(Sonderabdruck aus v. Behring's Beiträge. Heft 8.) 43

Leitsätze betreffend die Phthisiogenese beim Menschen und bei Thieren.

Von

E. von Behring.

---

1. Lungenphthisis kann im Meerschweinchenversuch erzeugt werden durch Infection mit Tb. von der Mundhöhle aus unter solchen Bedingungen, dass jede directe Aufnahme von Tb. in die Lungen (Alveolärinfection auf dem Luftwege durch die Trachea hindurch = aerogene Lungeninfection) ausgeschlossen ist.

a) Infection vom Zungenparenchym aus,

b) Verfütterung von Tb. mit der Milchnahrung.

2. Zurückführung der von mir experimentell erzeugten Lungenphthise auf lymphogene und hämatogene Lungeninfection nach voraufgegangener scrofulöser Erkrankung.

Definition des Ausdrucks „Scrofulose" als multiple verkäsende Herderkrankung in Lymphdrüsen und in anderen Organen, bedingt durch Tb.-Infection. Ueber die Etymologie des Wortes „Scrofulose" (griechisch = „Choeraden") s. Virchow's Geschwülste Bd. II. S. 558ff.

3. Andere Arten der experimentellen Phthisiogenese.

a) v. Baumgarten's Versuchsanordnung zur willkürlichen Erzeugung der Lungenphthise durch primäre Infection des Urogenital-Apparats.

b) Die Versuche von Troje und Tangl mit künstlich abgeschwächten Tuberkelbacillen.

4. Kritische Analyse der sogenannten „Inhalationstuberculose" der Meerschweine und Kaninchen.

a) Eigene Versuche, in welchen das typische Bild eines bisher als Inhalationstuberculose, im Sinne einer aërogenen Alveolarinfection, aufgefassten Infectionsprocesses, hervorgerufen wurde durch lymphogenen und hämatogenen Tb.-Import, mit vollkommenem Ausschluss der primär-alveolären oder bronchialen Infection.

b) Die Versuche von Weleminsky (Hüppe).

c) Unterscheidungsmerkmale zwischen tuberculöser Lungenschwindsucht und sogenannter Inhalationstuberculose.

5. Unwahrscheinlichkeit einer wesentlich für die Phthisiogenese in's Gewicht fallenden primär-bronchialen oder gar primär-alveolären Tb.-Infection nach aërogenem Tb.-Import in den Mund und die Nase bei der Inhalation von Tb.-haltigem Staub oder von Tb-haltigen Tröpfchen.

10. 4. 1904

6. Begründung meiner Annahme:

a) Dass inhalirte Tb. unter den in der Natur für den Menschen in Betracht kommenden Verhältnissen durch lymphatische Receptoren-Apparate aufgenommen werden, ohne zunächst an den Eintrittspforten in die Lymphbahnen Tuberculoseerkrankung zu machen.

b) Dass inhalirte Tb. nach dem Eindringen in die Lymphbahnen des Rachenringes zum Theil in submentalen und Halslymphdrüsen Haltestationen finden; zum Theil bis zu den Mediastinaldrüsen (Bronchialdrüsen?) transportirt werden; zum Theil in die Blutbahn gelangen und dann hämatogene Infectionen bewirken, insbesondere an den peripherischen (subpleuralen) Endigungen der Arteria pulmonalis, wo Tuberkel entstehen, von denen aus dann das Lungenparenchym inficirt werden kann; zum Theil endlich auch durch den Magen hindurch zu den unteren Darmabschnitten verschleppt werden, und von da aus in die mesenterialen Lymphdrüsen, in die V. portae und in das Netz gelangen können.

c) Dass der Tb.-Import in die Lymphbahnen vermittelt wird durch die primäre Tb.-Aufnahme in leukocytäre Wanderzellen.

7. Bei Pflanzenfressern werden die Tb. vorzugsweise vom Blinddarm aus in die mesenterialen Lymphdrüsen eingeschleppt, beim Menschen fungiren auch die agminirten Follikel des Dünndarms und die solitären Follikel des Dickdarms als Eintrittspforten (cfr. Carl Hof, „Ueber primäre Darmtuberculose". Kieler Dissertation 1903. Vgl. auch v. Hansemann „Ueber Fütterungstuberculose". Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 7.)

8. Hinweis auf die besonderen Magen-Verhältnisse der Wiederkäuer und Bemerkungen über primäre Magentuberculose (Schottelius).

9. Notiz über die primäre Entstehung localisirter Tb.-Herde im Omentum minus nach stomachaler Infection in einer frühen Säuglingsperiode.

10. Experimentell und statistisch (kasuistisch) festgestellte Besonderheiten der Säuglingsinfection vom Intestinalapparat aus:

a) Fütterungsversuche mit Milzbrandbacillen und anderen Bacterien.

b) Sporenfütterungen.

c) Tuberculosevirus verhält sich in vielen Beziehungen mehr wie die Dauerform des Milzbrandvirus, zumal das in käsigem Eiter nachweisbare Tuberculosevirus.

d) Die Beobachtungen von Adalbert Czerny und Paul Moser über Bacterien im Blute lebender menschlicher Säuglinge (1894).

e) Carl Weigert's Angaben über die Durchgängigkeit des Intestinalapparats sehr jugendlicher Kinder für Tuberculosevirus (aus dem Jahre 1883), citirt in Deutsche medicin. Wochenschr. 1903, No. 41.

f) Raw's Mittheilung (British med. Journal 1903, Januar- und März-Heft) über eine Statistik betreffend 300 Fälle von Tabes meseraica, von denen kein einziger bei solchen Kindern gefunden wurde, die ausschliesslich an der Brust ernährt worden waren, in denen vielmehr durchweg längere Zeit Kuhmilch zur Säuglingsernährung diente.

11. In dichtbevölkerten Culturländern wird wahrscheinlich jeder Mensch gelegentlich mit Tuberculose inficirt. Der Erfolg der Infection ist ausser von der Qualität und Quantität des Tb.-Virus in hohem Grade abhängig von dem physiologischen Zustande des inficirten Individuums

und von accidentellen Infectionsbedingungen (intercurrente pathologische Factoren; endogene und exogene Infectionsbedingungen).

12. Es ist noch nirgends ein einwandsfreier Beweis dafür erbracht worden, dass ein erwachsener Mensch durch inhalirte Tb. unter den in Culturländern durchschnittlich vorhandenen Lebensbedingungen jemals pulmonale, bronchiale, tracheale und laryngeale Tuberculoseherde bekommen hat, wenn er nicht vorher schon inficirt und dadurch überempfindlich geworden war gegenüber dem Tuberculosegift.

13. Gegen die tuberculoseerzeugende Wirkung der Tb. vom Intestinalapparat aus scheinen gesunde, erwachsene Menschen ausreichenden Schutz durch die Beschaffenheit ihrer Schleimhautoberfläche und durch die antibacterielle Wirkung der Verdauungssäfte zu besitzen; wie denn auch erst noch zu beweisen ist, dass von tuberculösen Rindern stammende Tb.-haltige Nahrungsmittel (Milch, Butter, Fleisch) gesunde erwachsene Menschen vom Intestinalapparat aus tuberculosekrank machen können.

14. Erwachsene Menschen acquiriren wahrscheinlich in gar nicht seltenen Fällen Intestinaltuberculose durch Tb.-haltige Nahrungsmittel, wenn die Epitheldecke der intestinalen Schleimhäute defect wird. oder wenn gar bis in das Parenchym der Wandungen des Tubus alimentarius eindringende Geschwürsbildung besteht.

(Exanthematische Krankheiten, Typhus abdominalis, Dysenterie, Carcinomatose u. a.)

15. Ob erwachsene Menschen, wenn bei ihnen zur Entstehung intestinaler Infection günstige Bedingungen gegeben sind, primär Tuberculose-Herderkrankungen der Darmwand oder primär Herderkrankungen der Mesenterialdrüsen und des Peritoneums erleiden, wird wesentlich bedingt durch den Umstand, ob sie durch voraufgegangene Infection tuberculinüberempfindlich geworden sind oder nicht. Tuberculin-überempfindlich gewordene Individuen neigen zu Herderkrankungen an der Eintrittsstelle für das Tuberculosevirus, wenn an dieser zum Tb.-Import durch leukocytäre Wanderzellen Gelegenheit gegeben ist. Diese Gelegenheit fehlt in der virilen Infectionsperiode an solchen Stellen, wo der lymphatische Receptorenapparat verödet ist (Schleimhautoberfläche des Rachenringes von Phthisikern?).

16. Zur Aufklärung der Entstehungsweise von käsiger Pneumonie und tuberculösen Bronchopneumonien ist bei Sectionen das Uebergreifen verkäster Mediastinal- und Bronchialdrüsen auf Bronchialäste (vgl. [Ribbert] Sievers, Marburger Dissertation vom 14. August 1902) auf's Sorgfältigste zu berücksichtigen, bevor mit einer aërogenen oder hämatogenen Pathogenese gerechnet wird.

17. Kritische Analyse einiger statistischer Angaben, welche die alveoläre Lungentuberculose direct auf inhalirte Tb. zurückführen wollen, mit besonderer Berücksichtigung der in der Zeitschrift für Hygiene (1903) von Mitulescu citirten Angabe Knopf's (New-York), dass in einer in Michigan gelegenen Stadt (Lansing) 20 Bibliothekbeamte durch die Beschäftigung mit Tb.-haltigen Büchern schwindsüchtig geworden sein sollen. Wahrscheinlichkeit meiner Annahme, dass Knopf durch unwissenschaftliche briefliche Mittheilungen aus Lansing irregeführt worden ist; Nachweis, dass Mitulescu wiederum Knopf falsch verstanden hat.

18. Es ist bis jetzt nicht einwandsfrei bewiesen, dass Menschen

nach Hautinfectionen mit Mensch-Tb. oder Rind-Tb. phthisisch geworden sind. (Eigene Beobachtungen über Infectionen an der Hand beim Arbeiten mit Tuberkelbacillen von verschiedener Herkunft.)

19. Berechtigung des von Virchow ausgesprochenen Satzes (in seinem Aufsatz über „Phymatie, Tuberculose und Granulie"): „Die Geschichte der Phthise hat viel mehr mit käsigen Hepatisationen zu thun, als mit Tuberkeln". (Virchow's „Tuberkel"-Begriff.)

20. Die Analyse der Lungenschwindsuchtentstehung hat zu beginnen mit dem Studium der örtlich und zeitlich primären Angriffe der in den Organismus importirten Tb.

21. Als primäre Angriffspunkte für Tb. haben wir in der Regel anzusehen polynucleäre Leukocyten im Blute und in lymphatischen Receptoren-Apparaten, demnächst die Muskelelemente in den Wandungen kleinster Gefässe. Endothelien und Epithelien können durch eingewanderte polynucleäre Leukocyten (Patella) Träger der Tb. werden.

22. Für den krankmachenden Erfolg des Tb.-Imports haben wir, abgesehen von der Frage nach dem Virulenzgrad, nach der Dosirung, nach der einmaligen oder mehrmaligen Tb.-Zufuhr, nach den primären Angriffsstellen (regionär und cellulär), besonders noch zu berücksichtigen die Altersperioden, in welchen die primäre Infection stattfindet. Ich unterscheide deren folgende vier:

a) Infantile Infectionsperiode,
b) puerile „
c) virile „
d) senile „

23. Es scheint mir, dass für die epidemiologische Lungenschwindsuchtentstehung die infantile Tb.-Infection, mit nachfolgender latenter oder manifester Scrofulose in der puerilen Infectionsperiode, von wesentlicher Bedeutung ist, sodass man den Satz aufstellen kann:

„Eine infantile tuberculöse Infection prädisponirt zur tuberculösen Lungenschwindsucht".

Zur Scrofulose rechne ich hier auch die durch Tb.-Infection bedingte Gefässmuskelalteration, welche in der erhöhten Tuberculinüberempfindlichkeit einen Ausdruck findet, und welche im Allgemeinen der „scrofulösen Diathese" älterer Autoren gleich gesetzt werden kann.

24. Die primäre Infection vom Mund und von der Nase aus mit so wenig Tuberculosevirus, wie bei dem Import mit Nahrungsmitteln oder gar bei der Tb.-Inhalation unter den von Natur gegebenen Lebensbedingungen in Frage steht, hat nach dem Eindringen der Tuberkelbacillen in die Blutbahn zunächst eine Alteration der Wandungen kleinster Gefässe zur Folge. Diese äussert sich:

a) mikroskopisch in einer Auflockerung der Gefässwandung, zwischen deren Elementen alsbald nach der Infektion Tb. gefunden werden, welche durch Wanderzellen importirt und nach dem Zugrundegehen der Wanderzellen frei geworden sind;

b) in primären functionellen Störungen, die erkannt werden können an dem Verhalten der Temperaturcurve und der Herzaction;

c) in secundärer Tuberculin-Ueberempfindlichkeit.

25. Die Gefässwandalteration kann nach schwacher Infection in kurzer Zeit wieder rückgängig werden unter Beseitigung der eingedrungenen Tb. Sie lässt aber ausnahmslos eine Tuberculin-Ueberempfindlichkeit zurück von verschiedener Intensität und verschiedener Dauer, je nach dem Virulenzgrad der inficirenden Tb., und je nach ihrer mehr örtlich begrenzten oder allgemeinen Einwirkung auf das Gefässsystem.

26. Nach mässig starker Infection kommt es zur Ausbildung transparenter submiliarer Eruptionen (unserer heutigen grauen Miliartuberkel), zumal um die kleinsten Gefässe seröser Häute herum. Diese Eruptionen sind organisationsfähig, und zwar liefern sie nach ihrer Abheilung ein Gewebe, welches vollkommen identisch ist mit dem Gewebe, aus welchem sie hervorgegangen sind. (Bichat, Lebert, Empis und viele andere ältere Forscher.) Aufrecht: Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXV.

27. Ein derartiger starker Import von Tb. in die Blutbahn, dass die kleinsten Gefässe verstopft werden — zumal die Cohnheim'schen Endarterien der Milz, der Lungen und der Nieren (vgl. Aufrecht, Arch. f. klin. Med., Bd. LXXV) — führt zur Exsudation gerinnungsfähiger Flüssigkeit und zur Nekrobiose des extravasculären Versorgungsgebietes der thrombosirten Endarterien. In das abgestorbene Gewebe werden durch Wanderzellen Tb. eingeschleppt, welche sich hier vermehren und eine chemische Umsetzung bewirken, welche zuerst in speckartiger (steatomatöser), dann in käsiger Metamorphose ihren Ausdruck findet (cf. Koch, Bd. II der Mittheil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt S. 21 und Tafel IX, Fig. 45 und 46.) Eigene Beobachtungen. Aufrecht, l. c.; vergl. auch das kritische Referat von Virchow über die älteren Arbeiten von Vetter, Gendrin, Lobstein, Lombard, Cruveilhier, Bayle, Baillie, Laënnec, Rilliet u. Barthez, Vulpian, Craigie u. s. w. aus der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in „Phymatie, Tuberculose und Granulie“ und im II. Bd. von „Die krankhaften Geschwülste“.

28. Als Folgezustände primärer tuberculöser Herderkrankungen sind aufzuzählen.

a) anatomisch nachweisbare Residuen,

b) functionelle Alterationen.

29. Functionelle Alterationen können bestehen bleiben ohne anatomisch nachweisbare Residuen des primären Infectionsprocesses.

Ich theile die functionellen Alterationen ein in:

a) Immunität gegenüber dem belebten Tuberculosevirus zurücklassende Alterationen, welche wahrscheinlich in einem besonderen Zustand der Gefässwand-Musculatur zu suchen sind und wenigstens anfänglich immer einhergehen mit Ueberempfindlichkeit gegenüber dem löslichen Tuberculosegift.

b) Scrofulöse Diathese, bestehend in einer derartigen Veränderung im Bereich des Gefässsystems und der lymphatischen Apparate, dass bei erneuten Tb.-Infectionen verkäsende Herderkrankungen sich mit besonderer Leichtigkeit einstellen.

30. Als skrofulöse Infectionsprocesse fasse ich auf:

a) Lupus, den ich als cutane additionelle Tb.-Infectionsleistung interpretire.

b) Drüsenscrofulose[1]) einschliesslich der Mediastinal-, Bronchial- und Mesenterialdrüsen-Tuberculose.

c) Knochenscrofulose und Gelenkscrofusose.

d) Scrofulose im Bereich der äusseren Körperbedeckung, der Schleimhäute, der lymphatischen Bahnen.

e) Käsige Metamorphose in inneren Organen mit Einschluss der Sinnesorgane und der Gefässintima.

31. Die klinisch diagnosticirbare acute Miliartuberculose des Menschen ist in der Regel als provocatorische Secundärinfection aufzufassen, ausgehend von Scrofulose der Gefässintima, wenn von verkäsenden Intimatuberkeln, nach ihrem Zerfall, viele Tb. auf einmal in die Blutbahn gelangen (Weigert-Ponfick).

32. Der wegen ihrer besonderen Dignität für die Lungenschwindsuchtsentstehung für sich zu betrachtenden Lungenspitzenerkrankung in der virilen Infectionsperiode gehen Folgezustände einer infantilen Infection vorauf, unter welchen obenanstehen die secundäre Hypoplasie der glatten Musculatur (Gefässmuskeln, Bronchialmuskeln, Darmwandmuskeln); demnächst die Verödung lymphatischer Apparate (quantitative und qualitative Reduction der folliculären Receptorenapparate im Tubus alimentarius; Lymphdrüsenzerstörung; dann die secundäre Hypoplasie anderer primärer Angriffspunkte für die Tb.-Wirkung (in der Milz, in den Knochenmarkshöhlen, an serösen Häuten der grossen Körperhöhlen und der Gelenkhöhlen). Die Prädilection der Brustkorbkuppel für immobilisirende Alterationen hängt wahrscheinlich zusammen mit ihrer Exponirtheit für Tb.-Infectionen im Anschluss an voraufgegangene Mediastinaldrüsenscrofulose, während die Prädilection der Lungenspitzen für verkäsende Herderkrankungen wiederum in causalen Zusammenhang zu bringen ist mit secundären Verknöcherungsprocessen an den Gelenkverbindungen der Brustwandkuppel auf scrofulöser Grundlage (cf. Aufrecht l. c.).

33. Acut verlaufende Eruptionen grauer, nicht verkäsender Tuberkel, insbesondere auf den serösen Häuten der drei grossen Körperhöhlen, konnten in meinen Versuchen an tuberculösen Rindern provocirt werden durch Tuberculinbehandlung, wobei nicht selten die intercurrente Exacerbation nach ihrem Ablauf den alten Infectionsprocess günstig beeinflusste.

34. Auch beim Bestehen verkäsender Herderkrankungen sind die nebenher auftretenden submiliaren transparenten Eruptionen (Granulie der älteren Autoren) als organisationsfähig und spontan heilbar anzusehen. Sie sind beim Menschen viel häufiger, als man bisher angenommen hat, was u. A. hervorgeht aus ihrer zufälligen Feststellung bei der Eröffnung der Bauchhöhle solcher jugendlicher Individuen, die keine klinisch diagnosticirten Symptome einer Miliartuberculose darboten.

Es ist von hohem Interesse, das Schicksal derartiger Individuen mit geheilter Miliartuberculose des Bauchfells nach der Richtung hin weiter zu verfolgen, ob in viriler Altersperiode bei ihnen die Disposition zur Lungenschwindsucht erhöht oder vermindert ist.

---

1) Es empfiehlt sich, den Namen Scrofulose für die mit Verkäsung einhergehenden Tb.-Infectionsprocesse ausserhalb der Lungen beizubehalten, wenn man den Zusammenhang mit den histogenetisch so ausserordentlich wichtigen Forschungsergebnissen früherer Zeiten wieder herstellen will.

35. Das klinische Krankheitsbild der Scrofulose in der puerilen Infectionsperiode wird ätiologisch complicirt durch anderweitige Infectionsprocesse, namentlich im Bereich der äusseren Körperbedeckung. Die nach infantilen Tb.-Infectionen zurückbleibenden functionellen Alterationen des Gefässsystems finden ausser in der erhöhten Tuberculinempfindlichkeit einen Ausdruck noch in einer grossen Labilität des dynamischen Gleichgewichts der Circulationsverhältnisse (lymphatische Constitution), welcher zufolge durch parasitäre und toxische Agentien ekzematöse Eruptionen viel leichter ausgelöst werden, als bei solchen Individuen, die keine infantile Tb.-Infection (mit unvollkommener Heilung) erlitten haben.

36. Die Symptome der sogenannten Schwindsuchtanlage sind der Ausdruck für eine defectuöse Ueberwindung der infantilen und puerilen Infectionsperioden. Die vorwiegende Betheiligung der Muskelelemente an den Reactionen auf im Blute kreisende Tb. ist geeignet, die Entwickelungshemmungen und Schwächezustände der mit glatten Muskelfasern ausgestatteten Organe (Gefässwandmuskeln, Darmwandmuskeln, Bronchialwandmuskeln) verständlich zu machen. Ob die Schwächezustände und Entwickelungshemmungen im Bereiche der quergestreiften Muskeln (Herzmuskel, Skelettmuskeln) unmittelbar oder mittelbar der Tb.-Infection zur Last zu legen sind, bedarf ebenso noch weiterer Untersuchungen, wie die Frage nach dem Mechanismus des Zustandekommens der Brustkorbanomalien bei Schwindsuchtscandidaten. Eine nach dem Ueberstehen der (scrofulösen) puerilen Infectionsperiode sich einstellende partielle Verkümmerung der intestinalen lymphatischen Receptoren-Apparate ist vermuthlich dafür verantwortlich zu machen, dass auch reichliche Nahrungszufuhr den Fettansatz nur wenig befördert.

37. Es ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass im Verlauf der puerilen Infectionsperiode eine Entwickelung verkäsender Tuberkel an den Gelenkverbindungen zwischen Rippenknorpel und Brustbein sich ebenso gut abspielen und mit Defectheilung enden kann, wie an den Gelenken der Extremitäten, dass wir aber die scrofulösen Brustkorberkrankungen klinisch viel weniger leicht diagnosticiren können wie die scrofulösen Knochenerkrankungen an den Extremitäten, von denen wiederum scrofulöse Knochenerkrankungen der unteren Extremitäten der klinischen Diagnose weniger Schwierigkeiten entgegensetzen, als die der oberen Extremitäten, weil auch leichtere Alterationen im Knochensystem beim Gehen und Laufen durch functionelle Störungen sich bemerkbar machen.

38. Für eine detaillirte Analyse der Lungenschwindsuchtentstehung sind ausser den Folgezuständen der infantilen und puerilen Infectionsperiode noch zu berücksichtigen:

a) Additionelle virile Tb.-Infectionen (cf. Romberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903).

b) Die Mitwirkung complicirender Infectionen.

c) Die Mitwirkung allgemeiner hygienisch-diätetischer Schädigungen.

---

39. Für meine Tuberculosebekämpfungspläne ergeben sich nach alledem folgende nächstliegende Gesichtspunkte:

a) Vermeidung des Tb.-Imports mit den Nahrungsmitteln, insbesondere mit der Milch im infantilen Lebensalter.

b) Zufuhr von Tb.-Antikörpern mit der Milch in der frühesten Säuglingsperiode zum Zweck der Unschädlichmachung inhalirter Tb.

40. Ueber Tb.-freie Milchernährung habe ich Erfahrungen und Erwägungen in besonderen Arbeiten mitgetheilt.

Die Beschaffung Tb.-freier Kuhmilch wird sehr leicht sein, wenn mein Verfahren der Rinderimmunisirung in der landwirthschaftlichen Praxis die Hoffnungen erfüllt, welche nach meiner Ueberzeugung schon jetzt berechtigter Weise darauf gesetzt werden können.

41. Zum Zweck der immunisirenden Behandlung mit Antikörpern wird der Säuglingsmilch wahrscheinlich noch ein Zusatz von solchen Antikörpern gemacht werden müssen, die anderweitig gewonnen werden.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.