

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 1

1930

Article 11

AUGUST 1930

Über die Beziehungen zwischen dem Retikuloendothelsystem und der tuberkulösen Infektion

Denji Watanabe*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Aus der I. chirurgischen Klinik der med. Universität Okayama
(Direktor: Prof. Dr. G. Izumi).

Über die Beziehungen zwischen dem Retikuloendothelsystem und der tuberkulösen Infektion.

Von

Denji Watanabe.

Eingegangen am 7. Mai 1930.

Einleitung.

Bei Berücksichtigung der Literatur über die Beziehungen zwischen dem Retikuloendothelsystem und den bakteriellen Infektionen finde ich nur wenige Abhandlungen über die Beziehungen zwischen der Infektion und der Milz, die eines der wichtigsten Organe des Systems darstellt.

Die Frage der Bedeutung der Milz bei Infektionskrankheiten wurde zuerst von *Metschnikoff* 1887 berührt. Auf Grund mikroskopischer Untersuchungen des Blutes und der Gewebssäfte von mit Rückfallerreger infizierten Affen nahm er an, dass die Affen nach der Milzexstirpation eine abgeschwächte Resistenz gegenüber einer Infektion mit Rekurrenserregern zeigten.

Auf Grund seiner Mitteilungen haben sich einige seiner Schüler dem Studium der Beziehungen zwischen der Milz und den Infektionen mit Rekurrenserreger, Milzbrand-, *Pyocyaneus*-, Diphtheriebazillen und Staphylokokken zugewandt.

Die Bedeutung der Milz bei tuberkulöser Infektion wurde zuerst von *Schröder* und seinen Mitarbeitern untersucht. Auf Grund der Tatsache, dass der Verlauf der experimentell erzeugten Meerschweinchentuberkulose durch Fütterung mit Milzextrakt und Milzbrei von Kaninchen und Kalb in gutem Sinne beeinflusst und auch die Virulenz der Tuberkelbazillen im Milzbrei merklich abgeschwächt oder abgetötet wurde, kamen sie zu folgendem Schluss: Die Milz von Kaninchen und Kalb enthält einige Verteidigungsstoffe gegen die Tuberkelbazillen des Humantypus.

Fliegel erwähnte auch gute Erfolge bei Milztherapie gegen Tuberkulose der Hüft-, Knie-, Fuss- und Wirbelgelenke, gegen die er bei Anwendung verschiedener physiologischer Behandlungen keine guten Erfolge zu erzielen vermochte.

Lewis jedoch kam bei seinen Experimenten mit weissen Mäusen und Tuberkelbazillen des Humantypus zu entgegengesetztem Resultate.

Neuerdings machte *Tujikawa* einige Versuche, namentlich impfte er Tuberkelbazillen des Humantypus Meerschweinchen im Laufe von einem Monat nach der Splenektomie ein und fand als Befund, dass ein splenektomiertes Kaninchen einen stärkeren Widerstand als ein nicht splenektomiertes aufweist. Auf Grund dieser Resultate nahm er an, dass die Milz nicht nur ein wichtiges Organ für die tuberkulöse Immunisierung, sondern auch ein guter Nährboden für Tuberkelbazillen wäre.

Die Bedeutung der Milz für die tuberkulöse Infektion ist, wie oben erwähnt, heute noch umstritten. Insbesondere sind die Beziehungen zwischen der tuberkulösen Infektion und dem Retikuloendothelsystem im allgemeinen noch ganz dunkel. In dieser Hinsicht Aufklärung zu bringen, ist der Hauptzweck meiner Versuche.

Das Retikuloendothelsystem ist sehr labil und sehr empfindlich gegen verschiedene äussere und innere Umstände. So müssen je nach den Umständen verschiedene Resultate dabei sich ergeben. Insbesondere müssen bei Splenektomie, also bei meinen Versuchen, die Zeiträume zwischen der Splenektomie und der Bakterienimpfung eine wichtige Bedeutung haben. Diese Gesichtspunkte aufzuhellen ist das zweite Ziel meiner Versuche.

Tierversuche:

Material und Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere habe ich unter möglichst gleichen Bedingungen reife Meerschweinchen verwendet, die ich sämtlich einzeln im Käfig mit gleicher Nahrung ernährt habe. In der gleichen Serie der Versuche habe ich auch Versuchstiere von gleichem Geschlecht und fast gleichem Körpergewicht gebraucht.

Als Impfmateriale habe ich Tuberkelbazillen vom Humantypus benutzt. Eine Öse von ein-monatlicher Bazillenkultur auf *Petroffschem* Nährboden wurde in 5 cc physiologischer Kochsalzlösung emulgiert. Je einem Meerschweinchen wurden 1.5 cc intraperitoneal injiziert. Um die Geschwindigkeit des Eintritts des Krankheitsprozesses und den Grad seines Fortschrittes zu erkennen, wandte ich die Messung des Körpergewichtes und die *Pirquetsche* Reaktion an. Die Versuche wurden auf zwei Arten d. h. mit Splenektomie und mit Blockierung des Retikuloendothelsystems vorgenommen.

Splenektomie.

Die Splenektomie führte ich regelmässig unter Nonnarkose aus und

teilte die operierten Tiere in drei Serien, wie folgt:

Erste Serie (Spl. 7, Kontr. 4).....In der ersten Woche nach der Splenektomie mit Bazillen geimpft.

Zweite Serie (Spl. 8, Kontr. 4).....In der zweiten Woche nach der Splenektomie mit Bazillen geimpft.

Dritte Serie (Spl. 9, Kontr. 4).....In der dritten Woche nach der Splenektomie mit Bazillen geimpft.

Bei jeder Serie beobachtete ich die *Pirquetsche* Reaktion und die Schwankung des Körpergewichtes der Versuchstiere von Woche zu Woche nach der Impfung. Drei Wochen nach der Impfung wurden einzelne Tiere abgetötet und nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch auf einige Organe (Leber, Mesenterialdrüsen, Niere und Lunge) untersucht.

Selbstverständlich nahm ich als Kontrolltiere einfach laparotomierte Meerschweinchen zu jeder Serie hinzu. Bei diesen Versuche schaltete ich diejenigen Fälle aus, bei denen bei Splenektomie eine Nebennilz gefunden wurde oder eine Blutung besonders in der Bauchhöhle entstanden war.

Blockierung (Bl. 15, Kontr. 4).

Um die Funktion des Retikuloendothelsystems klar zu erkennen, ist es von Wichtigkeit, nur nach einer einzigen Methode zu blockieren.

Mehrere Autoren hatten schon Blockierungsversuche für verschiedene Experimente mit verschiedenen Mitteln angestellt, aber ihre Resultate waren nicht gleich, weil sie die Grösse der Dose ignorierten. Die Erfolge oder Misserfolge der Blockierung kann man aber nicht allein auf Grund des einfachen histologischen Befundes, sondern auch durch die Funktionsprüfung feststellen. Daher hat *Amano* eine genaue Untersuchung über die Blockierungsdose unter Leitung von Herrn Prof. *Izumi* ausgeführt und als diese relativ totale Dose beim Hunde drei tägliche intravenöse Injektionen (1 mal am Tage) von 1%iger Kollargolflüssigkeit (0.65 g pro kilo) bestimmt.

Selbstverständlich prüfte ich diese Methode am Meerschweinchen nach und verwandte dann diese Dose für meine Experimente. Mit dieser Dose habe ich Meerschweinchen zuerst relativ total blockiert, am nächsten Tage Tuberkelbazillen dann intraperitoneal eingeimpft und den ganzen Verlauf wie bei der Splenektomie beobachtet.

Ergebnisse.

Bei einer Übersicht der Resultate in der ersten, zweiten und dritten Serie kann ich auf die folgenden hinweisen:

Die erste Serie zeigt schon im Laufe der zweiten Woche nach der

Impfung eine 100%ige positive *Pirquetsche* Reaktion, merkliche Verminderung des Körpergewichtes und auffallende Abmagerung der Versuchstiere. Im Gegensatz hierzu zeigt die dritte Serie nur 33%ige positive *Pirquetsche* Reaktion, und der Ernährungszustand bietet keine Besonderheiten im Vergleich zu der Kontrolle. Die zweite Serie liegt beinahe in der Mitte zwischen den beiden.

Die makroskopischen Befunde der Tiere beim Schlagtod sind auch sehr verschieden. Namentlich entwickeln die der ersten Serie reichlich ansehnliche Tuberkeln auf der Fläche der Leber, des Magens und des Darmes und auf dem Parietalperitoneum, und es entstehen auch ausgedehnte Verwachsungen zwischen den Darmschlingen; desgleichen schwellen zahlreiche Mesenteriallymphdrüsen hochgradig bis Erbsengröße an und zeigen manchmal auf der Schnittfläche Verkäsung. Auf der Lungenfläche liegen reichliche bräunliche, kleine Tuberkeln umher. Die dritte Serie bietet kaum tuberkulöse Veränderungen. Die Zweite Serie liegt beinahe in der Mitte zwischen den beiden.

Auch mikroskopisch zeigt sich ein sehr merklicher Unterschied zwischen den drei Serien. Bei der ersten Serie sind die pathologischen Veränderungen am stärksten. Namentlich in den Mesenterialdrüsen und der Leber sind zahlreiche typische Tuberkeln zerstreut, oder es findet sich ein grosser, verkäster Herd, d. h. es kommt das Bild der Miliartuberkulose zum Vorschein (s. Fig. 1 u. 2).

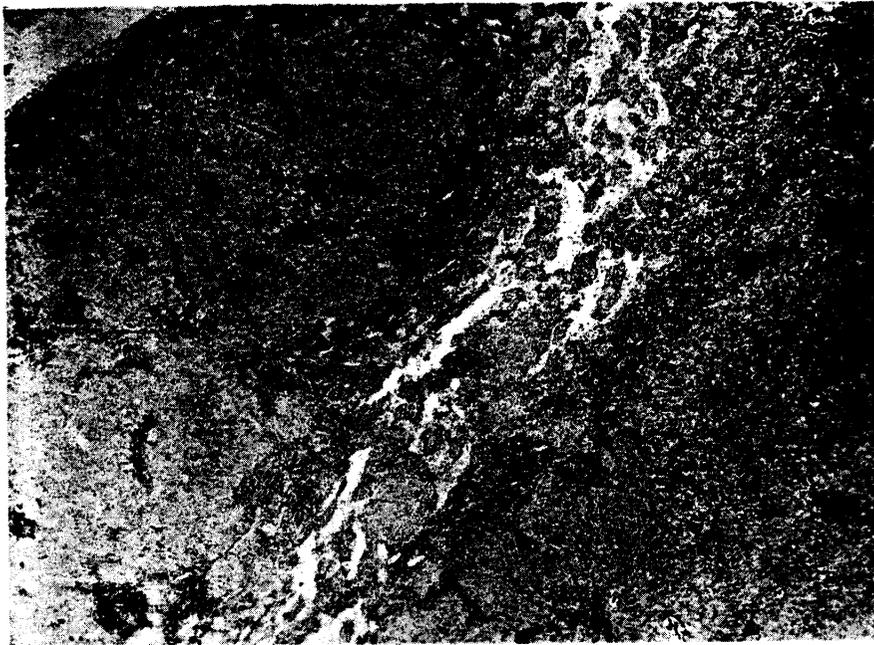


Fig. 1. Mesenterialdrüse der 1. Serie.

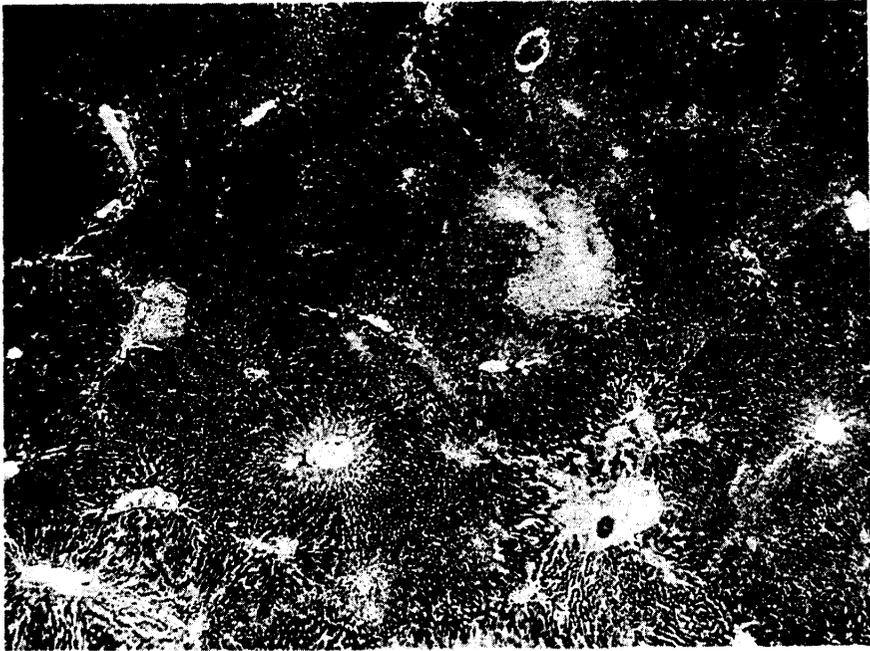


Fig. 2. Leber der 1. Serie.

Niere und Lunge zeigen ein Bild chronischer Entzündung oder mässig reichlicher Tuberkeln. Im Gegensatz hierzu zeigt aber die dritte Serie nur leichte Veränderungen und fast keinen Unterschied von der Kontrolle.

Die zweite Serie liegt beinahe in der Mitte zwischen den beiden.

Beim Blockierungsversuche schreiten die pathologischen Veränderungen ebenfalls sehr schnell fort. Nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch kommt mit grosser Majorität das Bild der Miliartuberkulose zum Vorschein. Das Bild der Blockierungsversuche ist, kurz gesagt, etwas ansehnlicher als das der ersten Serie der Splenektomie (s. Fig. 3 u. 4).

Eine kurze Übersicht über die angeführten Arbeiten kann in folgender Form gegeben werden: Während bei der Injektion kurz nach der Splenektomie der Fortschritt der pathologischen Veränderungen sehr schnell und ihr Grad ansehnlich ist, ist bei der Injektion lange nach der Splenektomie der Fortschritt langsam und der Grad leicht.

Dadurch wird bestätigt, dass die Splenektomie vorübergehend auf die Funktion des allgemeinen Retikuloendothelsystems hemmend wirkt, und zwar begünstigt sie die Verbreitung der Tuberkelbazillen im Körper. Doch im Laufe von drei Wochen kehrt die Funktion des Retikuloendothelsystems wieder auf den alten Zustand zurück. Es

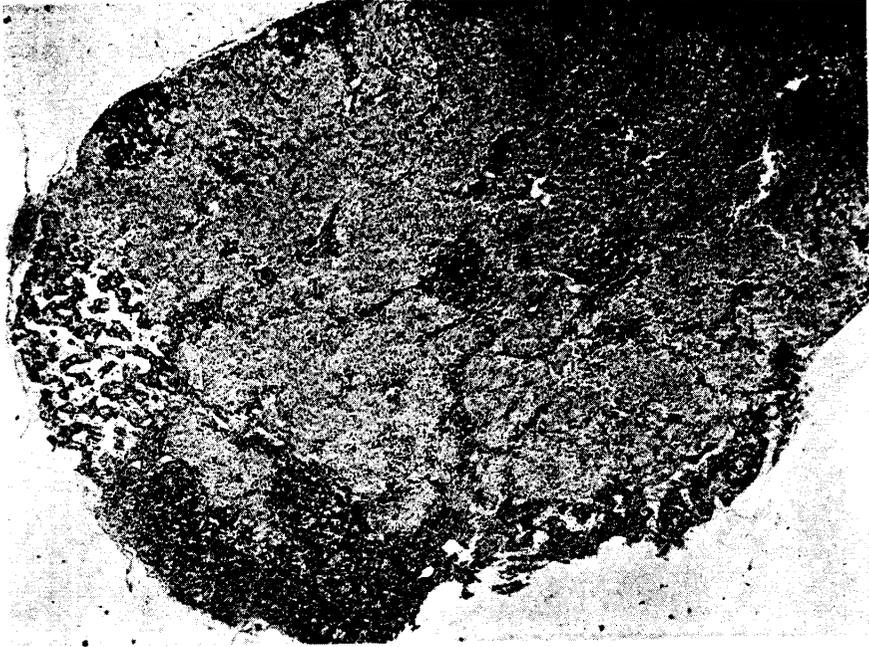


Fig. 3. Mesenterialdrüse der Blockierung.



Fig. 4. Leber der Blockierung.

stimmen also die von *Tokuno* unter Leitung von Prof. *Izumi* erzielten

Ergebnisse damit überein. *Tokuno* stellte nicht nur mikroskopisch, sondern auch funktionell Untersuchungen über den Speicherungs- und Ausscheidungszustand des Kollargol oder Trypanblau nach der Splenektomie an.

Die Blockierung bringt das Retikuloendothelsystem auffallend zur Hypofunktion. Die Versuchstiere haben nach der Blockierung einen merklich verminderten Widerstand gegen Tuberkelbazillen und zeigen verschiedene tuberkulöse Befunde stärker als bei der Splenektomie.

Schlussfolgerung.

Als Schlussfolgerung ergibt sich das Folgende:

1) Die Milz hat eine wichtige Schutzbedeutung gegen die Infektion durch Tuberkelbazillen; namentlich sinkt der Widerstand der Meer-schweinchen nach der Splenektomie schnell ab. Doch kehrt die Funktion im Laufe der Zeit, d. h. nach ca. drei Wochen, fast auf den alten Zustand zurück.

2) Der hohe Blockierungszustand des Retikuloendothelsystems bewirkt im Körper ein stärkere Resistenzverminderung gegen Tuberkelbazilleninfektion als bei der Splenektomie.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. *G. Izumi* herzlichst danken für seine wertvolle und freundliche Anleitung sowie seine liebenswürdige Unterstützung im Verlaufe meiner Arbeit.

Literatur.

- Benario*, Deutsch. med. Wochschr. Nr. 1, 1894. — *Blumreich* u. *Jacoby*, Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten Bd. 29, 1898. — *Ferreira de Mira*, Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 67, 1919. — *Flügel*, Deutsch. med. Wochschr. Jg. 54, Nr. 49, 1928. — *Kanthak*, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde Bd. 12, 1892. — *Kurlow*, Arch. f. Hyg. Bd. 9, 1889. — *Lewis, Paul, Margot, Arthur, George*, Journ. of exp. Med. Vol. 19, 1913. — *Melnikow* u. *Raswedenkow*, Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten Bd. 21, 1896. — *Metschnikoff*, Virchow Arch. Bd. 109, 1887. — *Montuori*, Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten Bd. 21, 1896. — *Schröder*, Beitr. z. Kl. d. Tuberkulose Bd. 12, 1909. — *Schröder, Kaufmann*, u. *Kögel*, Beitr. z. Kl. d. Tuberkulose Bd. 23, 1912. — *Sudakewitsch*, zitiert nach *Blumreich*. — *Tiktin*, Centralbl. f. Bakt. Bd. 15, 1894. — *Tizzoni* u. *Cattani*, Centralbl. f. Bakt. Bd. 11, 1892. — *Kametaka*, Nishin-Igaku Bd. 16, 1926. (Japanisch) — *Tsujikawa*, Kekaku Bd. 6, 1928. — *Watanabe*, Tokyo-Igakkai-Zusschi Bd. 40, 1926.