

## Die Meerschweinchenpathogenität von Tuberkelbazillen, die aus spezifisch vorbehandelten Ratten stammen

Die Resistenz der Ratte gegen eine typische tuberkulöse Erkrankung ist seit langem bekannt<sup>1</sup>. Es ist dabei aufgefallen, daß diese Eigenschaft mit dem Fehlen der Sensibilisierbarkeit gegen Tuberkulin verbunden ist<sup>2</sup>. Weder das KOCHSche noch das ARTHUSSche Phänomen lassen sich erzeugen, und die Ratte zeichnet sich allgemein durch eine geringe Neigung zu allergischen Phänomenen aus<sup>3</sup>. Eine Allergie gegen Tuberkulin, wie sie gewöhnlich an der Haut geprüft wird, kann somit keinen Anteil am Gesundbleiben tuberkulös infizierter Ratten haben. Möglicherweise entwickelt sich aber eine davon verschiedene Immunität entsprechend dem Zustand, den BIRKHAUG<sup>4</sup> und CORPER und COHN<sup>5</sup> bei tuberkulösen, gegen Tuberkulin desensibilisierten Meerschweinchen nachgewiesen haben. Es wäre denkbar, daß eine derartige Umstimmung des Wirtsorganismus die Pathogenität von eingebrachten Tuberkelbazillen verändert.

In der Absicht, diese Frage zu prüfen, wurden folgende, orientierende Versuche ausgeführt:

13 erwachsene weiße Ratten beiderlei Geschlechts werden durch wöchentlich einmalige intravenöse Injektion von je 1 mg autoklavierter, humaner Tuberkelbazillen vorbehandelt, und zwar 1 Tier 7mal, 6 Tiere 11mal und 6 Tiere 13mal. — Bei früheren Untersuchungen ist die makro- und mikroskopische Unversehrtheit der Leber trotz reichlichen Gehalts an virulenten Tuberkelbazillen aufgefallen. Es wurde deshalb angenommen, daß sich eine allfällige Änderung der Beziehung zwischen Wirt und Parasit besonders an diesem Organ geltend machen würde. Eine Woche nach Abschluß der Vorbehandlung werden deshalb 10 Tiere mit der absichtlich niedrig gehaltenen Dosis von  $\frac{1}{1000}$  mg (Feuchtgewicht) desselben Stammes, der autoklaviert zur Vorbehandlung gedient hat, intrahepatisch nach Eröffnung der Bauchhöhle injiziert. (Es handelt sich um einen frisch isolierten, auf Sauton gehaltenen Humanusstamm, von dem  $\frac{1}{1000}$  mg subkutan erwachsene Meerschweinchen in rund 3 Monaten an generalisierter Tuberkulose zugrunde gehen läßt.) 3 Tiere erhalten dieselbe Dosis intravenös. 12 Ratten dienen als Kontrollen, von denen 5 intravenös und 7 intrahepatisch infiziert werden. Die Tiere werden nach 6–25 Wochen durch Dekapitation getötet. Sie weisen, wie üblich, keine makroskopisch erkennbaren pathologischen Veränderungen auf.

Zur Prüfung der Pathogenität für Meerschweinchen wird die Rattenleber frisch mit der doppelten Menge physiologischer Kochsalzlösung im Mörser zerrieben. Von der Suspension werden jeweils 2 cm<sup>3</sup> einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert.

Als Beispiel werden die Versuche mit den Lebern derjenigen Ratten herausgegriffen, die während 11 Wochen mit wöchentlich 1mal 1 mg toter Tuberkelbazillen intravenös vorbehandelt und 13 Wochen nach der intrahepatischen Infektion mit  $\frac{1}{1000}$  mg desselben, lebenden Bazillenstammes getötet worden sind:

		Geschlecht	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Leber g	Milz g	Lebensdauer nach der Infektion, Wochen
Meerschweinchen Nr.	8	♂	400	240	11	1	17*
	9	♂	340	420	42	9	19
	10	♂	410	300	31	4	8
	14	♂	400	300	28	6	15
	Kontrollen						
	5	♂	450	375	40	2,5	14
	6	♂	500	360	46	7,5	11*
7	♂	500	540	38	3	20	

\* Spontan eingegangen, übrige Tiere getötet.

Alle Meerschweinchen weisen teils leichte, teils schwere tuberkulöse Veränderungen auf, ohne daß sich eine gesetzmäßige Verteilung derselben auf die eine der Gruppen feststellen ließe. Auffallend ist die Häufigkeit der schweren, tuberkulösen Leberzirrhosen bei den Meerschweinchen. — Es ist zu vermuten, daß die Resistenz der Ratte gegenüber Tuberkulose ein primärer Zustand ist. Eine Sensibilisierung gegen die Bestandteile der Tuberkelbazillen scheint nicht stattzufinden oder sich in keiner Pathogenitätsänderung der in den vorbehandelten Organismus eingebrachten, lebenden Bazillen auszuwirken.

Dem Vorsteher der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel, Herrn Prof. Dr. A. WERTHEMANN und Herrn Prof. Dr. F. ROULET sei bestens für ihre Unterstützung gedankt, ebenso der I. R. Geigy AG.

H. BIRKHÄUSER

Tuberkulosefürsorgestelle Basel, den 30. Mai 1949.

### Summary

Tubercle bacilli of the human type were injected intrahepatically into white rats, after these animals had been treated previously with killed bacilli of the same strain. Suspensions of the infected livers later proved to be equally pathogenic for guinea-pigs whether they were taken from specifically pre-treated or from untreated rats.

### On the Effect of Isomers of PAS (para-aminosalicylic acid) and Related Substances on the Tuberculostatic Effect of PAS

In previous papers, LEHMANN<sup>1</sup>, it was mentioned that the discovery of the tuberculostatic effect of PAS was based on a theory that this substance should be able to inhibit the stimulatory effect of salicylic acid on the respiration of the tubercle bacillus (BERNHEIM<sup>2</sup>) and thereby inhibit even the growth of the bacillus.

The inhibition of growth was easily shown, but the inhibitory effect on respiration could not be demonstrated<sup>3</sup>. The mechanism of growth inhibition by PAS was therefore obscure.

<sup>1</sup> R. KOCH, Berliner klin. Wschr. 19, 221 (1882).

<sup>2</sup> Übersicht bei C. C. WESSELS, Amer. Rev. Tuberc. 43, 449 ff. (1941).

<sup>3</sup> E. HEHRE und J. FREUND, Arch. Pathol. 27, 289 (1939).

<sup>4</sup> K. BIRKHAUG, Acta med. Scand. 109, 250 (1941).

<sup>5</sup> H. J. CORPER und M. L. COHN, Amer. Rev. Tuberc. 41, 71 (1940).

<sup>1</sup> J. LEHMANN, The Lancet, Jan. 5, 14 (1946); Svenska Läkartidn. 43, 2029 (1946); Nordisk Medicin 31, 2112 (1946); 33, 140 (1947); Rev. gén. Sci. 54, 222 (1947).

<sup>2</sup> F. BERNHEIM, Science 92, 204 (1940).

<sup>3</sup> J. LEHMANN, Rev. gén. Sci. 54, 222 (1947).