

## XXVI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg.

(Direktor: Professor Dr. Matthes.)

### Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Deuteroalbumose auf gesunde und tuberkulöse Meerschweinchen.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion.

Von

Professor Dr. L. Kirchheim und Dr. K. Tucek.

Die Lehre Kochs von der Spezifität der Tuberkulinreaktion, welche heute wohl allgemein angenommen worden ist, hat anfänglich manchen Widerspruch erfahren. Es ließ sich nämlich in einer Reihe von Untersuchungen zeigen, daß die Erscheinungen der Tuberkulinreaktion in allen ihren Einzelheiten an tuberkulösen Tieren und Menschen mit unspezifischen Substanzen hervorgebracht werden können.

Ein Teil dieser Versuche wurde mit Bakterienproteinen angestellt, welche nach Art des Tuberkulins durch Kochen von Kulturen und Entfernung der Bakterien durch Filtration gewonnen wurden. So benutzte Römer (1) Extrakte von *Pyocyaneus* und *Pneumobazillus* Friedländer. Injizierte er Extraktmengen, welche nach Maßstab ihres Trockengehaltes der letalen Tuberkulindosis entsprachen, so gingen tuberkulöse Meerschweinchen unter den klinischen und autoptischen Erscheinungen der Tuberkulinreaktion zugrunde, während gesunde Tiere nur fieberten. Im wesentlichen dieselben Erfahrungen machten Klemperer (2) und Buchner (3), die ebenfalls mit *Pyocyaneus*- und *Pneumokokken*protein arbeiteten. Die Versuchstiere Buchners waren Meerschweinchen, Klemperer benutzte Kaninchen und beobachtete nebenbei, daß bei seinen Versuchstieren infolge wiederholter Injektion sich eine Toleranz gegen das Protein, nicht aber

eine Immunität gegen die als Ausgangsmaterial dienenden Bakterien einstellte. Danach wäre also die Tuberkulinreaktion mit unspezifischen Bakterienproteinen zu erzielen.

Noch andere Gesichtspunkte waren für die Untersuchungen von Matthes (4) maßgebend. Er knüpfte an die Befunde von Kühne an, welcher im Tuberkulin Eiweißspaltprodukte vom Charakter der Albumosen und Peptone gefunden hatte. Auch in den unspezifischen Bakterienproteinen konnte man ähnliche Substanzen voraussetzen. Es war deshalb die Frage berechtigt, ob von diesen Stoffen die scheinbar spezifische Wirkung abhängig ist. War der Gedankengang richtig, so mußte die Tuberkulinreaktion auch mit Produkten der Pepsinverdauung zu erzielen sein. Da es möglich ist, bei der Pepsinsalzsäureverdauung bakterielle Tätigkeit mit Sicherheit zu verhindern, so konnten für die Deutung der Ergebnisse auch Verwandtschaftsreaktionen ausgeschlossen werden, an welche man bei Benutzung von Bakterienextrakten denken könnte. Matthes benutzte deshalb zuerst Deuteroalbumose und ein Pepton, welche aus dem Peptonum sicc. e carne (Königsches Pepton) hergestellt worden waren. Später ergänzte und erweiterte er in Untersuchungen, welche mit Krehl zusammen ausgeführt wurden, seine Erfahrungen durch Verwendung von Deuteroalbumosen aus Eieralbumin, frischem Muskelfleisch und Kasein (5). Es sollte hierbei der Einwand entkräftet werden, daß vielleicht bei der Herstellung des Handelspräparates tuberkulöses Ausgangsmaterial benutzt worden war und deshalb eine Tuberkulinreaktion zustande kam. Endlich wurden auch aus frischem Fibrin Deuteroalbumosen durch Wirkung gespannten Dampfes und Salzsäure gewonnen, um über die Bedeutung der Fermentbeimischung und Fermentwirkung ein Urteil zu gewinnen. Ausgangsmaterial und Herstellungsweise zeigten sich hierbei als nicht ausschlaggebend. Es gelang, durch subkutane Injektion der genannten Deuteroalbumosen an tuberkulösen Meerschweinchen einen klinischen und autoptischen Symptomenkomplex zu erzielen, welcher mit der Tuberkulinreaktion in allen Einzelheiten übereinstimmte. Dasselbe gilt, wie Versuche an Lupösen zeigten, für den tuberkulösen Menschen, dagegen verhalten sich tuberkulöse Kaninchen refraktär. Vor allem konnte Matthes feststellen, daß die für die Tuberkulinreaktion charakteristische Steigerung der Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus auch für das tuberkulöse Meerschweinchen gegenüber der Albumose zutrifft, und daß man eine der Tuberkulingewöhnung entsprechende Resistenzsteigerung nach wiederholter Albumosengabe gegen die Albumose erhält. Es sterben also tuberkulöse Meerschweinchen auf Mengen von Deuteroalbumose, welche bei gesunden nur Fieber erregen. Kleinere Dosen steigern die Temperatur tuberkulöser Meerschweinchen, während sie bei gesunden indifferent sind. Mit nicht letalen Mengen von Albumosen vorbehandelte tuberkulöse Tiere bleiben auf sonst letale Gaben am Leben. Ein erheblicher Unterschied besteht allerdings insofern zwischen Tuberkulin- und Albumosenreaktion, als die Mengen von Albumose, welche zur Erzeugung eines positiven Ergebnisses nötig sind, recht große sind. Diesen quantitativen Unterschied sah Matthes bei Verwendung des sehr viel giftigeren echten Peptons im Sinne Kühnes verschwinden. Es wirkte in noch viel geringeren Mengen als das Tuberkulin. Matthes faßt seine Ergebnisse (l. c. 4, S. 62) dahin zusammen,

daß »es wohl nicht im mindesten zweifelhaft sein kann, daß man durch Injektion von Deuteroalbumosen sowohl am Menschen wie am Tier sämtliche Reaktionen des Tuberkulins hervorrufen kann, und daß die Tuberkulinwirkung eben wenigstens zum Teil eine Wirkung von Albumosen ist . . .« »Das Pepton ist noch giftiger, als das Tuberkulin, und der Gehalt an echtem Pepton bedingt die größere Giftigkeit des Tuberkulins, das eben ein Gemisch von vorwiegend Deuteroalbumosen mit etwas Pepton ist.«

Gegenüber diesen Autoren verteidigt Zupnik (6) die Spezifität der Tuberkulinwirkung mit folgenden Gründen: Die Befunde von Buchner, Klemperer und Römer sind an sich zutreffend, es fehlt aber bei der Wirkung der Bakterienproteine ein wesentliches Charakteristikum der spezifischen Tuberkulinreaktion, nämlich die Herabsetzung der Resistenz des tuberkulösen Organismus, verglichen mit der des gesunden. Das Tuberkulin besitzt eine elektive Wirkung auf den Tuberkulösen, die den Bakterienextrakten fehlt. Eine Nachprüfung der Versuchsergebnisse von Matthes mit einer von Grübler bezogenen Deuteroalbumose verlief überhaupt ohne Ergebnis. Die Deuteroalbumose erwies sich am Meerschweinchen in der von Matthes gewählten Dosierung als indifferent. Bei lupösen Menschen erhielt Zupnik wohl eine Lokalreaktion, doch erzeugten die Albumosengaben, die hierzu nötig waren, schon beim Gesunden Fieber. Eine Steigerung der Empfindlichkeit lag also offenbar nicht vor. Zupnik weist ferner auf Unterschiede der Fieberkurve bei Tuberkulin- und Albumosenreaktion hin und hebt endlich hervor, daß nach Matthes' eigenen Ergebnissen schon insofern eine Gleichstellung der Tuberkulin- und Albumosenwirkung nicht möglich ist, als tuberkulöse Kaninchen die Deuteroalbumosenreaktion im Gegensatz zum tuberkulösen Meerschweinchen und Menschen nicht zeigen. Bei der Tuberkulinreaktion besteht diese Differenz nicht.

Löwenstein (7) betont, daß die typische Pirquetsche Kutanreaktion des Tuberkulösen bei Verwendung von Albumosen nicht zu erzielen ist.

Endlich gelang es Löwenstein und Pick (8) durch Herstellung eines albumosen- und peptonfreien Tuberkulins von typischer Wirkung, den direkten Nachweis zu liefern, daß es nicht ohne weiteres zugänglich ist, im Sinne von Matthes den Effekt des Tuberkulins auf seinen Gehalt an Albumosen und Peptonen zu beziehen.

Aus dieser kurzen literarischen Übersicht dürfte schon hervorgehen, daß das Problem der Spezifität der Tuberkulinwirkung noch in wesentlichen Punkten der Aufklärung bedarf. Bei der gewiß so prinzipiellen Frage, ob die Steigerung der Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus für Bakterienproteine und Deuteroalbumose ebenso gilt, wie für das Tuberkulin, stehen sich die Angaben von Matthes und Römer einerseits und Zupnik andererseits gegenüber. Unbedingt wird man Zupnik insofern recht geben müssen, als eine genaue zahlenmäßige Bestimmung durch Vergleich der Empfindlichkeit des gesunden und kranken Tieres noch aussteht. Daß tuberkulöse Kaninchen auf Albumose nicht mit einer Tuberkulinreaktion antworten, spricht allerdings gegen eine Identität der Tuberkulin- und

der Albumosen- und Peptonwirkung, würde aber keineswegs der Annahme einer unspezifischen Reaktion im Wege stehen.

Besonders schwierig ist die Bewertung der Nachprüfung mit Deuteroalbumose. Folgendes Zitat aus einer Arbeit von Krehl und Matthes (9) dürfte dies am besten beweisen. »Es stellte sich bei sehr zahlreichen Versuchen heraus, daß die Erzeugung von fieberhafter Temperatursteigerung bei gesunden Menschen und Tieren durch die Vergiftung mit den von uns dargestellten Deuteroalbumosen nicht immer sicher gelingt.

Wir glauben, individuelle Verschiedenheiten, die gerade für die Höhe des Fiebers eine sehr beträchtliche Rolle spielen, Verschiedenheiten, wie sie durch Alter, Kräftezustand, Kost gegeben sind, und auf welche wir später noch ausführlich zurückkommen werden, für diese Ungleichartigkeit der Wirkung ausschließen zu können. Denn bei denselben gesunden Menschen und Tieren erzeugte das eine Präparat Fieber, das andere, aus dem gleichen Ausgangsmaterial auf minutiös die gleiche Weise isolierte Präparat in derselben Dosierung dagegen nicht.

Es ist nicht zweifelhaft, daß die fiebererzeugende Wirkung der Deuteroalbumosen vom Ausgangsmaterial unabhängig ist, wenigstens für die aus Substanzen nicht bakterieller Herkunft isolierten Albumosen. Wir haben aus derselben Büchse Handelspepton einmal sehr fiebererregende, das andere Mal nicht wirkende Präparate erhalten, und keine Modifikation der Darstellungsweise hat uns erkennen lassen, worauf diese Verschiedenheit begründet sein könnte.«

Aus dem Gesagten dürfte hervorgehen, daß die Nachprüfungen, welche Zupnik und Löwenstein mit Deuteroalbumosen unternahmen, wenig gegen die positiven Befunde von Matthes aussagen können. Noch in neuester Zeit haben auch Heyde und Vogt (10) behauptet, daß Deuteroalbumose ungiftig wäre, allerdings beziehen sich ihre Feststellungen nur auf gesunde Meerschweinchen, bei denen sie die von Matthes und Krehl beobachtete fieberhafte Reaktion nach subkutaner Einspritzung vermißten. Auch diese Untersuchungen können nicht entscheidend sein, um so weniger, als es Heyde und Vogt versäumt haben, die von Matthes gewählte Dosierung innezuhalten. Sie haben, worauf Matthes schon in der Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß für innere Medizin 1913 hingewiesen hat, viel zu kleine Mengen gegeben. Endlich spricht die Feststellung von Löwenstein und Pick, daß albumosen- und peptonfreies Tuberkulin von typischer Wirksamkeit zu erhalten ist, gewiß gegen die Deutung, welche Matthes seinen Versuchsergebnissen gab, entscheidet

dagegen nichts über die eigentlich hierbei prinzipielle Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion, da die positiven Ergebnisse von Matthes unerklärt bleiben.

Diese Überlegungen waren für uns maßgebend, als wir auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Matthes uns entschlossen, die Frage nach der Spezifität der Tuberkulinwirkung nochmals experimentell in Angriff zu nehmen. Die Untersuchungen erstreckten sich auf einen Vergleich der qualitativen und quantitativen Albumosenwirkung beim gesunden und tuberkulösen Tier. Entsprechend der Zweiteilung der Experimente sollen die Resultate in zwei selbständigen Abschnitten gegeben werden. Im ersten soll das Verhalten des normalen, im zweiten das des tuberkulösen Meerschweinchens geschildert werden.

Schwierigkeiten bereitete uns die Wahl des Präparates. Da unsere Untersuchungen eine Nachprüfung und wenn möglich eine Ergänzung der Befunde von Matthes bezweckten, so war es eigentlich nötig, Präparate desselben Ausgangsmaterials und derselben Herstellungsweise zu verwenden, wie er. Herr Geheimrat Matthes hat sich selber der Mühe unterzogen, aus Königs Pepton Deuteroalbumose nach der von ihm früher verwendeten Methode zu gewinnen. Indessen wurde eine schmierige, zähe Substanz erhalten, welche sich auch im Exsikkator schlecht trocknen ließ und sich wesentlich von den früheren Präparaten unterschied, die gut zu trocknen und zu pulvern waren. Es ist deshalb wohl die Annahme berechtigt, daß in der Herstellungsweise des Königschen Peptons im Laufe der Jahre Änderungen vorgenommen sind. Wir mußten also davon absehen, dasselbe Material zu benutzen wie Matthes, und wählten eine Deuteroalbumose, die aus Wittepepton nach dem Verfahren von Folin hergestellt war. Herr Professor Kutscher hatte die Liebenswürdigkeit, uns das Präparat in der für die Untersuchung erforderlichen größeren Menge zur Verfügung zu stellen. Wir sind ihm dafür zu besonderem Dank verpflichtet. Die Verwendung dieses Präparates hatte für uns deshalb ein besonderes Interesse, weil zu der Zeit, als Matthes seine Untersuchungen machte, noch die alten, von Kühne und Neumeister angegebenen Trennungsreaktionen durch verschiedene Aussalzungsverfahren gültig waren. Diese Methoden werden bekanntlich heute als ungeeignet zur Gewinnung einigermaßen gut charakterisierter Substanzen angesehen. Es mußte uns daran liegen, zu prüfen, ob eine nach einem neueren anerkannten Verfahren hergestellte Deuteroalbumose sich ebenso verhielt, wie die von Matthes benutzten Präparate. Die Wahl dieser Albumose war auch deshalb

eine günstige, weil es dieselbe war, mit der Heyde und Vogt ihre Untersuchungen unternommen hatten. In dieser Hinsicht ist also unsere Nachprüfung einwandfrei. Wir glauben, daß die Resultate unserer Untersuchungen trotz der Differenz des verwendeten Materials geeignet sind, auch die Ansicht von Matthes zu diskutieren, da wir, so weit wir die Nachprüfung durchführten, die Befunde von Matthes in allen prinzipiellen Punkten bestätigen konnten.

Endlich wäre noch eine Schwierigkeit zu erörtern, welcher Krehl und Matthes (11) bei ihren Versuchen über die Fieberreaktion nach Albumoseninjektion begegneten, nämlich die verschiedene Wirkung desselben Präparates auf verschiedene Tiere. Es ließ sich als ein wesentliches Moment der Fütterungszustand herausfinden. Die Autoren stellten fest, daß gefütterte Tiere fieberten, wenn Hungertiere nicht reagierten. Sie erblickten in dem Ausbleiben des Fiebers allerdings nicht eine Giftresistenz, sondern eine mangelnde Reaktionsfähigkeit des hungernden Organismus. Die Resistenz ist sogar herabgesetzt, da schwächere Hungertiere da mit Kollaps reagieren, wo gleichgroße gefütterte Tiere fiebern.

Unterschiede im Fütterungszustand kamen bei unseren Meer-schweinchen nicht vor. Sie wurden in einem Stall gehalten und gleichmäßig und reichlich gefüttert. Als wir trotzdem bei subkutaner Albumoseninjektion recht erhebliche individuelle Differenzen der Reaktion feststellten (vgl. Tabellen), legten wir uns die Frage vor, ob nicht Resorptionsverhältnisse eine Rolle spielen. Daß konzentrierte Lösungen von Albumose schlecht von der Unterhaut her aufgenommen werden, ist ja bekannt. Die injizierte Flüssigkeit kann, wie Neumeister festgestellt hat, vollständig bindegewebig abgekapselt werden und »Albumosome« bilden. Wir konnten ganz ähnliche Beobachtungen machen. Noch Tage nach der subkutanen Injektion fanden wir im Unterhautgewebe, in Ödem eingebettet, bröcklige, gelbliche Massen, die injizierte Albumose. Sie lag nicht immer an der Injektionsstelle selber, sondern war z. B. bei Einspritzung in die Rückenhaut der Schwere entsprechend gewandert und hatte sich unter der Bauchhaut gesammelt. Ohne diskutieren zu wollen, wie viele von den beobachteten individuellen Reaktionsunterschieden diesen Resorptionsstörungen zuzuschreiben sind, können wir wohl behaupten, daß eine genaue quantitative Untersuchung bei subkutaner Einführung der Albumose nicht durchzuführen ist. Da wir auch bei intraperitonealer Injektion noch nach Stunden Reste der Albumosenlösung vorfanden, haben wir uns entschlossen, durchweg die intravenöse nach der bekannten, von Friedberger für Anaphylaxieversuche angegebenen

Technik anzuwenden. Allerdings mußten wir dann zur Kontrolle auch eine größere Zahl intravenöser Tuberkulinreaktionen vornehmen. Es stellte sich hierbei heraus, daß wesentliche Differenzen zwischen der subkutanen und intravenösen Tuberkulininjektion nicht vorhanden sind. Die dünnen Lösungen werden offenbar gut resorbiert.

Die Giftwirkung der Deuteroalbumose ist eine relativ schwache. Man muß deshalb, um nicht große Mengen Flüssigkeit einzuführen, konzentrierte Lösungen verwenden. Wir haben durchweg 10%ige Lösungen in Ringerscher Flüssigkeit gebraucht, das Wasser hierzu wurde stets frisch destilliert, die Sterilität durch Kochen gesichert.

Die Versuchsergebnisse sollen in Tabellen gegeben werden, denen eine Erklärung angeschlossen wird.

## I. Die Wirkung der Deuteroalbumose auf gesunde Tiere.

Tabelle 1.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier.

Subkutan.

Meersch. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits- erscheinungen	Verhalten der Temperatur			
				Anfangs- tem- peratur °	Tiefste Tem- peratur °	Höchste Tem- peratur °	Rückkehr zur Norm
1	315	9,0	fehlen	38,1	36,8 n. 1 <sup>h</sup> 50'	39,0 n. 4 <sup>h</sup>	n. 6 <sup>h</sup>
2	310	7,0	dasselbe	39,4	—	40,3 n. 1 <sup>h</sup> 25'	n. 10 <sup>h</sup>
3	250	5,0	dasselbe	38,9	38,6 n. 1 <sup>h</sup>	39,9 n. 2 <sup>h</sup>	n. 6 <sup>h</sup>
4	295	5,0	dasselbe	39,3	36,2 n. 6 <sup>h</sup>	—	n. 9 <sup>h</sup>
5	380	5,0	dasselbe	39,6	39,1 n. 35'	40,1 n. 1 <sup>h</sup> 35'	n. 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h
6	370	5,0	dasselbe	39,4	38,3 n. 40'	40,3 n. 3 <sup>h</sup> 40'	n. 5 <sup>h</sup>
7	350	5,0	dasselbe	39,2	—	40,3 n. 3 <sup>h</sup> 15'	n. 6 <sup>h</sup>
8	445	2,0	dasselbe	38,9	—	41,0 n. 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h	n. 6 <sup>h</sup>
9	365	1,5	dasselbe	38,4	37,3 n. 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h	39,7 n. 35'	n. 3 <sup>h</sup>
10	365	1,0	dasselbe	38,3	—	40,4 n. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h	n. 6 <sup>h</sup>

Aus der Tabelle geht hervor, daß, wie schon Matthes beschrieben hat, bei subkutanen kleineren Dosen von Deuteroalbumose Fieber eintritt. Bei größeren erfolgt eine Temperatursenkung, die nach einigen Stunden wieder der Norm Platz macht. Wir haben darauf verzichtet, einen tödlichen Kollaps zu erzielen, offenbar wären dazu ganz enorme Gaben nötig. Die Tabelle dürfte ferner zeigen, daß ein proportionales Ansteigen der Wirkung mit der Injektionsdosis nicht ersichtlich ist.

Tabelle 2.

10 %ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier. Intraperitoneal.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur				Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	
1	335	8,0	Zunehmende Mattigkeit	39,5	31,6 n. 3 <sup>h</sup> 40'	—	—	n. 5 <sup>h</sup> †
2	380	7,0	n. 5 <sup>h</sup> Bauchdecken- spannung	38,5	36,7 n. 6 <sup>h</sup> 35'	—	n. 9 <sup>h</sup>	Beginn des Temperatur- abfalls nach 4 <sup>h</sup> 15', bleibt leben
3	270	6,0	Zunehmende Mattigkeit	38,7	34,9 n. 8 <sup>h</sup>	—	—	n. 23 <sup>h</sup> † ge- funden
4	525	5,0	fehlen	38,5	35,2 n. 7 <sup>h</sup>	—	—	Bleibt leben
5	350	5,0	dasselbe	39,1	38,0 n. 2 <sup>h</sup> 20'	—	n. 5 <sup>h</sup>	dasselbe
6	335	2,5	dasselbe	39,6	38,9 n. 1 <sup>h</sup> 25'	—	n. 4 <sup>h</sup>	dasselbe
7	455	2,0	dasselbe	38,4	—	39,7 n. 4 <sup>h</sup> 15'	n. 11 <sup>h</sup>	dasselbe
8	420	1,5	dasselbe	38,3	37,4 n. 1 <sup>h</sup> 45'	—	n. 5 <sup>h</sup>	dasselbe
9	420	1,0	dasselbe	38,6	37,5 n. 45'	40,4 n. 2 <sup>h</sup> 45'	n. 8 <sup>h</sup>	dasselbe

Prinzipielle Unterschiede bei subkutaner und intraperitonealer Injektion bestehen nur insofern, als bei der letzteren Applikationsweise kleinere Gaben zu einem tödlichen Kollaps genügen. Die Wirkung entspricht ebensowenig regelmäßig der verwendeten Albumosenmenge, wie bei der subkutanen Injektion. Immerhin kann man im großen und ganzen sagen, daß bei kleineren Dosen Fieber



eintritt, bei größeren Kollaps mit Exitus oder mit langsamer Rückkehr zur Norm. Von dem autoptischen Befund sei nur so viel erwähnt, daß er sich mit der von Matthes gelieferten Schilderung deckt. Bemerkenswert ist die Hyperämie des Dünndarms, der eine starke wässrige Füllung zeigt, außerdem fanden wir Hyperämien und Blutungen in der Magenschleimhaut.

Gegenüber der geringen Zahl von subkutanen und intraperitonealen Injektionen haben wir, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, intravenöse Injektionen in größerer Menge ausgeführt, weil uns nicht nur daran lag, die Deuteroalbumose auf diesem Wege qualitativ zu untersuchen, sondern weil wir zum Vergleich des gesunden und kranken Tieres die quantitativen Verhältnisse berücksichtigen mußten. Aus diesem Grunde können wir uns auch nicht auf die Wiedergabe einzelner typischer Beispiele beschränken, sondern führen die Versuchsserien lückenlos auf.

Zur Erläuterung der kurzen Angaben von Tabelle 3 diene folgendes: Die Meerschweinchen bekommen bei genügend starken Gaben meist unmittelbar nach der Injektion, jedenfalls innerhalb 2 Minuten, ein akutes Vergiftungsbild, welches ganz dem bekannten Peptonshock entspricht. Sie werden unruhig, schreien, bekommen tonische und klonische Krämpfe, starke Dyspnoe mit Stridor und gehen meist sehr rasch zugrunde. Nur ausnahmsweise, und zwar nach leichteren Erscheinungen, tritt Erholung ein. Es folgt dann auf das Stadium der akuten Vergiftung mit Krämpfen eine Zeit des Stupors, der Parese und der Temperatursenkung. Bemerkenswert ist, daß die immerhin schweren Erscheinungen sich in relativ kurzer Zeit wieder vollständig ausgleichen. Bei Fehlen des anfänglichen Shocks erfolgt entweder ein sofortiger Temperaturanstieg oder ein Kollaps mit Nachfieber. Endlich kann der anfängliche Kollaps direkt in normale Temperatur übergehen. Der autoptische Befund stimmt mit dem bei der Wittepeptonvergiftung vollständig überein. Als Charakteristikum ist die regelmäßig vorhandene starke Lungenblähung anzusehen, zu der sich in wechselndem Ausmaß Hämorrhagien und Lungenödem hinzugesellen können. Das Blut zeigt eine Leukopenie, bedingt durch eine sehr starke Verminderung der polynukleären Leukocyten. Die Gerinnungsfähigkeit ist, wie auch bei der akuten Wittepeptonvergiftung, bei den angewendeten Gaben nicht aufgehoben. Im Gegensatz zur chronischen Albumosenvergiftung fehlen Blutungen in der Magenschleimhaut regelmäßig. Hyperämie des Dünndarms besteht nur ausnahmsweise und angedeutet, konstant dagegen ist eine starke venöse Hyperämie im Mesenterium.

Tabelle 3.  
10%ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier.  
Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur				Bemerkungen
				Anfangs-temperatur °	Tiefste Temperatur °	Höchste Temperatur °	Rückkehr zur Norm	
1	380	5,0	Typischer Shock	37,8	—	—	—	n. 3' +
2	380	3,0	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 3' +
3	440	2,5	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 1' +
4	385	2,0	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 3' +
5	325	2,0	dasselbe	38,4	—	—	—	n. 2' +
6	375	2,0	Schwer. Kollaps Dyspnoe Stridor	38,3	31,4 n. 35'	40,1 n. 7½ <sup>h</sup>	—	bleibt leben
7	385	2,0	Geringe Unruhe	38,0	35,5 n. 10'	39,2 n. 2½ <sup>h</sup>	n. 3¼ <sup>h</sup>	dasselbe
8	415	1,8	Typischer Shock	38,3	—	—	—	n. 2' +
9	415	1,8	dasselbe	38,6	—	—	—	n. 1' +
10	330	1,8	Unruhe	38,3	35,6 n. 40'	40,9 n. 3 <sup>h</sup> 20'	n. 11¼ <sup>h</sup>	bleibt leben
11	350	1,7	Typischer Shock	38,9	—	—	—	n. 2' +
12	425	1,6	dasselbe	39,1	—	—	—	n. 5' +
13	360	1,5	Geringe Unruhe	38,6	36,4 n. 50'	40,1 n. 3 <sup>h</sup> 50'	n. 5 <sup>h</sup>	bleibt leben
14	400	1,5	Starke Unruhe. Dyspnoe. Stridor	38,0	32,1 n. 50'	39,5 n. 5 <sup>h</sup>	—	dasselbe
15	285	1,5	Unruhe	39,6	35,5 n. 1 <sup>h</sup> 25'	40,0 n. 6¼ <sup>h</sup>	n. 7 <sup>h</sup> 45'	dasselbe
16	420	1,2	Schwerster Kollaps; scheinbare Erholung	39,0	—	—	—	n. 10' +
17	390	1,2	Keine Erscheinungen	39,2	37,1 n. 45'	40,0 n. 4 <sup>h</sup>	n. 7 <sup>h</sup>	bleibt leben
18	390	1,2	Geringe Unruhe	38,2	36,8 n. 15'	40,2 n. 3½ <sup>h</sup>	n. 6 <sup>h</sup>	dasselbe
19	430	1,0	Stark. Shock. Krämpfe. Dyspnoe	38,5	33,0 n. 1 <sup>h</sup> 10'	40,7 n. 5½ <sup>h</sup>	n. 7 <sup>h</sup> 15'	dasselbe

Fortsetzung von Tabelle 3.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in cem	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur				Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	
20	420	1,0	Geringe Unruhe	39,0	36,7 n. 1 <sup>h</sup>	39,9 n. 4 <sup>h</sup> 10'	n. 6 <sup>h</sup>	bleibt leben
21	430	1,0	Keine Erscheinungen	38,5	36,4 n. 30'	40,4 n. 4 <sup>h</sup> 15'	n. 7 <sup>1/2</sup> h	dasselbe
22	370	1,0	dasselbe	38,8	37,6 n. 5'	40,0 n. 3 <sup>h</sup> 5'	n. 6 <sup>h</sup>	dasselbe
23	405	0,8	Kein Shock, während des Temperaturabfalls Stupor, Schwäche	38,9	35,5 n. 30'	40,5 n. 5 <sup>h</sup>	n. 7 <sup>h</sup>	dasselbe
24	390	0,6	Keine Erscheinungen	39,5	Keine Schwankung			dasselbe

Auch bei der intravenösen Injektion bestehen, wie die Tabelle lehrt, noch recht erhebliche individuelle Resistenzunterschiede.

So übersteht ein Meerschweinchen von 385 g die Injektion von 2 cem mit mäßigem Kollaps (Tier 7), während ein 420 g schweres Tier nach 1,2 cem ausgesprochen initiale Erscheinungen bekommt und nach 10 Minuten stirbt (Tier 16). Immerhin kann man sagen, daß 1,0 cem und weniger regelmäßig vertragen werden.

Die akuten Krankheitserscheinungen erlauben es, die Fälle nach ihrem Verlauf im wesentlichen in zwei Kategorien zu teilen. Tiere, die keine primären Erscheinungen bekommen, bleiben regelmäßig am Leben. Bei akutem Shock dagegen tritt fast immer der Tod ein. Ausnahmen von dieser Regel sind selten (vgl. Tier 6). Jedenfalls ist der Exitus an einen vorhergehenden Shock gebunden. Eine chronisch verlaufende, etwa erst nach Stunden beginnende und tödlich endende Vergiftung kommt bei intravenöser Albumoseninjektion nicht vor.

Nach der bereits gefundenen Übereinstimmung der Wittepepton- und Albumosenvergiftung war zu erwarten, daß sich nach wiederholter Albumoseninjektion jene unspezifische Resistenzsteigerung nachweisen lassen würde, die unter der Bezeichnung der Peptonimmunität bekannt ist. Sie ist unbedeutend und nicht konstant. Folgende Tabellen mögen zeigen, daß dies in der Tat der Fall ist.

Tabelle 4.

Resistenzerrhöhung gegen Albumose nach Albumoseninjektion.  
10 0/0 ige Deuteroalbumoselösung.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits- erschei- nungen	Verhalten der Temperatur				Be- merkungen	
				Anfangs- temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm		
Vorbehandlung.									
1	525	5,0	fehlen	38,5	35,2	—	—		
		i. p.			n. 7 <sup>h</sup>				
2	445	2,0	dasselbe	38,9	—	41,0	n. 6 <sup>h</sup>		
		subk.				n. 1½ <sup>h</sup>			
3	405	0,8	dasselbe	38,9	35,5	40,5	n. 7 <sup>h</sup>		
		i. v.			n. 30'	n. 5 <sup>h</sup>			
4	360	1,5	dasselbe	38,4	37,3	39,7	n. 3 <sup>h</sup>		
		subk.			n. 1½ <sup>h</sup>	n. 25'			
5	365	1,0	dasselbe	38,3	38,1	40,4	n. 6		
		subk.			n. 1 <sup>h</sup>	n. 3½ <sup>h</sup>			
6	315	9,0	dasselbe	38,1	36,8	39,0	n. 6 <sup>h</sup>		
		subk.			n. 1 <sup>h</sup> 50'	n. 4 <sup>h</sup>			
7	390	0,6	dasselbe	39,5	Keine Schwankung				
		i. v.							
8	420	1,0	dasselbe	39,0	36,7	39,9	n. 6 <sup>h</sup>		
		i. v.			n. 1 <sup>h</sup>	n. 4 <sup>h</sup> 10'			
9	355	1,2	dasselbe	38,2	36,8	40,2	n. 6 <sup>h</sup>		
		i. v.			n. 15'	n. 3½ <sup>h</sup>			
10	390	1,2	dasselbe	39,2	37,1	40,0	n. 7 <sup>h</sup>		
		i. v.			n. 45'	n. 4 <sup>h</sup>			
11	430	1,0	dasselbe	38,5	36,4	40,4	n. 7½ <sup>h</sup>		
		i. v.			n. 30'	n. 4 <sup>h</sup> 15'			
12	310	7,0	dasselbe	39,4	—	40,3	n. 10 <sup>h</sup>		
		subk.				n. 1 <sup>h</sup> 25'			

Reinjektion nach 4 bzw. 5 Tagen.

1	445	2,5	Schwerer	38,0	—	—	—	n. 3' †
		i. v.	Shock					
2	380	2,3	Unruhe,	39,9	37,7	40,5	n. 10 <sup>h</sup>	bleibt leben
		i. v.	Dyspnoe		n. 15'	n. 3 <sup>h</sup>		
3	405	2,2	Schwerer	38,4	—	—	—	n. 5' †
		i. v.	Shock					
4	345	2,0	Angedeutete	38,9	36,8	40,7	n. 8 <sup>h</sup> 15'	bleibt leben
		i. v.	Krämpfe		n. 40'	n. 2 1/2 <sup>h</sup>		
5	380	2,0	fehlen	38,7	35,9	40,4	—	dasselbe
		i. v.			n. 30'	n. 4 <sup>h</sup> 45'		

Fortsetzung von Tabelle 4.

Meersch. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits- erschei- nungen	Verhalten der Temperatur				Be- merkungen
				Anfangs- temperatur °	Tiefste Temperatur °	Höchste Temperatur °	Rückkehr zur Norm	
6	265	2,0 i. v.	fehlen	39,5	37,1 n. 35'	40,6 n. 3 <sup>h</sup> 45'	n. 4 <sup>h</sup> 45'	bleibt leben
7	370	2,0 i. v.	dasselbe	38,7	37,5 n. 20'	40,1 n. 4 <sup>h</sup>	n. 5 <sup>h</sup>	dasselbe
8	435	2,0 i. v.	dasselbe	39,0	35,2 n. 20'	—	n. 3 <sup>h</sup>	dasselbe
9	355	2,0 i. v.	dasselbe	40,5	38,4 n. 1 <sup>h</sup>	40,7 n. 3 <sup>h</sup> 40'	n. 4 <sup>h</sup> 40'	dasselbe
10	415	2,0 i. v.	Unruhe, Dyspnoe	40,2	38,7 n. 5'	40,7 n. 3 <sup>h</sup>	n. 4 <sup>1/2</sup> <sup>h</sup>	dasselbe
11	405	2,0 i. v.	Schwerer Shock	—	—	—	—	n. 2' †
12	300	2,0 i. v.	dasselbe	39,2	—	—	—	n. 1' †

Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren siehe Tabelle 3.

Tabelle 5.

Resistenzerrhöhung gegen Albumosen nach Wittepeptoninjektion.

Meersch. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits- erschei- nungen	Verhalten der Temperatur				Be- merkungen
				Anfangs- temperatur °	Tiefste Temperatur °	Höchste Temperatur °	Rückkehr zur Norm	

## Vorbehandlung.

10%ige Wittepeptonlösung.

1	480	2,0 i. p.	fehlen	38,8	—	40,8 n. 2 <sup>1/2</sup> <sup>h</sup>	n. 5 <sup>h</sup>	Langsame Erholung
2	505	2,0 i. p.	dasselbe	38,2	36,1 n. 3 <sup>h</sup>	—	—	
3	330	2,5 i. p.	dasselbe	39,0	36,6 n. 5 <sup>1/2</sup> <sup>h</sup>	—	n. 7 <sup>h</sup> 45'	
4	325	2,5 i. p.	dasselbe	39,1	36,7 n. 4 <sup>h</sup>	—	n. 8 <sup>h</sup> 45'	



## Fortsetzung von Tabelle 6.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits- erscheinungen	Verhalten der Temperatur				Be- merkungen
				Anfangs- temperatur °	Tiefste Temperatur °	Höchste Temperatur °	Rückkehr zur Norm	
Reinjektion nach 4 bzw. 5 Tagen. 10%ige Wittepeptonlösung.								
1		1,5	fehlen	40,0	35,6	39,3	—	bleibt leben
		i. v.			n. 5'	n. 3 <sup>h</sup>		
2		1,5	Starke	39,3	38,0	39,6	—	dasselbe
		i. v.	Krämpfe; Erholung		n. 1 <sup>h</sup>	n. 2 1/2 <sup>h</sup>		
3		1,5	fehlen	40,2	36,5	36,9	—	dasselbe
		i. v.			n. 40'	n. 2 1/2 <sup>h</sup>		
4		1,5	Typischer	39,1	—	—	—	n. 2' +
		i. v.	Shock					
5		1,0	Leichte	39,8	36,2	—	n. 8 <sup>h</sup>	bleibt leben
		i. v.	Krämpfe Erholung		n. 1 <sup>h</sup>			
6		1,0	fehlen	38,1	36,9	41,1	n. 4 <sup>h</sup> 40'	dasselbe
		i. v.			n. 5'	n. 2 1/2 <sup>h</sup>		
7		1,0	Leichte	39,5	37,9	—	n. 1 <sup>h</sup>	dasselbe
		i. v.	Dyspnoe		n. 5'			
Kontrollen mit 10%iger Wittepeptonlösung an unvorbehandelten Tieren.								
8	350	1,5	Typischer	38,3	—	—	—	n. 3' +
		i. v.	Shock					
9	310	1,0	dasselbe	39,1	—	—	—	n. 2' +
		i. v.						
10	375	1,0	dasselbe	38,8	—	—	—	n. 2' +
		i. v.						
11	340	0,7	Geringe	39,0	36,5	40,6	n. 5 <sup>h</sup>	bleibt leben
		i. v.	Krämpfe		n. 25'	n. 2 <sup>h</sup> 45'		

Die Tabellen lehren die Gleichwertigkeit der Resistenzsteigerung nach Wittepepton- und Albumoseninjektion, beide können sich gegenseitig vertreten. Ob der Schutz, den Matthes am tuberkulösen Tier unter denselben Versuchsbedingungen, wie wir am normalen, beobachten konnte, und den er der Tuberkulingewöhnung an die Seite stellt, dieser Resistenzsteigerung entspricht, haben wir nicht entschieden. Dafür müßten besondere quantitative Untersuchungen unternommen werden.

Kurz zusammengefaßt sind also die Resultate unserer Untersuchungen über die Wirkung der Deuteroalbumose beim gesunden Tier folgende:

1. Die Deuteroalbumosenvergiftung ähnelt bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Applikation in allen wesentlichen Zügen der Wittepeptonvergiftung.

2. Die Feststellungen von Matthes und Krehl über die subkutane Wirkung von Deuteroalbumosen sind zutreffend.

Abgesehen von dieser Übereinstimmung sei aber auf folgende quantitative Unterschiede zwischen der Wittepepton- und Albumosenvergiftung hingewiesen: Während man mit einer 10%igen Wittepeptonlösung bei subkutaner und besonders bei intrakutaner Applikation sehr leicht eine hämorrhagische Gewebsnekrose der Injektionsstelle erhält, gelingt dies mit der Deuteroalbumose selbst intrakutan nicht, wenigstens nicht bei Verwendung kleiner, einwandfreier Injektionsmengen (0,1—0,2 ccm). Wir haben nur, als wir die intrakutane Injektionsdosis auf 0,5 bzw. 1,0 steigerten, Nekrosen gesehen. Hierbei kommt gewiß die Gewebsläsion durch die injizierte große Flüssigkeitsmenge mit in Betracht. Immerhin zeigt der positive Ausfall dieser Versuche, daß man hier rein quantitative und nicht qualitative Unterschiede vor sich hat. Man kann dies um so mehr behaupten, als auch bei intravenöser und intraperitonealer Injektion sich uns in einer großen Zahl von Versuchen (vgl. z. B. Kontrollen Tabelle 6), das Wittepepton erheblich giftiger erwies, als die Deuteroalbumose.

Die Differenz der Resultate von Matthes, und Heyde und Vogt klärt sich sehr leicht auf, wenn man die Dosierung der Untersucher berücksichtigt. Matthes verwendete 0,3—1,0 g Deuteroalbumose subkutan, während Heyde und Vogt bis zu 0,06 g gaben. Damit blieben sie, wie unsere Tabellen zeigen, allerdings erheblich unter der toxisch wirksamen Grenzdosis.

## II. Die Wirkung der Deuteroalbumose auf tuberkulöse Tiere.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion beruht, wie bereits betont, darauf, daß durch die Erkrankung an Tuberkulose eine Änderung der Reaktion gegenüber dem Tuberkulin sich entwickelt. Man könnte versuchen, hier eine quantitative und eine qualitative Änderung zu unterscheiden. So leicht der Nachweis der ersten ist, so schwierig erweist sich der der zweiten, weil die toxische Wirkung des im Tuberkulin enthaltenen Glyzerins die Untersuchungen in dieser Richtung stört. Es handelt sich hier zwar um bekannte Tatsachen, doch seien zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse, welche für unsere Untersuchungen bedeutungsvoll sind, ganz kurz die Resultate einiger intravenöser Tuberkulininjektionen an gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen gegenüber gestellt.



Die Meerschweinchen wurden intraperitoneal mit gleichbleibender Dosis Tuberkelbazillen (Typus humanus) infiziert und nach  $3\frac{1}{2}$ —4 Wochen, wenn sie tuberkulinreif waren, wovon wir uns stets durch einige besondere Versuche überzeugten, zum Experiment verwendet. Der gleichen Stärke und Zeitdauer der Infektion entsprechend fanden wir autoptisch bei Tieren derselben Serie im großen und ganzen die Erkrankung in gleicher Ausdehnung vor.

Tabelle 7.

Alt tuberkulin Koch beim gesunden Meerschweinchen.

Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Anfangs-temperatur °	Verhalten der Temperatur	Autopsie
1	380	2,0	Sofort tonische und klonische Krämpfe, n. 2' †	38,2		Keine Lungenblähung, Blutungen in der Lunge, Bauchhöhle o. B.
2	350	2,0	Wie 1, n. 2' †	38,4		Wie 1
3	570	2,0	Kurzdauernde Krämpfe, etwas Mattigkeit, bleibt leben	38,6	Abfall bis 35,9 n. 15', n. 1 <sup>h</sup> 15' beginnender Anstieg. Von der 4. Stunde ab normal	
4	220	1,5	Wie 1, n. 2' †	38,4		Wie 1
5	390	1,0	Kurzdauernde Krämpfe, geringe Dyspnoe, bleibt leben	38,0	Anstieg bis 40,2 n. $5\frac{3}{4}$ <sup>h</sup> dann Rückkehr zur Norm	
6	400	1,0	fehlen, bleibt leben	38,0	Abfall bis 33,0 n. 6 <sup>h</sup> , n. 10 <sup>h</sup> Rückkehr zur Norm	
7	290	1,0	Einige Jaktationen, Entleerung v. Stuhl und Urin, bleibt leben	38,7	Abfall bis 37,6 n. 55', n. 1 <sup>h</sup> $\frac{1}{2}$ <sup>h</sup> Rückkehr zur Norm	

Tabelle 8.  
 Alt tuberkulin Koch beim tuberkulösen Tier.  
 Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in cem	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur					Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps °	Wieder-anstieg bis °	Beginn des terminalen Kollapses °	Letzte gemessene Temperatur°	
1	345	0,5	fehlen	40,0	37,7	39,7	n. 2 h 20'	34,5	n. 4 1/2 h †. Starke Lokalreaktion
2	380	0,4	dasselbe	39,4	37,0	38,3	n. 2 h 20'	35,6	n. 5 h 50' †. Starke Lokalreaktion
3	380	0,3	dasselbe	39,4	37,5	39,1	n. 1 1/2 h	35,0	n. 6 1/2 h †. Starke Lokalreaktion
4	395	0,3	dasselbe	38,3	34,2	38,1	n. 48 h	32,3	n. 60 h †. Schwache Lokalreaktion
5	325	0,2	dasselbe	39,0	38,6	38,8	n. 2 h 45'	—	n. 24 h †. Starke Lokalreaktion
6	420	0,1	dasselbe	40,3	39,1	41,0	n. 3 1/2 h	36,4	nach etwa 14 h †. Mäßige Lokalreaktion
7	470	0,1	dasselbe	39,3	38,4	—	—	34,6	n. 5 h †. Starke Lokalreaktion
8	540	0,1	dasselbe	38,7	37,2	39,5	—	34,1	n. 7 h †. Starke Lokalreaktion
9	375	0,05	dasselbe	40,1	38,7	40,5	—	36,6	n. 40 h †. Schwache Lokalreaktion
10	410	0,05	dasselbe	40,4	39,3	41,2	—	—	n. 4 1/4 h Rückkehr zur Norm. Bleibt leben
11	555	0,05	dasselbe	39,7	38,4	40,7	—	—	nach 5 h Rückkehr zur Norm. Bleibt leben
12	410	0,025	dasselbe	39,7	38,5	40,7	—	—	n. 5 Tagen †, noch deutliche Lokalreaktion

Aus den Tabellen geht hervor, daß gesunde Meerschweinchen 1 cem, ein starkes Tier sogar 2 cem Alt tuberkulin vertragen, während tuberkulöse Tiere an der 10—20fach geringeren Dosis zugrunde gehen. Allerdings stirbt eine Reihe von gesunden Tieren an Vergiftungserscheinungen, jedoch haben auch wir uns durch Kontroll-

versuche, bei welchen anstatt Tuberkulin eine Mischung von Ringerlösung und Glyzerin zu gleichen Teilen in entsprechender Menge zur Verwendung kam, nochmals davon überzeugt, daß hier lediglich Glyzerinwirkung vorliegt. Sowohl das Vergiftungsbild als auch der autoptische Befund sprechen ganz entschieden dafür. Wollte man überhaupt die Frage lösen, ob Tuberkulin einen giftigen Einfluß auf gesunde Meerschweinchen ausübt, so müßte man offenbar aus dem Tuberkulin das Glyzerin entfernen. Wir haben diese Untersuchung nicht unternommen, weil sie uns für unsere Zwecke nicht notwendig erschien. Die Tabellen lehren ohne weiteres, wie sehr sich die Reaktionsfähigkeit des tuberkulösen Organismus quantitativ von der des gesunden unterscheidet.

Für die Untersuchung, ob die Deuteroalbumosenwirkung bei tuberkulösen Tieren der Tuberkulinwirkung gleich ist, wären zwei Fragen zu lösen: erstens, ob das tuberkulöse Tier der Deuteroalbumose gegenüber, verglichen mit dem gesunden, eine gleiche oder ähnlich große Steigerung seiner Reaktionsfähigkeit erlitten hat, wie gegenüber dem Tuberkulin, und zweitens, ob der klinische Verlauf und der autoptische Befund der beiden Vergiftungen übereinstimmen.

Wir haben bei unseren Untersuchungen auf die fieberhafte Tuberkulin- bzw. Albumosenreaktion keine Rücksicht nehmen können, und zwar deshalb, weil ein großer Teil der tuberkulösen Tiere dauernd oder zeitweise fieberte. Vielmehr haben wir nur diejenigen Fälle als positiv betrachtet, welche nach typischem Kollaps tödlich endeten. Mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Matthes begannen wir mit einer Serie von subkutanen Injektionen, über die Tabelle 9 Aufschluß gibt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß in der Tat eine Anzahl von Tieren an Albumosegaben stirbt, welche bei gesunden Meerschweinchen nur leichte Erscheinungen hervorrufen. Es scheint also, wie Matthes behauptet hat, wirklich eine Änderung der Reaktionsfähigkeit vorzuliegen. Auch die zweite Behauptung von Matthes, daß der Krankheitsverlauf und der autoptische Befund der tödlichen Albumosenvergiftung und der Tuberkulinvergiftung am tuberkulösen Meerschweinchen übereinstimmen, erwies sich als zutreffend. Eine genauere Schilderung soll erst später geliefert werden, um Wiederholungen zu vermeiden. Wir haben uns mit dieser kleinen Zahl von subkutanen Versuchen begnügt. Die Gründe hierfür sind bereits früher angegeben. Auch bei Betrachtung der letzten Tabelle muß es ja auffallen, daß drei Tiere auf 5 cem sterben, während eines vollständig gesund bleibt.

Tabelle 9.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Subkutan.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Anfangs-temperatur °	Verhalten der Temperatur	Bemerkungen
1	455	5,0	Rasch zunehmende Mattigkeit, vorübergehend Dyspnoe	39,7	Kollaps bis 36,6, v. d. 5. Stunde ab Anstieg zur Norm. Terminaler Kollaps a. 4. Tag	am 4. Tag †. Starke Lokalreaktion
2	400	5,0	n. 5 <sup>h</sup> starke Dyspnoe. Mattigkeit, Stupor	39,7	n. 1 <sup>h</sup> 10' 39,9 Von da langsamer Abfall, n. 7 <sup>h</sup> 31,8	n. 7 <sup>1/2</sup> h †. Starke Lokalreaktion
3	435	5,0	n. 1 <sup>h</sup> Dyspnoe und langsam zunehmende Mattigkeit	40,2	n. 1 <sup>3/4</sup> h 38,5, n. 3 <sup>h</sup> 39,4. Von da langsamer Abfall von der 16. bis zur 30. Stde. zwischen 34,0 und 35,0	n. 2 Tagen † gefunden. Deutliche Lokalreaktion
4	555	5,0	Mit fortschreiten-dem Kollaps zunehmende Mattigkeit	39,5	n. 45' 40,2. Von da langsamer Abfall, n. 31 <sup>1/2</sup> h 34,5	n. 34 <sup>h</sup> † gefunden. Starke Lokalreaktion
5	545	5,0	fehlen	38,7	am 1. Tag Schwanken zwischen 37,1 und 38,4, später normal	Bleibt leben
6	395	3,5	Mattigkeit während des Temperaturabfalls	39,6	die ersten 2 <sup>1/2</sup> h über 39,0, dann langsames Absinken. n. 16 <sup>h</sup> 37,6, von da Anstieg	dasselbe
7	455	1,0	dasselbe	39,0	n. 1 <sup>h</sup> 39,2, von da beginnender Abfall, n. 6 <sup>h</sup> 35,6, n. 21 <sup>h</sup> 35,9, von da Anstieg	dasselbe
8	405	1,0	fehlen	39,7	Sofort Anstieg bis 41,2 n. 3 <sup>h</sup> , nach 6 <sup>h</sup> entfiebert	dasselbe
9	465	1,0	dasselbe	39,0	Sofort Anstieg bis 40,2 n. 1 <sup>1/2</sup> h, nach 6 <sup>h</sup> entfiebert	dasselbe

Die Ergebnisse der intravenösen Albumoseninjektion am tuberkulösen Tier sollen der leichteren Übersicht halber in zwei Tabellen gegeben werden. Die erste enthält positive Versuchsergebnisse, d. h. Beobachtungen, bei welchen allgemeine und Lokalreaktion wie bei der Tuberkulinreaktion ausfielen, die zweite negative Resultate.

Tabelle 10.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Intravenös. Positive Reaktionen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in cem	Krankheits- erscheinungen	Verhalten der Temperatur.					Bemerkungen	
				Anfangs- temperatur°	Operations- kollaps °	Wieder- anstieg bis°	Beginn des terminalen Kollapses °	Letzte ge- messene Temperatur°		
1	510	1,2	fehlen	39,7	38,3 n. 5'	39,2 n. 2 <sup>h</sup>	n. etwa 32 <sup>h</sup>	32,7 n. 48 <sup>h</sup>	n. 56 <sup>h</sup> +. Starke Lokalreaktion	
2	425	1,2	dasselbe	39,5	37,1 n. 20'	38,0 n. 2 <sup>h</sup> 10'	dauernd	Temperaturen um 36,5	n. 43 <sup>h</sup> +. Deutliche Lokalreaktion	
3	355	1,2	dasselbe	39,5	Normale Temperaturen					n. 78 <sup>h</sup> + gefunden, sehr starke Lokal- reaktion
4	400	1,2	dasselbe	40,0	dasselbe		n. 80 <sup>h</sup>	33,4 n. 97 <sup>h</sup>	n. 102 <sup>h</sup> +. Deut- liche Lokalreak- tion	
5	340	1,0	dasselbe	39,2	37,8 n. 5'	—	n. 1 <sup>h</sup>	34,9 n. 22 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h	n. 28 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h +. Starke Lokalreaktion	
6	355	0,6	dasselbe	39,9	Langsam fortschreitender Kollaps			30,8 n. 30 <sup>h</sup>	n. 31 <sup>h</sup> +. Starke Lokalreaktion	
7	370	0,6	dasselbe	39,7	37,5 n. 5'	38,8 n. 2 <sup>h</sup> 20'	—	—	n. etwa 40 <sup>h</sup> + ge- funden. Starke Lokalreaktion	

Tabelle 11.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Intravenös.

Fragliche und fehlende Reaktionen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in cem	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur.					Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps °	Wieder-anstieg bis °	Beginn des terminalen Kollapses °	Letzte ge-messene Temperatur°	
1	375	2,5	Krämpfe, Dyspnoe	39,0	—	—	—	—	im akuten Shock +
2	430	1,5	Krämpfe, Kollaps	38,9	—	—	—	—	dasselbe
3	540	1,5	fehlen	38,5	36,3 n. 25'	40,6 n. 24 <sup>h</sup>	Später normale Temperatur		bleibt leben
4	465	1,2	dasselbe	39,8	37,3 n. 2 <sup>h</sup>	40,1 n. 22 <sup>h</sup>	n. 41 <sup>h</sup>	35,9 n. 47 <sup>h</sup>	n. 55 <sup>h</sup> +. Schwache Lokalreaktion
5	360	1,2	dasselbe	38,5	36,5 n. 1 <sup>h</sup>	40,0 n. 24 <sup>h</sup>	am 3. Tag	—	n. 84 <sup>h</sup> + gefunden Keine Lokalreakt.

Fortsetzung von Tabelle 11.

Meersch. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in cem	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur					Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps °	Wieder-anstieg bis °	Beginn des terminalen Kollapses °	Letzte gemessene Temperatur°	
6	420	1,0	fehlen	38,5	36,6 n. 20'	37,2 n. 1 <sup>h</sup>	n. 2 <sup>h</sup> 30'	32,2 n. 8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> <sup>h</sup>	n. 9 <sup>h</sup> †. Schwache Lokalreaktion
7	465	1,0	dasselbe	39,3	37,5 n. 5'	40,4 n. 3 <sup>h</sup> 10'	später normale Temperatur		am. 5. Tag † gefunden. Keine deutliche Lokalreaktion
8	400	0,8	dasselbe	39,2	37,8 n. 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> <sup>h</sup>	40,3 n. 4 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> <sup>h</sup>	n. 6 <sup>h</sup> Rückkehr zur Norm		bleibt leben
9	340	0,8	dasselbe	38,4	35,8 n. 5'	erholt sich nicht		30,0 n. 24 <sup>h</sup>	n. 36 <sup>h</sup> †. Keine Lokalreaktion
10	395	0,6	dasselbe	40,1	38,9 n. 5'	40,8 n. 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> <sup>h</sup>	dauernd leichtes Fieber		n. 3 Tagen † gefunden. Keine Lokalreaktion
11	565	0,6	dasselbe	38,0	—	39,1 n. 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> <sup>h</sup>	später normal		bleibt leben
12	575	0,4	dasselbe	39,3	—	39,8 n. 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> <sup>h</sup>	dasselbe		dasselbe
13	485	0,4	dasselbe	38,8	—	40,4 n. 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> <sup>h</sup>	dasselbe		dasselbe
14	560	0,4	dasselbe	38,8	—	39,6 n. 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> <sup>h</sup>	dasselbe		dasselbe
15	485	0,2	dasselbe	38,9	—	40,2 n. 1 <sup>h</sup> 50'	n. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> <sup>h</sup> Abfall, weiter normal		dasselbe
16	510	0,2	dasselbe	39,1	—	40,4 n. 1 <sup>h</sup> 40'	später normal		dasselbe

Unsere Tabellen lehren, daß Albumosengaben, welche sicher unterhalb der bei gesunden Tieren tödlich wirkenden Dosis liegen, tuberkulöse Meerschweinchen nach wechselnder Zeit töten. Es ist also eine gesteigerte Empfindlichkeit des tuberkulösen Meerschweinchens gegenüber der Albumosenwirkung wohl vorhanden. Jedoch ist sie nicht erheblich; 0,4 cem werden vertragen, und erst 0,6 cem wirken einigermaßen regelmäßig letal, während gesunde Tiere in zwei Drittel der Fälle bei Gaben zwischen 1,6 und 2,0 cem sterben. Man kann also etwa eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit auf das Dreifache annehmen. Beim Tuberkulin ist sie mindestens zehnfach, wahrscheinlich aber noch viel erheblicher. Bedeutsam erscheint es

uns auch, daß ein tuberkulöses Tier nach 0,8 ccm, ein zweites nach 1,5 ccm am Leben bleibt. Die Steigerung der Empfindlichkeit ist also unregelmäßig. Mit dieser geringen Erhöhung der Albumosenempfindlichkeit stimmt es überein, daß tuberkulöse Tiere auch bei intrakutaner Injektion nicht wesentlich stärker reagieren als gesunde. Es gelang uns nicht, mit 0,2 ccm 10%iger Albumoselösung Nekrosen zu erhalten.

Auch eine qualitative Änderung der Reaktion bei intravenöser Albumoseninjektion ist beim tuberkulösen Tier festzustellen. Während gesunde Tiere hierbei entweder im akuten Shock sofort zugrunde gehen, oder, wenn sie leben bleiben, sich die Krankheitserscheinungen, Kollaps oder Fieber, in wenigen Stunden ausgleichen, zeigen die tuberkulösen Tiere ein ganz anderes Verhalten. Sie sterben allerdings auch bei genügend großen Gaben im akuten Shock. Bleibt man aber unterhalb der shockauslösenden Dosis, so erkranken sie exquisit chronisch. Oft geht der eigentlichen Erkrankung eine mehr oder weniger lange Zeit voraus, in der sie vollständig munter erscheinen und keine Veränderungen im Verhalten der Temperatur erleiden. Sie weisen also im Gegensatz zu der Vergiftung bei gesunden Tieren eine Inkubation der Wirkung auf. Dann werden die Tiere mehr und mehr matt und stuporös, fressen nicht mehr, die Temperatur sinkt ganz allmählich ab, und endlich tritt, oft erst nach Tagen, der Exitus ein. Das ganze Krankheitsbild entspricht also dem einer mehr oder weniger protrahiert verlaufenden letalen Tuberkulinreaktion. Auch hierbei sterben ja die Tiere gelegentlich erst nach drei und mehr Tagen. Recht wichtige Differenzen zu der Tuberkulinreaktion ergibt dagegen das autoptische Verhalten insofern, als die Lokalreaktion bei der Albumosenvergiftung sich inkonstant erweist und auffallende graduelle Unterschiede zeigt. Bei einem Teil der Fälle fehlt sie ganz, bei einem anderen ist sie nur so gering entwickelt, daß wir oft im Zweifel waren, ob von einer Lokalreaktion gesprochen werden durfte. Jedenfalls erlaubten nur die in der ersten Tabelle aufgeführten Fälle ohne weiteres einen Vergleich mit dem Befund bei der Tuberkulinreaktion. Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob man sich das Fehlen der Lokalreaktion bei einer Anzahl von Albumosenvergiftungen dadurch erklären solle, daß sie bereits abgeklungen war. Hiergegen sprechen folgende Gründe: Bei einer Reihe der positiven Reaktionen war die Zeit bis zum Exitus ebenso lang oder noch länger als bei den Tieren, bei denen sie ganz fehlte. Auch hatten die Tuberkulintiere stets, selbst wenn sie nach einer größeren Zahl von Tagen starben, frische Reaktion. Endlich haben wir drei Meer-

schweinchen, die nach der Albumoseninjektion vollständig munter blieben, nach wechselnder Zeit getötet, und zwar eins nach 20 Stunden, zwei andere nach 48 Stunden. Nur eins von diesen Tieren zeigte eine schwach angedeutete Reaktion. Die Lokalreaktion ist also tatsächlich inkonstant. Soweit sie bei der Albumosenvergiftung aber deutlich ausgesprochen ist, weist sie eine vollständige formale Übereinstimmung mit der Tuberkulinreaktion auf. Es fand sich eine typische herdförmige Hyperämie der Impfstelle und ihrer Umgebung, Schwellung und Rötung der benachbarten erkrankten Lymphdrüsen. Die Bauchhöhle enthielt in einem Teil der Fälle ein Exsudat, dem öfter mehr oder weniger Blut beigemischt war. Das regelmäßig stark tuberkulös veränderte Netz war entweder gleichmäßig oder fleckförmig hyperämisch. Die Leber war geschwellt, im ganzen blutreich und zeigte diffuse, dunkler gefärbte, punkt- und fleckförmige Partien, welche, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, ebenfalls durch Hyperämie bedingt waren. Die erheblich vergrößerte Milz war im ganzen dunkel gefärbt. Auch hier waren in hellere Partien kleinere und größere tief blaurote eingesprengt. Die Lungen waren meist recht voluminös, zeigten häufig fleckweise oder auch diffusere Hyperämien und Ödem, aus welchem sich öfter bei tagelanger Erkrankung pneumonische Infiltrationen entwickelten. Bemerkt sei noch, daß die Lungen nicht tuberkulös affiziert waren. Regelmäßig fand sich ferner eine erhebliche venöse Hyperämie der Mesenterialgefäße. Bei Tieren, welche keine Lokalreaktion hatten, konnten wir als positiven Befund neben der Tuberkulose nur die Mesenterialhyperämie und die geschilderten Lungenveränderungen feststellen.

Aus unseren Versuchen seien nunmehr folgende Schlüsse gezogen: Das tuberkulöse Tier erleidet durch seine Erkrankung eine Änderung seiner Reaktionsfähigkeit. Im allgemeinen hat man geglaubt, daß diese Änderung in dem Sinne eine spezifische sei, daß sie nur dem Tuberkulin gegenüber zustande käme. Die Versuche von Matthes, die wir bestätigen können, lehren, daß diese Spezifität keine absolute ist. Die Änderung der Reaktion tritt auch gegenüber der Albumose ein. Diese Umstimmung äußert sich am tuberkulösen Tier in quantitativer Hinsicht dadurch, daß es auf sehr viel geringere Dosen von Tuberkulin Vergiftungserscheinungen bekommt und stirbt, als das gesunde. Prinzipiell herrscht zwischen der Tuberkulin- und Albumosenvergiftung hierin Übereinstimmung, doch ist die Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber der Deuteroalbumose unbedeutend und inkonstant. Ob eine qualitative Änderung der Reaktion gegenüber dem Tuberkulin durch die Erkrankung an Tuberkulose bedingt



wird, haben wir wegen der störenden Glyzerinwirkung nicht untersucht. Gegenüber der Albumose tritt sie ein. Sie äußert sich darin, daß die tuberkulösen Tiere nicht, wie gesunde, bei Gaben, welche unterhalb der shockauslösenden liegen, nach leichten initialen Krankheitserscheinungen sich rasch erholen. Es entwickelt sich vielmehr bei ihnen nach Inkubation eine protrahierte Erkrankung, welche in Verlauf und autoptischem Befund ganz der letalen Tuberkulinreaktion gleichkommt. Auch hier ergibt sich aber ein Unterschied zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung, welcher sich im Auftreten der Herdreaktion ausdrückt. Es fehlt der Albumosenreaktion die Stärke und Regelmäßigkeit der spezifischen Tuberkulinreaktion.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion gegenüber der unspezifischen Albumosenreaktion beruht also im wesentlichen auf graduellen Unterschieden. Damit liefern die Untersuchungen ein neues Analogon für andere Erfahrungen, welche lehren, daß die sogenannten spezifischen Reaktionen nicht in allen ihren Erscheinungen tatsächlich als solche betrachtet werden dürfen, nur ein Bruchteil des Vorgangs verdient diese Bezeichnung. Das Beispiel der formalen Übereinstimmung der Wittepeptonvergiftung und des anaphylaktischen Shocks wurde schon erwähnt. Hier wären ferner noch die Reaktionen anzuschließen, welche man als Verwandtschaftsreaktionen zu bezeichnen pflegt.

Von praktischem Interesse dürfte der experimentelle Nachweis sein, daß der tuberkulöse Organismus einem ganz unspezifischen Agens gegenüber anders und stärker reagiert als der gesunde, speziell daß sich diese Reaktion an seinen tuberkulösen Herden abspielen kann. Danach wäre es zu verstehen, warum Tuberkulosen infolge heterogener Schädlichkeiten aufflackern können.

### Literatur.

1. Römer, Wiener klin. Wochenschr. 1891, Nr. 45. — 2. Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 49. — 3. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, S. 165, 1892. — 4. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1894, S. 39. — 5. Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 438, 1895. — 6. Zupnik, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Heft 1—3, 1903. — 7. Löwenstein, Handbuch d. pathog. Mikroorganismen v. W. Kolle u. A. v. Wassermann, Bd. 5, S. 558, 1913. — 8. Löwenstein und Pick, Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 142, 1911. — 9. Krehl und Matthes, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 436, 1898. — 10. Heyde und Vogt, Zeitschr. f. d. gesamte exp. Med. Bd. 1, S. 59, 1913. — 11. Krehl und Matthes, (l.c. Nr. 9.) S. 446.