weniger an die vorgesetzte Nahrung gewöhnt hatten und diese mit geringerem Appetit verzehrten als die Dunkeltiere. Im Lichte war kein Unterschied zwischen den weissen und farbigen Exemplaren zu beobachten. Unsere Tiere waren in den ersten Tagen der Polentanahrung zweifellos im Zustande der Inanition.

Auffallend war ferner das Verhalten der weissen Tiere. Ihre Behaarung fing sich bald an zu verkürzen, sie wurde brüchig und fiel allmählich aus. Nach 8—10 Tagen wies die Stirn und der Rücken der Tiere kahle Streifen auf. Die Veränderung der Behaarung war besonders bei den Dunkeltieren auffallend. Der Haarausfall bzw. die Kahlheit der Tiere bestand weiter trotz der ausreichenden Nahrungsaufnahme. Wir möchten das lange Bestehen dieser Symptome mit einer zweifellos toxischen Wirkung der Maisfütterung in Zusammenhang bringen.

Es war ferner nach weiteren 2 Wochen nicht zu verkennen, dass die Behaarung der Dunkeltiere weiter fortschreitende Veränderungen erlitt, wogegen der Haarausfall bei den Lichttieren bald aufgehört hatte und die Haare wieder zu wachsen begonnen hatten.

Die Behaarung der farbigen Tiere zeigte gegen diejenige der weissen folgende Veränderungen. Der Haarausfall der farbigen Tiere begann erst nach 2 Wochen und zwar im Lichte in bedeutend geringerem Masse wie im Dunkeln. Diese Unterschiede waren zwischen den Lichttieren und Dunkeltieren bzw. bei den weissen und farbigen Tieren obiger Gruppen noch stärker ausgeprägt; in der vierten bis fünften Woche regenerierten sich jedoch die Haare der Lichttiere,

sie erlangten wieder den normalen Glanz, während die Dunkeltiere noch weiter die Haare verloren und kaum eine Wachstumstendenz zeigten. Nach 7—8 Wochen war bereits die Behaarung der Lichttiere normal geworden, während sich die Verhältnisse im Dunkeln noch immer nicht verändert hatten, die kahlen Streifen, welche miteinander in grossen, bedeutenden Flächen konfluieren, sowie die allgemeine Verkürzung der übriggebliebenen Behaarung blieben sogar bis zum Tode der Tiere bestehen.

Im Zusammenhang mit der Tuberkuloseinfektion der Tiere haben wir durch etwa 3 Wochen nichts Besonderes beobachtet, die Tiere behielten ihre Lebhaftigkeit und frassen mit gutem Appetit. In der dritten Woche der Erkrankung schienen die Tiere weniger Nahrung zu sich zu nehmen, kurz nachher steigerte sich aber ihr Appetit wieder.

In der 4.—5. Woche der Erkrankung beobachteten wir bei einer grossen Gruppe unserer Maistiere eine nasale und labiale Herpeseruption, während bei den Kontrolltieren eine solche niemals zu beobachten war. Mit Rücksicht darauf, dass die Herpeseruption sowohl im Dunkeln wie im Lichte und in den verschiedensten Käfigen auftrat und dass wir bei den Kontrollen niemals einen Herpes konstatiert haben, ist anzunehmen, dass diese Eruption bei unseren Maistieren nicht durch eine exogene Infektion hervorgerufen wurde. Darauf werden wir noch später zurückkommen.

Die Herpesausschläge heilten selbst nach 2—3 Wochen nicht. Wir beobachteten bei den Maistieren in der siebten Woche der Erkrankung eine neue Herpeseruption. Diese trat nur bei denjenigen Tieren auf, welche bisher von dieser verschont wurden. Nicht jedes Lichttier bekam die Herpeseruption; im Dunkeln haben wir jedoch bei allen Maistieren die Eruption beobachtet. Die Lippen waren bei sämtlichen Tieren ödematös geschwollen.

Diarrhöe wurde nur vereinzelt beobachtet, es ist uns jedoch nicht gelungen festzustellen, welches Tier unter diesen Symptomen erkrankte.

Die Haut zeigte in einem Falle, bei einem weissen Versuchstier, Erytheme. Im übrigen war bei sämtlichen weissen und farbigen Tieren bedeutende Atrophie der Haut zu beobachten, so dass diese fast papierdünn wurde.

Seitens des Nervensystems haben wir oft Paresen der hinteren Extremitäten und in späteren Stadien Paralysen beobachtet. Jedoch haben wir diese Veränderungen nicht spezifisch für die Maiskrankheit auffassen können, weil wir bei den tuberkulösen Kontroll-

tieren, welche eine normale Kost erhielten, dieselben Symptome ebenfalls beobachten konnten.

Die Paralyse des Detrusor vesicae, welche wir bei den Sektionen der Tiere so oft haben konstatieren können, betrachten wir ebenfalls nicht als charakteristisch für die Maiskrankheit der Tiere, da diese Symptome bei den Kontrolltieren ebenfalls oft zu beobachten waren.

Der Tod der Maistiere erfolgte oft ganz überraschend. In einigen Fällen starb das Tier unter einem heftigen Krampf, fast momentan. Meistens beobachteten wir jedoch, dass das Tier hinfiel, es war unfähig sich aufzurichten, machte sodann mit den Vorderfüßen periodisch Laufbewegungen, die Atmung wurde im hohen Grade disпноisch. Der Korneareflex war in diesem Stadium auslösbar und das Tier zuckte auf die Berührung zusammen. Dann erfolgte ein Stadium von ziemlich intensiven Krämpfen, von tonisch-klonischem Charakter, welche oft $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden dauerten. Die Nasenflügelatmung hatte aufgehört, das Tier öffnete weit seinen Mund auf und versuchte mit forcierter Brustatmung Luft zu bekommen. Das terminale Stadium dauerte $\frac{1}{2}$ —1 Minute mit gewaltigen, den ganzen Körper des Tieres beherrschenden tonischen Krämpfen. Der Korneareflex war in diesem Stadium nur kaum auslösbar, Mageninhalt erschien im Munde, oft entleerte sich Urin und Darminhalt und nach 1—2 heftigen Krämpfen starb das Tier.

Das Sterben unter diesen Symptomen war jedoch für die Maistiere ebenfalls nicht charakteristisch, da wir den Tod unter gleichen Symptomen auch bei den Kontrolltieren beobachtet haben.

Wenn wir die Symptomatologie der Erkrankung unserer Tiere analysieren, so müssen wir zunächst feststellen, dass wir bei den tuberkulösen Maistieren ausser den Herpeseruptionen nichts haben beobachten können, was für die Erkrankung dieser Tiere als spezifisch zu betrachten wäre.

Wir möchten an dieser Stelle auf die interessanten Arbeiten von Tizzoni und Panichi hinweisen. Es gelang diesen Autoren bei den akut ablaufenden Pellagrafällen (Typhus pellagrosus, Pellagra-psychose) aus dem Blut und Liquor cerebrospinalis einen Bazillus — *Streptobacillus pellagrae* genannt — auszuzüchten, welcher auf den Darm von Meerschweinchen — nach einer Infektion derselben — eine elektive Wirkung ausübt, falls die Tiere als Hauptnahrung Mais erhielten. Es liessen sich bei den Meerschweinchen solche allgemeine und lokale Veränderungen beobachten, welche unter den Pellagra-symptomen bald zum Tode führten. Diejenigen Kontrolltiere, welche

mit diesem Virus zwar infiziert wurden, jedoch eine gemischte Kost erhielten, liessen keine Veränderungen bzw. Pellagrasymptome erkennen. Die genannten Autoren betrachten also die Maisfütterung als einen Faktor, welche vielleicht den Darmtrakt dadurch zu einer Erkrankung disponiert, weil sie das Wachstum der Bakterienkultur begünstigt, somit dann zu den beschriebenen Darmläsionen führt.

Wir halten es für möglich, dass die Herpeseruptionen, welche bei unseren Tieren wochenlang bzw. bis zum Tode bestanden, mit einer endogenen Bakterieninfektion zusammenhängen. Unsere Annahme schien noch von verschiedenen Momenten unterstützt zu sein. Es fiel uns bei der Sektion der Tiere das kolossal erweiterte Zökum auf, welches die normale Grösse fast um das drei- bis vierfache übertraf. Diese Veränderung an dem Zökum führten wir auf abnorme Darmgärungen zurück. Die Schleimhaut des Dickdarmes war fernerhin auffallend verdünnt. Im übrigen haben wir bei den Maistieren einen meteoristisch aufgetriebenen Bauch oft wochenlang beobachten können.

Wir haben die Herpeseruption keinesfalls mit einer Lichtwirkung in ursächlichen Zusammenhang bringen können, da ja, wie erwähnt, diese sowohl im Lichte wie im Dunkeln und ohne Unterschied auf die Färbung der Maistiere auftrat. Die Tatsache, dass die Dunkel-tiere durch die Maisfütterung ebenfalls erkrankten, spricht für die toxische Ätiologie der Erkrankung und nicht für die photodynamische. Babes, ein ausgezeichnete Kenner der Pellagra ist übrigens bezüglich der menschlichen Pellagra der Ansicht, dass der pellagrös erkrankte Mensch, als er einer Sonnenstrahlenwirkung ausgesetzt wird, bereits an Pellagra erkrankt ist und nicht durch eine Lichtwirkung pellagrakrank wird. Babes bekämpft die photodynamische Theorie und tritt für die toxische Ätiologie der Erkrankung ein, wobei er jedoch als weitere ätiologische Faktoren gewisse mikrobische bzw. parasitäre Momente betrachtet.

Wir gehen nun über auf die Analyse von Symptomen, welche eine Lichtwirkung zu beweisen scheinen, das ist das Verhalten der Behaarung der Versuchstiere während der Erkrankung. Wir müssen hervorheben, dass der Haarausfall im Beginn der Krankheit keinesfalls als ein einheitliches Symptom aufzufassen ist, weil das Auftreten desselben im Dunkeln durch die Inanition und Intoxikation beeinflusst wird und im Lichte ausserdem noch durch die spezielle Wirkung der Sonnenstrahlen auf die Behaarung. Der Umstand, dass sich die Behaarung im Dunkeln nicht, im Lichte dagegen bald regenerierte, spricht auch gegen die Auffassung der photodynamischen Theorie.

Berthold hatte übrigens festgestellt, dass die Haarproduktion am Tage $\frac{1}{16}$ intensiver verläuft als nachts. Bei unseren Dunkeltieren hatte also die Behaarung schon aus diesen Gründen nicht die gleiche Wachstumstendenz wie bei den Lichttieren haben können. Grund wies ferner nach, dass die Regeneration der Behaarung (bei Kaninchen) unter Einwirkung der Sonnenstrahlen intensiver vor sich ging wie im Dunkeln. Wir können also diese Symptome von seiten der Behaarung nicht auf eine Sensibilisierung der Tiere durch das Sonnenlicht zurückführen. Wir erachten darin vielmehr einen Faktor, welcher die photodynamische Theorie der experimentellen Pellagra nicht im geringsten unterstützt.

Wir werden im späteren sehen, dass die sogenannte experimentelle Tierpellagra im Gegensatz zur menschlichen Pellagra eine akute Erkrankung ist und wir daher die akute Maiskrankheit des Meerschweinchens mit der menschlichen Pellagra nicht gleichsetzen können. Wir werden dies durch eine Reihe experimenteller und pathologisch anatomischer Tatsachen beweisen. Beide Erkrankungen können zwar ätiologisch desselben Ursprungs sein bzw. mit der Maisernährung zusammenhängen, jedoch sind beide bezüglich Ablauf der Erkrankung und den pathologisch-anatomischen Veränderungen scharf auseinanderzuhalten. Wir bezeichnen auf Grund unserer Experimente diejenige Erkrankung, welche bei den Versuchstieren infolge der Maisfütterung auftritt, als akute Zeotoxikose und möchten für die menschliche chronische Zeotoxikose die Benennung Pellagra reservieren. Im allgemeinen wird die Erkrankung, welche infolge einer Ernährung mit Mais auftritt, als Zeotoxikose bezeichnet.

Allergie und Photodynamie.

Wir haben die Beziehungen der Allergie zur Tuberkulose der Maistiere auf Grund unserer Experimente bereits im I. Teil unserer Arbeit eingehend erörtert und möchten an dieser Stelle aus diesen nur diejenigen Momente hervorheben, welche mit der photodynamischen Theorie nicht in Einklang zu bringen sind.

Die Ernährung mit Mais hatte nämlich sowohl die Allergie unserer weissen wie farbigen Tiere erniedrigt. Auch fielen sowohl die Lichttiere wie die Dunkeltiere der Zeotoxikose anheim bzw. erlitt die Allergie gegen die Tuberkulose ausnahmslos eine erhebliche Erniedrigung. Somit hatten weder die farbigen Lichttiere, noch die Dunkeltiere ein Privilegium gegen die Erkrankung an Zeotoxikose gehabt, eine Tatsache, welche ebenfalls entschieden gegen die photodynamische Theorie spricht. Wir hatten ferner darauf ein-

gehend hingewiesen, dass die Mortalität der Tiere mit der photosensibilisierenden Wirkung des Sonnenlichtes ebenfalls in keinem Zusammenhange stand und dass die weissen Tiere im allgemeinen als heredodegenerierte Individuen zu betrachten sind, welche toxischen und infektiösen Momenten gegenüber weniger widerstandsfähig sind wie die farbigen Tiere. Im übrigen verweisen wir an dieser Stelle auf die Versuche von Suarez, in denen dieser Autor die Tierexperimente von Horbазewsky, Lohde nicht bestätigen konnte, da seine ausschliesslich mit Mais gefütterten weissen Mäuse, Kaninchen und Tauben selbst nach 6 Monaten keine Symptome einer photosensibilisierenden Lichtwirkung aufweisen konnten und da sich die Lichttiere und Dunkeltiere in dieser Hinsicht gleichmässig verhielten. Rühl ficht auf Grund ausgedehnter Tierversuche ebenfalls die photodynamische Theorie an. In seiner Arbeit finden wir übrigens eine Reihe von Arbeiten italienischer Autoren zitiert (welche uns leider nicht zugänglich sind), in denen die photodynamische Theorie auf Grund von Experimenten ebenfalls bekämpft wird (Sormani, Rondoni, Centani, Galassi, Audemno usw.). Hirschfelder hoffte auf Basis der photodynamischen Theorie fluoreszierende Stoffe im Blutserum von Pellagrakranken nachzuweisen, konnte jedoch solche nicht in den geringsten Spuren nachweisen, obwohl eine solche nach der Lehre der photodynamischen Theorie zu erwarten gewesen wäre.

Fernerhin erwähnen wir kurz, dass die Pellagraerytheme nicht nur an den belichteten Stellen der Haut auftreten, sondern auch an bedeckten Körperstellen, so auf dem Skrotum, Vagina, Achselhöhlen, Anus usw. Die Beobachtungen, welche sich auf die Lokalisation der Pellagraerytheme an bedeckten Körperteilen beziehen, sind neueren Ursprungs. Merk hatte darauf eingehend hingewiesen, dass sich die alte Solarhypothese in der Pellagraliteratur mit einer solch dogmatischen Starrheit einnistete, dass infolgedessen Beobachtungen über die Lokalisation der Erytheme an bedeckten Körperteilen keine Aufnahme in die Literatur gefunden hatten. Es würde uns zu weit führen, wenn wir eingehend erörtern wollten, dass das Pellagraerythem als ein speziell toxisches Erythem, wie z. B. das Exsudatum multiforme (Hebra), aufzufassen ist und nicht als ein Solarerythem, und ferner, dass bei der Alkoholintoxikation und Kachexie ebenfalls ähnliche Erytheme vorkommen. Wir verweisen diesbezüglich auf die interessante Arbeit von Merk.

Tuczek spricht sich übrigens auf Grund toxischer Symptome des Nervensystems ebenfalls für die toxische Natur des Pellagraerythems aus.

Unsere Beobachtungen und die Resultate unserer ausgedehnten Experimente decken sich somit mit denjenigen anderer Autoren, welche die photodynamische Theorie im Tierexperiment nicht bestätigen konnten, und wir fassen somit die Erkrankung, welche infolge Maisfütterung unserer Tiere auftritt, als *Zeotoxikose* auf.

Zeotoxikose und Nebennierenfunktion.

Die gewaltigen Pigmentierungen, welche bei der menschlichen Pellagra auftreten, deuten auf die Läsion der Nebennieren. Frank schrieb bereits im Jahre 1856 folgendes: „Es ist auffällig, dass der Verfasser trotz des so häufigen Pigments der Kutis, des Sympathikus usw. der naheliegenden Analogie mit *Morb. Addisoni* nicht gedacht und auch die *Capsulae suprarenales* nicht untersucht zu haben scheint.“ Kozowsky schreibt in seiner hervorragenden Arbeit über die Pellagra: „Die Verbreitung, das Vorhandensein der Pigmente in der Haut stellen die Pellagra der Addisonischen Krankheit nahe, mit welcher sie sogar verwechselt wurde und man denkt unwillkürlich daran, dass das pellagröse Gift auf die Nebennieren wirkt und eine Störung des chromaffinen Systems hervorbringt.“

Wir haben diese Auffassung von Kozowsky noch nicht gekannt, als wir aus unseren zahlreichen Sektionen bzw. aus den makro- und mikroskopischen Blutungen in den Nebennieren den Schluss gezogen haben, dass das Maistoxin hauptsächlich die Nebennieren angreift bzw. elektiv schädigt. Selbstverständlich können wir uns mit dieser Frage in merito nicht beschäftigen, bis wir nicht in der Lage sind, das entsprechende Maistoxin chemisch zu isolieren und die direkte Wirkung desselben auf das Nebennierensystem experimentell nachzuweisen. Wir möchten trotzdem auf gewisse Beziehungen der Zeotoxikose zum chromaffinen System hinweisen. Wir wissen, dass das Adrenalin und die Pigmentation miteinander in genetischem Zusammenhange stehen. Dagegen kennen wir noch nicht die Funktion des Cholins als Antagonisten des Adrenalins. Die Rolle des chromaffinen Systems wird sowohl bezüglich der Pellagrafrage wie der Allergiefrage nur dann klargestellt werden können, falls es glücken wird, in die biologische Funktion des Adrenalins und Cholins Einblick zu gewinnen. Wir wissen doch nicht, ob die aktive Substanz des Mais, welche die Nebenniere elektiv trifft, das Mark oder die Rinde beeinflusst, und ob bei diesen Vorgängen die Minder- oder die Überproduktion des Cholins oder des Adrenalins oder des geänderten quantitativen Verhältnisses der beiden die entscheidende Rolle spielt.

Ausser den erwähnten Beziehungen zwischen Pigmentation und Adrenalin finden wir noch eine Anzahl klinischer Symptome, welche für die Beteiligung der Nebennieren bei der Pellagra sprechen. Bertelli fand bei Pellagrösen Symptome, welche durchaus den Addisonischen entsprachen, und ist der Meinung, dass die Pellagra zu einer Entwicklung der Addisonischen Krankheit führt.

Übrigens sind die gastrointestinalen Störungen, sowie die Alterationen des Zentralnervensystems, die Adynamie, die Asthenie, ferner die Pigmentationen usw. mit den Symptomen der Addisonischen Krankheit fast identisch. Eine Anzahl dieser Symptome haben wir bei der Zeotoxikose unserer Tiere auftreten gesehen, und wenn wir noch die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Nebennierensystems unserer Tiere berücksichtigen, so ist es höchst wahrscheinlich, dass sich in den Nebennieren der Maistiere Prozesse abspielen, welche auf eine Läsion dieses Organs durch das Maistoxin zurückzuführen sind. Inwieweit die Nebennierenfunktion mit der Allergie gegen Tuberkulose in direktem Zusammenhang steht, bleibt zunächst eine offene Frage.

Pathologisch-anatomischer Teil.

Bearbeitet mit Dr. Irene Barát.

I.

Trotz der zahlreichen Tierexperimente, welche sich auf die Pellagra beziehen, ist das einheitliche Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Erkrankung nicht bekannt. In den Mitteilungen von Bezzola, Raubitschek, Tizzoni, Panicchi, Rühl usw. ist teilweise ein kurzes Referat der makroskopischen Veränderungen zu finden, teilweise werden die Sektionsprotokolle infolge ihrer Negativität übergangen und es wird im allgemeinen von den pathologisch-histologischen Veränderungen abgesehen.

Das allgemeine makroskopische Bild der experimentellen Tierpellagra besteht in einer Gastroenteritis catarrhalis und haemorrhagica, in einer allgemeinen venösen Hyperämie, sowie in einer hämorrhagischen Diathese in den späteren Stadien; manchmal wurde die Rötung

und Schwellung der Nebennieren und fettige Organdegenerationen beobachtet.

Unsere Aufmerksamkeit richtete sich im Zusammenhang mit den bereits erwähnten theoretischen Ausführungen auf die Nebennieren der Tiere, und es war geradezu überraschend, als wir in diesem Organe fast regelmässig kapilläre Blutungen entdeckten, welche in vielen Fällen zu schweren Läsionen der Nebennieren führten.

All dies veranlasste uns zur Anstellung einer Serie von Tierexperimenten, um die Organe unserer Meerschweinchen in verschiedenen Stadien der akuten Zeotoxikose pathologisch-anatomisch zu untersuchen. Insbesondere haben wir den Veränderungen der Nebennieren eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da wir die Erkrankung dieses Organs in einer elektiv-toxischen Wirkung der Maistoxine vermuteten. In folgender Tabelle wird das Anfangs- und Endgewicht unserer Versuchstiere sowie die Lebensdauer derselben veranschaulicht.

Die Sektionsprotokolle der Tiere, in denen wir nur die makroskopischen Veränderungen verzeichnet hatten, ergaben folgende Befunde.

Tier Nr. E. 17. 916. IX. 29.

Zökum und Kolon stark gebläht. Nebennieren blutarm. Harnblase prall gefüllt. Harnbefund normal.

Mikroskopische Untersuchung der Nebennieren: Keine Blutung.

Tier Nr. E. 15. 2. X. 916.

Leber blutreich. Magenschleimhaut leicht verdickt. Die Serosa des Dünndarms injiziert. In der linken Nebenniere eine punktförmige Blutung. Harnblase gefüllt. Harnbefund normal.

Mikroskopische Untersuchung: In der linken Nebenniere eine Blutung, in deren Umgebung eisenhaltiges Pigment reichlich vorgefunden wird. Der übrige Teil der Rindensubstanz ist auffallend blutreich, welches in der Zona fasciculata, zerstreut, zu kapillaren Blutungen führt. Die Rinde der rechten Nebenniere ist auffallend blutreich, mit zerstreuten, punktförmigen Blutungen. Die Marksubstanz beider Nebennieren ist hyperämisch und zeigt normale Struktur.

Tier Nr. E. 11. 17. X. 916.

In den Lungen miliare Blutungen. Leber hyperämisch. Magenschleimhaut etwas verdünnt, pigmentiert. Zökum, Dickdarm mächtig gebläht.

Mikroskopische Untersuchung: Die Rinde beider Nebennieren

zeigt umschriebene Hyperämie, wo die roten Blutkörperchen schon frei liegen und an manchen Stellen kleinen Blutungen entsprechen. Mark ohne Befund.

Tier Nr. E. 16. 18. X. 916.

Leber hyperämisch. Gallenblase prall gefüllt. Magenschleimhaut blutarm. Zökum stark gebläht. Harnblase prall gefüllt. Harn ohne Befund.

Mikroskopische Untersuchung: Rindensubstanz beider Nebennieren ausserordentlich hyperämisch, zerstreut kapillare Blutungen. Marksubstanz normal, Blutgefässe derselben prall gefüllt.

Tier Nr. E. 13. 13. X. 916.

Mächtig geblähter Dickdarm. In der Rindensubstanz der rechten Nebenniere stecknadelkopfgrosse Blutung, in der linken eine etwas grössere.

Mikroskopische Untersuchung: Um die makroskopisch sichtbare Blutung der linken Nebenniere findet sich viel eisenhaltiges Pigment abgelagert. Die Blutung ist zirkumskript. Die Blutung der rechten Nebenniere scheint frischer zu sein, doch ist schon auch hier Pigment zu finden. Ausser den Blutungen ist die Rindensubstanz nicht allzu blutreich, die Marksubstanz ohne Befund.

Tier Nr. 11. XII. 11. 916.

In den Lungen stecknadelkopfgrosse Blutungen. Leber hyperämisch. Zökum gebläht. Nieren hyperämisch. In beiden Nebennieren punktförmige Blutungen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt reichlich abgelagerte eisenhaltige Pigmente in den makroskopisch sichtbaren Blutungen.

Tier Nr. E. 12. 14. XII. 916.

Dickdarm gebläht. Nieren etwas vergrössert. In den beiden Nebennieren punktförmige Blutungen.

Mikroskopische Untersuchung: In der Rinde ausser den makroskopisch sichtbaren reichliche kapillare Blutungen.

Die Sektionen und mikroskopischen Untersuchungen ergaben somit, dass sich Nebennierenläsionen bei der experimentellen Zeotoxikose fast ausnahmslos nachweisen lassen. Anfangs tritt in diesem Organ eine Hyperämie auf, welche sodann zu kapillaren Blutungen führt, welche oft zu makroskopisch sichtbaren Flächen konfluieren. Später lagern sich an der lädierten Stelle durch den Zerfall der roten Blutkörperchen eisenhaltige Pigmente ab.

II.

Im folgenden möchten wir kurz darauf hinweisen, dass die pathologische Anatomie der tierischen akuten Zeotoxikose und der menschlichen Pellagra neben gemeinschaftlichen Veränderungen auch wesentlich abweichende Merkmale aufweist.

Wir möchten nach Kozowsky, der sich besonders eingehend mit der pathologischen Anatomie der menschlichen Pellagra befasste, die charakteristischen Veränderungen im folgenden zusammenfassen: Venöse Hyperämie der Herzmuskulatur, der Lungen, der Leber, der Milz und der Nieren. Braune eisenfreie Pigmentierung der Herzmuskulatur, der Leber, ab und zu der Nieren, des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven. Ausser diesen allgemeinen Veränderungen finden sich kapillare Blutungen in den Nebennieren, fettige Infiltration der Leber und chronische Gastroenteritis.

Von all diesen Veränderungen liessen sich bei unseren Mäistieren die akute Gastroenteritis, die passive Hyperämie der parenchymatösen Organe und die Hämorrhagien der Nebennieren ebenfalls nachweisen. Eisenfreies Pigment war jedoch in den Organen kein einziges Mal nachzuweisen. Diese Tatsache würde also darauf hinweisen, dass das Auftreten des eisenfreien Pigmentes in den Organen für die chronische Zeotoxikose charakteristisch ist. In den kurzdauernden Tierversuchen, in denen die Ernährung mit Mais zu einer akuten Zeotoxikose führte, kann das Stadium der eisenfreien Pigmentbildung nicht erreicht werden.

So ist der oben erwähnte Befund eine zweifellose Stütze unserer Auffassung, dass die experimentelle Zeotoxikose und die menschliche Pellagra ätiologisch zwar auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind, jedoch miteinander weder klinisch, noch pathologisch-anatomisch übereinstimmen. Bei den Tieren sehen wir im Experiment die akute Form der Zeotoxikose, beim Menschen dagegen den chronischen Verlauf derselben, welche unter dem bekannten Bilde der Pellagra abläuft.

Das folgende Protokoll gibt den Sektionsbefund eines Tieres zurück (E. 19), welches durch 8 Monate mit Mais gefüttert wurde und schliesslich zwecks pathologisch-histologischer Untersuchung seiner Organe getötet werden musste.

Tier Nr. E. 19.

Sektionsbefund negativ.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Gehirn, Lunge, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren herangezogen. Größere Veränderungen konnten in keinem Organ festgestellt werden. Die Rinde

der Nebennieren ist blutreich. Das inter- und intraazinöse Bindegewebe der Leber etwas vermehrt. Im Bindegewebe der Leber und Milz, in der Milzpulpa aber auch frei, ist auffallend viel eisenhaltiges Pigment zu finden.

Bei diesem Befund ist das reichliche Auftreten eisenhaltigen Pigmentes in der Leber und Milz von Bedeutung, ferner das völlige Fehlen von eisenfreien Pigmenten, welche — wie bereits erwähnt — für die menschliche Pellagra charakteristisch sind.

III.

Im folgenden wollen wir die Sektionsbefunde einiger tuberkulöser Maistiere mitteilen.

Tier Nr. A. 8. 7. VII. 916.

Lebensdauer 19 Tage. Diagnose: Tbc. caseosa lymphoglandularum inguinalium, retroperitonealium, Tbc. disseminata lienis. Haemorrhagiae punctatae cutis, pulmonum et gland. suprarenalium.

Mikroskopische Untersuchung: In der Milz einige zirkumskripte lymphoide Zellhaufen, in deren Mitte epitheloide Zellen sichtbar sind.

In den Lymphknoten ausgebreitete Verkäsung. In beiden Nebennieren zeigen sich in den schon makroskopisch sichtbaren Blutungen reichlich eisenhaltige Pigmente.

Tier Nr. A. 2. 7. VII. 916.

Lebensdauer 20 Tage.

Diagnose: Tbc. caseosa lymphogland. inguinal. lat. dextri et lymphogl. poplit. lat. eiusdem, lienis et pulmonum. Haemorrhagiae punctatae intestini coeci, jejuni, pulmonum et gland. suprarenalium.

Mikroskopischer Befund: Die Nebennieren zeigen ausgebreitete Blutungen in der Zona fasciculata. Struktur der Nebenniere ist normal. Marksubstanz etwas verringert.

Tier Nr. A. 4. 10. VIII. 916.

Lebensdauer 34 Tage.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Tbc. caseosa lymphogland. omnium, pulmonum, lienis et hepatis. Haemorrhagiae parvulae pulmonum et gland. suprarenalis lat. sinistri. Enteritis catarrhalis intestini tenuis.

Mikroskopischer Befund: In den Lungen zeigen sich rund- und eiterzellige Knoten, welche zentrale Nekrosen aufweisen. Im Dünndarm finden wir teils zirkumskripte, teils diffuse Blutungen. Die Leber ist auffallend blutreich, hie und da finden sich rund-

und eiterzellige, in der Mitte nekrotisierende Partien. Ebensolche finden sich auch in der Milz. Die Rinde der Nebennieren ist ausserordentlich blutreich, mit punktförmigen Blutungen.

Tier Nr. A. 6. 28. VII. 916.

Lebensdauer 52 Tage.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Tbc. caseosa lymphogland. regionarium, pulmonum, lienis hepatis et renum. Haemorrhagiae gland. suprarenalis lat. sinistri.

Mikroskopischer Befund: Rinde der linken Nebenniere normal blutreich, am unteren Pole eine pigmentreiche Blutung.

Tier Nr. A. 5. 28. VIII. 916.

Lebensdauer: 72 Tage.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Tbc. caseosa lymphogland. regionarium, lienis et hepatis. Haemorrhagiae punctatae pulmonum.

Mikroskopischer Befund: Die Marksubstanz beider Nebennieren blutreich, die Kapillaren prall mit Blut gefüllt. Rindensubstanz ohne Befund.

Von besonderem Interesse für unsere Experimente ist der pathologisch-anatomische Befund des Tieres Nr. E. 16. Das Tier erhielt durch 6 Monate Mais, wurde nicht infiziert, befand sich aber mit den tuberkulösen Tieren in einem Stall, jedoch in einem gut isolierten Käfig.

Das Tier überstand den akuten Beginn der Zeotoxikose gut und entwickelte sich sodann glänzend weiter. Das Tier starb nach 189 Tagen. 2—3 Wochen vor dem Exitus zeigte sich eine fortschreitende Gewichtsabnahme, das Tier verlor seinen Appetit und wurde bald hinfällig. Die Sektion des Tieres ergab folgenden Befund:

Die Lungen hatten die normale Grösse, an der Oberfläche und Schnittfläche zeigen sich miliare, transparente, grau-weissliche Knötchen, welche von einem blutreichen Hof umgeben sind. Milz ist vergrössert, von 3,8 g Gewicht. An der Oberfläche heben sich stecknadelkopfgrosse, gelblich-graue Knötchen hervor. Schnittfläche ist von braunroter Farbe, mit dicht zerstreuten gelblichen Knötchen. Die Leber ist vergrössert, an der Oberfläche und Schnittfläche dicht gelagerte graurosafarbigte Knoten. Linke Niere mittelgross, blutreich, linke Nebenniere blutreich, am unteren Ende eine linsengrosse Blutung. Rechte Niere mittelgross, auffallend blutarm. Rechte Nebenniere zeigt beide Substanzen gut, Marksubstanz blutreich.

Mikroskopischer Befund: Die Lungen sind auffallend blutreich, die Alveolen sind stellenweise mit Exsudat gefüllt. Im Interstitium finden sich rund- und eiterzellig infiltrierte Stellen, welche zentrale Nekrosen aufweisen. Die Milz ist blutreich, mit rund- und eiterzelligen zentralnekrotisierten Stellen. In der Leber finden sich dieselben Knötchen, mit auffallender Hyperämie des Organs. In der rechten Nebenniere finden sich ausser der schon makroskopisch sichtbaren Blutung zwei kleinere mikroskopisch erkennbare Blutungen.

In der linken Nebenniere sind auch einige kleine Blutungen auffindbar, welche hier und da schon Pigmente aufweisen.

Diagnose: Tbc. caseosa pulmonum, hepatitis et lienis. Haemorrhagiae punctatae gland. suprarenalium.

Das Tier starb demnach an florider Tuberkulose, und sein Schicksal hatte somit das Hauptergebnis unserer Experimente, dass die Zeotoxikose die Allergie des Organismus schwächt und für die Tuberkulose empfänglich macht, klassisch bestätigt.

Zusammenfassung.

Die Sektionen und die mikroskopischen Untersuchungen ergaben die bisher unbekannte Tatsache, dass die Nebennieren bei der akuten Zeotoxikose (fast) ausnahmslos eine tiefgreifende Läsion erleiden. Anfangs zeigen beide Schichten, besonders aber die Rinde eine auffallende Hyperämie, welche dann später zu kapillaren Blutungen führt, die miteinander oft zu grösseren, makroskopisch erkennbaren Herden konfluieren und durch Zerfall der roten Blutkörperchen zur Ablagerung von eisenhaltigen Pigmenten führen.

Es ist uns nicht gelungen, das charakteristische eisenfreie Pigment der menschlichen Pellagra bei der akuten tierischen Zeotoxikose nachzuweisen. Die Veränderungen bzw. Läsionen der Nebennieren konnten auch bei den tuberkulösen Maistieren nachgewiesen werden.

Wodurch ist die scheinbare Immunität der Pellagrakranken gegen die Tuberkulose bedingt?

Wir haben diese Fragestellung bereits im I. Kapitel unserer Arbeit auf Grund unserer Tierexperimente beantwortet und darauf hingewiesen, dass die Ernährung mit Mais mit einer Intoxikation einsetzt, welche die Tuberkuloseallergie bzw. die Energie der Schutzkräfte des Organismus erheblich erniedrigt. Es wäre daher denkbar, dass der Mensch, welcher bereits eine Tuberkuloseinfektion erlitt

und sich vorwiegend mit Mais ernährt, infolge Verfalls seiner Widerstands- und Schutzkräfte der Infektion erliegt. Nur eine geringe Zahl der Pellagrakandidaten erreicht somit den Zeitpunkt, zu welchem die Zeotoxikose mit den charakteristischen Symptomen in die chronische Form übergeht und sich die echte Pellagra zu entwickeln beginnt.

Die Immunität der Pellagrakranken gegen die Tuberkulose ist somit teilweise eine scheinbare und wird durch eine Selektion bedingt, da nur die stärksten der Rasse fähig sind, die Infektion, welche sie im Frühstadium der Zeotoxikose erwerben, zu bekämpfen. Dass nämlich Pellagrakranke die Tuberkuloseinfektion bzw. Erkrankung mit günstigem Ablauf durchmachen, können wir durch eine Anzahl Sektionen beweisen. Guintard, der zum ersten Male die pathologische Anatomie der Pellagra beschrieb, erwähnt die Tuberkulose als Nebebefund in der Lunge. Tuzek beschrieb einen Fall, der infolge einer Pleurapneumonie zur Sektion kam. Weitere 7 Fälle hatten keine tuberkulösen Veränderungen.

Kozowsky fand unter 17 Leichen nur einen mit tuberkulösen Veränderungen in der Lunge. Diese Befunde bewiesen, dass Pellagrakranke eine Tuberkulose durchmachen können, jedoch fast niemals an Tuberkulose sterben. Diese Tatsache könnte wieder als Beweis der gutartigen Natur der Tuberkulose im späteren Stadium der Zeotoxikose aufgefasst werden.

Vielleicht verhält es sich ähnlich mit dem Alkoholismus. Wir wissen, dass sich unter den chronischen Alkoholisten, welche an Delirium tremens sterben, nur vereinzelt tuberkulöse befinden, worauf übrigens Orth wiederholt hingewiesen hatte.

Wir halten es für möglich, dass der chronische Alkoholismus ebenso wie die Pellagra zur Selektion der widerstandsfähigsten Individuen führt, und dass der beginnende Alkoholismus ähnlich der Zeotoxikose die Allergie des Organismus schwächt und dadurch zum raschen Fortschreiten der Tuberkulose disponiert, wodurch der Alkoholist noch im Frühstadium seiner Alkoholintoxikation der Infektion erliegt, bevor sich also jene zur schweren, chronischen Form hätte entwickeln können.

Wir erwähnen an dieser Stelle die interessante Beobachtung des Tierarztes Spartz, wonach Rinder, welche in den Spiritusbrennereien mit Melasse gefüttert wurden, in grösserem Prozentsatz tuberkulös wurden als diejenigen, welche alkoholfreie Nahrung erhielten.

Zusammenfassung.

Die Maiskrankheit der Tiere und die Pellagra der Menschen sind ätiologisch identische Erkrankungen, welche wir mit Zeotoxikose bezeichnen. Die experimentelle Maiskrankheit der Tiere hat einen schnellen Ablauf, weshalb wir sie als die akute Form der Zeotoxikose auffassen; die menschliche Pellagra dauert demgegenüber jahrzehntelang, die wir somit als die chronische Form der Zeotoxikose bezeichnen. Eine Reihe von experimentellen symptomatischen und pathologisch-anatomischen Tatsachen machen die scharfe Trennung und Unterscheidung der beiden Zeotoxikoseformen nötig. Wir haben bei unseren Versuchstieren die Veränderungen der Haut, des Magens, Darmtraktes, des Nervensystems usw. nicht als spezifische erkannt. Als solche haben wir nur die Herpeseruptionen, welche bei unseren Maistieren in der 5.—7. Woche auftraten, aufgefasst.

Die photodynamische Theorie, welche auf Grund von Tierversuchen eine Analogie mit der menschlichen Pellagra konstruiert hatte, konnte durch unsere Experimente nicht bestätigt werden, im Gegenteil, wir müssen sogar entschieden gegen diese Theorie Stellung nehmen.

Es konnte festgestellt werden, dass die Lichtwirkung bzw. die privilegierte Erkrankung der weissen Tiere nur auf scheinbaren Tatsachen beruhen, dass das biologische Verhalten der weissen Tiere gegen das Licht und die pathologische Wirkung desselben schon normalerweise anderer Natur sind, wie bei den farbigen Tieren, und dass jene auch toxischen und infektiösen Erkrankungen gegenüber weniger resistent sind, wodurch sodann die Schwere ihrer Krankheit und frühe Mortalität bedingt werden. Dadurch gewinnen wir demnach im Vergleich zu den resistenteren farbigen Lichttieren von längerer Lebensdauer den Eindruck einer photodynamischen Lichtwirkung. Eine Lichtwirkung spielt in unseren Versuchen wahrscheinlich nur insofern eine Rolle, dass die schädliche Wirkung desselben bzw. ihre pathologische Schwelle bei den albinotischen, herodegenerierten Tieren tiefer steht als bei den farbigen.

Aber nicht nur unsere Versuche, sondern auch Beobachtungen in Versuchen anderer Autoren neueren Datums hatten die photodynamische Sensibilisierungstheorie erschüttert.

Wir gewinnen aus unseren Versuchen den Eindruck — und zwar mit Hinweis auf die Herpeseruptionen —, dass die akute Zeotoxikose als eine gemischte Erkrankung aufzufassen ist, in welcher infektiöse Momente eine grosse Rolle spielen. Wir erblicken darin eine Stütze der Tizzonischen Auffassung, wonach die Er-

nährung mit Mais im Magen- und Darmtrakt Veränderungen bzw. Bedingungen schafft, welche das Gedeihen von spezifischen Mikroorganismen (*Streptobacillus pellagrae*?) erleichtern und das Über-treten derselben in die Blutbahn begünstigen.

Wir haben ferner einwandfrei feststellen können, dass die Tuberkulose-Allergie durch die akute Zeotoxikose stark erniedrigt wurde. Die Ernährung mit Mais bewirkte gegen die Tuberkulose sowohl bei den weissen als auch bei den farbigen Tieren ohne Unterschied auf die Belichtung eine Herabsetzung der Energie der Schutzkräfte. Das chromaffine System scheint bei der akuten Zeotoxikose eine entscheidende Rolle zu spielen. Experimentelle und Erfahrungstat-sachen scheinen vorderhand zu beweisen, dass das Zeotoxin auf die Nebennieren eine elektive Wirkung ausübt. Eine Anzahl von Symptomen der menschlichen Pellagra weisen ebenfalls auf die wichtige Be-teiligung des Nebennierensystems bei dieser Erkrankung hin.

Wir haben durch makro- und mikroskopische Untersuchungen festgestellt, dass in den Nebennieren im Verlaufe der Zeotoxikose fast ausnahmslos Veränderungen nachzuweisen sind, welche im allge-meinen in einer Hyperämie dieses Organs und in kapillaren Blutungen der Rindensubstanz bestehen.

Wir haben in den Nebennieren unserer tuberkulösen Maistiere die gleichen Veränderungen bzw. Läsionen auffinden können.

Es gelang uns nicht, in den Organen der Versuchstiere die für die menschliche Pellagra äusserst charakteristischen eisenfreien Pig-mente nachzuweisen. Wir haben in der Leber und Milz nur grosse Anhäufungen von eisenhaltigen Pigmenten gefunden.

Wir wurden schliesslich durch unsere Versuche in die Lage gesetzt, auf die Fragestellung, weshalb sich unter den Pellagrösen nur wenige mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose befinden, ant-worten zu können. Nach unserer Ansicht ist die Immunität der Pellagrakranken gegen die Tuberkulose nur eine scheinbare, wofür der Umstand verantwortlich zu machen ist, dass der Mensch schon im Frühstadium der allergieschwächenden Zeotoxikose seiner tuber-kulösen Infektion erliegt, wodurch eine Selektion der Widerstands-fähigeren zustande kommt und infolgedessen nur eine geringe Zahl der tuberkulösen Pellagrakandidaten den Zeitpunkt erreicht, wo die Erkrankung mit ihren charakteristischen Symptomen zu erscheinen vermag.

Wir hatten ferner auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Widerstandsfähigkeit der Pellagrakandidaten gegen die Tuberkulose vielleicht durch das Chronischwerden der Zeotoxikose erhöht wird, wie dies übrigens von Neusser angenommen wurde.

Wir hatten unsere Betrachtungen auf die Beziehungen des Alkoholismus zur Tuberkulose übertragen und meinen ähnliche Verhältnisse gefunden zu haben wie bei der Pellagra.

Literatur.

1. Babes, Über die Pellagra in Rumänien. Wien. med. Presse 1903. Nr. 25/26.
2. Derselbe, Über die Pellagra. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. 1912. S. 13.
3. Babes und Sion, Die Pellagra. 1910.
4. Ballner, Experimentelle Studien zur Frage der Ätiologie der Pellagra. Österr. Sanitätswesen. 1910.
5. Berthold, Beobachtungen über das quantitative Verhältnis der Nagel- und Haarbildung beim Menschen. Müllers Archiv. 1850. S. 158.
6. Bezzola, Beitrag zur Kenntnis der Ernährung mit Mais. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1907. Bd. 56.
7. Fraenkl, Leichenbefunde bei Pellagra. Virchows Archiv. 47, 49, 51.
8. Grund, Beiträge zur Entwicklung im Sonnenlicht und Röntgenstrahlen. Zitiert nach Jessionek.
9. Grüner, O. und Hamburger, F., Brauers Beiträge. Bd. 17. H. 1.
10. Hausmann, Zur Ätiologie der Pellagra. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36.
11. Hirschfelder, Gibt es besondere fluoreszierende Substanzen im Serum bei Pellagra? Zentralbl. f. Bakter. 1912. Orig.-Bd. 66. Abt. 1.
12. Horbazewsky, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Pellagra. Österr. Sanitätswesen. 1910. Nr. 31.
13. Jessionek, Lichtbiologie und Pathologie.
14. v. Korányi, A tuberkulózisról vonatkozásban a háboruhoz. Orvosképzés. 1916. VI. 167.
15. Kozowsky, Die Pellagra. Arch. f. Psych. 1912. Bd. 49.
16. Lode, Einfluss der Belichtung bei Fütterung mit Mais. Wien. klin. Wochenschrift 1910. S. 1160.
17. Luksch, Untersuchungen zur Pellagrafrage. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. 1908. Bd. 58.
18. Merck, Die Hauterscheinungen der Pellagra. Innsbruck 1909. Verl. Wagner.
19. Neusser, Die Pellagra in Österreich und Rumänien. 1887.
20. Neusser und Wiesel, Die Erkrankungen der Nebennieren. Wien 1910.
21. Raubitschek, Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra. 1910. Bd. 57. Abt. I.
22. Römer, P., Brauers Beiträge. Bd. 12. S. 185 u. 193.
23. Römer, P. und Joseph, K., Brauers Beiträge. Bd. 14. S. 1.
24. Dieselben, Brauers Beiträge. Bd. 17. S. 281—485.
25. Rühl, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Pellagra. Derm. Wochenschrift 1916. Bd. 5—7.

26. Selter, M. Keil und R. Koch, Ritters Heft 1.
 27. Spartz, Sur le rôle de l'alcool dans la g n se de la tuberculose bovine. Revue v t r. 1907. S. 404. Ref. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene. 1907. S. 394.
 28. Suarez,  ber Maisern hrung. Beitrag zur Pellagrafrage. Biochem. Zeitschr. Bd. 74. S. 17. 1916.
 29. Tappeiner, Jodblauer, Raab,  ber fluoreszierende Stoffe und photodynamische Erscheinungen. Mitteilungen in der M nch. med. Wochenschr. und Biochem. Zeitschr.
 30. Tizzoni, Die Pellagra in Bessarabien. Zentralbl. f. Bakter. Bd. 76.
 31. Tizzoni und de Angelis, Studien  ber die Biologie des pleomorphen Streptobazillus der Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 69.
 32. Dieselben, Bedeutung des Pleomorphismus bei der Identifikation des Streptobacillus pellagrae. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 76. Abt. I.
 33. Tizzoni und Panicchi, Weitere experimentelle Untersuchungen  ber die Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. 1907. Bd. 44.
 34. Tuczek, Klinische und anatomische Studie  ber die Pellagra. Berlin 1893.
 35. Umnus, Die photobiologische Sensibilisierungstheorie in der Pellagrafrage. Zeitschr. f. Immunit tsforschung. 1912. Bd. 13.
-