

Tuberkuloseversuch an genetisch reinem Mäusematerial (C3H)

Autor(en): **Grumbach, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **9 (1953)**

Heft 2

PDF erstellt am: **13.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307136>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich

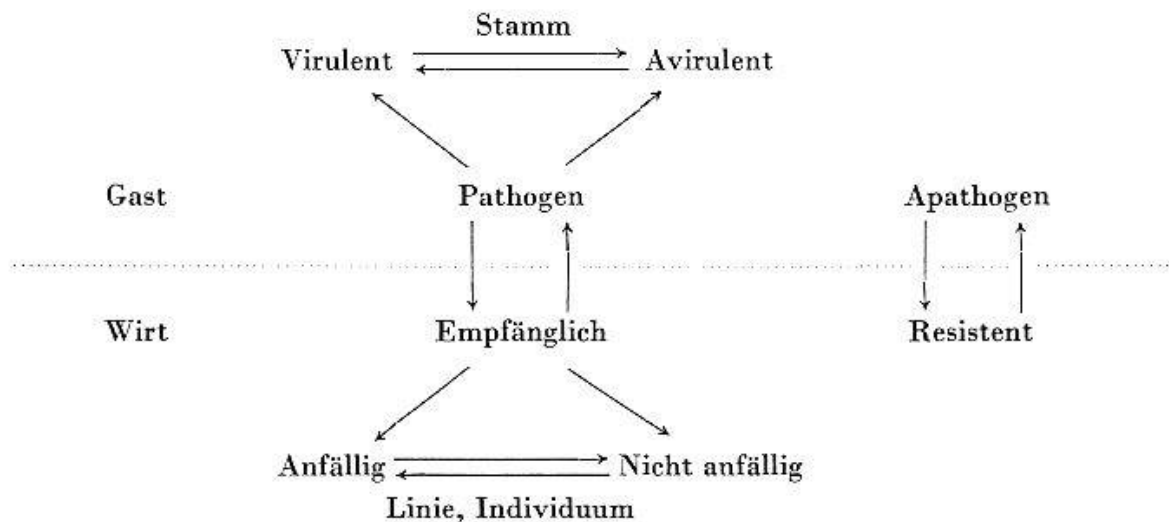
Tuberkuloseversuch an genetisch reinem Mäusematerial (C3H)

Von A. Grumbach, Zürich

3. Mitteilung

Doerr hatte vor etwa 10 Jahren vorgeschlagen, das Infektionsgeschehen generell in dem Begriff der Gast-Wirt-Beziehung aufgehen zu lassen. Das ermöglichte, die mannigfaltigsten Situationen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, ohne die durch die beiden Extreme *different und indifferent* gebildeten Grenzen zu verwischen. Je nachdem sie auf ein größeres (Genus, Species, Gruppe, Typ) oder kleineres Kollektiv (Stamm, Linie, Einzelindividuum) bezogen werden, spreche ich von pathogen und apathogen bzw. empfänglich und resistent, bzw. virulent und avirulent und anfällig und nicht anfällig, Beziehungen, die auf Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1. Möglichkeiten der Gast-Wirt-Beziehungen.



Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei hier nur festgehalten, daß die für die größeren Kollektive gewählten Bezeichnungen für den von uns zu überblickenden Zeitraum unveränderlich sind und, soweit wir die Situation vom Gast aus betrachten, dessen natürliches und künstliches Infektionsspektrum umschreiben. Zwar dürfen wir heute als gesichert

annehmen, daß auch Virulenz und Avirulenz und ihre reziproken Wirtswerte genetisch determiniert sind; im Gegensatz zum Infektionsspektrum handelt es sich dabei aber um relativ labile, mehr oder weniger umweltsabhängige Eigenschaften. Soweit die Mikroorganismen in Frage stehen, hat man die die Schwankungen bedingenden Einflüsse weitgehend erkannt und durch Züchtung unter Standardbedingungen zum Teil auch mit Erfolg auszuschalten vermocht.

Die Beschaffung von homogenem Wirtsmaterial war aus naheliegenden Gründen nicht so leicht. In der menschlichen Pathologie haben die ein-

Versuch 1 vom 7. Februar 1951
Mäusestamm C3H - Tb-Stamm H 37 Rv

	Makroskopisch				Histologisch						
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Neben-nieren	Leber	
	Gewicht										
3. \bar{H}		0,92		0,1	0,2						
3. \bar{H}		0,96		0,28	0,3						
5. \bar{H}		0,9		0,4	0,26						
5. \bar{H}		0,96		0,58	0,36						
7. \bar{H}		1,24		0,26	0,26						
8. \bar{H}		0,68		0,32	0,32						
8. \bar{H}		0,95		0,5	0,5						
10. \bar{H}		0,72		0,72	0,5						
10. \bar{H}		0,66		0,66	0,5						
11. \bar{H}		1,14		0,64	0,36						
11. \bar{H}		1,04		0,46	0,4						
16. \bar{H}		0,54		0,36	0,46						
16. \bar{H}		0,58		0,37	0,36						

eiigen Zwillinge das Postulat erfüllt. Durch vergleichende Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingen ließ sich die Bedeutung von Erbmasse und Umwelt für Anfälligkeit, Organmanifestation und Ablauf einzelner Krankheiten ermitteln. Die Mikrobiologie hat sich dort, wo es um praktische Belange geht (Toxin und Antitoxintitration sowie Prüfung von Chemotherapeuticis) mit ihren 50er-Werten über die durch das ungleichwertige Material bedingten Schwankungen hinweggeholfen. Da

Versuch 1 vom 7. Februar 1951
(Fortsetzung)

	Makroskopisch				Histologisch						
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Neben-nieren	Leber	
	Gewicht										
24. II		0,86		0,6	0,32						
36. II		0,68		1,2	0,46						
36. III		0,94		0,48	0,32						
30. III		0,84		1,4	0,4						
31. III		0,9		0,66	0,36						
31. III		0,92		0,68	0,38						
5. IV		0,8		0,64	0,42						
5. IV		0,72		0,68	0,3						
5. IV		0,48		0,56	0,38						
5. IV		0,81		0,66	0,4						
9. IV		0,62		0,48	0,5						
9. IV		1,4		0,4	0,36						
15. IV		0,7		1,0	0,34						

● • Nekroseherde ⊙ ⊙ > fibrös umgewandelt ⊙ ⊙ > perifolliculäres Amyloid
 ⊙ ⊙ > perivasculäres Amyloid | | > Pulpaamyloid # diffuse Myocarditis























































































































































aber, wo Einsicht in das Wesen der die Schwankungen bedingenden Faktoren gewonnen werden soll, wo eine Analyse der Konstitution nach Erbmasse und Umwelt erwünscht ist oder wo z. B. Fragen des Bakterientropismus zur Diskussion stehen, kann nur ein Weg zum Ziel führen: Prüfung des homogenen Gastmaterials an einem nicht minder homogenen Wirtsmaterial.

Wie sich solche Versuche auszuwirken vermögen, haben *Hagendoorn-Labrand* und *Hagendoorn* 1920 wohl zum erstenmal ungewollt erfahren. Sie beabsichtigten, den Einfluß der Erbmasse auf das Gewicht zu untersuchen und verwendeten hiezu orientalische Tanzmäuse, die sich leicht mit Albinos kreuzen ließen. Als ihnen eine Anzahl Mäuse zur Verfügung stand, brach eine Staphylokokkenepidemie aus, der sämtliche Tanz-

Versuch 2 vom 4. Juli 1952
Mäusestamm C3H - Tb-Stamm H 37 Rv

	Makroskopisch				Histologisch					
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Nebennieren	Leber
	Gewicht									
♀ 1. $\sqrt{2}$										
♂ 1. $\sqrt{2}$										
♀ 3. $\sqrt{2}$										
♀ 5. $\sqrt{2}$										
♂ 11. $\sqrt{2}$										
♀ 13. $\sqrt{2}$										
♂ 14. $\sqrt{2}$										
♂ 15. $\sqrt{2}$										
♀ 16. $\sqrt{2}$										
♂ 17. $\sqrt{2}$										

Versuch 2 vom 4. Juli 1952
(Fortsetzung)

	Makroskopisch				Histologisch								
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Neben- nieren	Leber			
	Gewicht												
♂ 11. \bar{x}			1.02		0.5		0.47						
♀ 1. \bar{x}			0.9		0.51		0.31						
♀ 4. \bar{x}			0.56		0.26		0.34						
♀ 4. \bar{x}			1.08		0.47		0.5						
♀ 5. \bar{x}			0.82		0.18		0.18						
♂ 6. \bar{x}			0.9		0.2		0.34						
♀ 9. \bar{x}			1.18		0.37		0.4						
♀ 13. \bar{x}			0.9		0.3		0.32						
♀ 13. \bar{x}			0.94		0.34		0.4						
♀ 13. \bar{x}			0.64		0.18		0.31						
♀ 13. \bar{x}			0.56		0.42		0.36						
♀ 13. \bar{x}			0.93		0.3		0.37						
♀ 14. \bar{x}			0.68		0.16		0.18						
♂ 12. \bar{x}			1.16		0.48		0.44						
♀ 14. \bar{x}			0.9		0.31		0.36						

mäuse aber keine einzige weiße Maus erlagen. Von den F₁-Hybriden überlebten alle, von den F₂ 91 gegenüber 34 Toten. Von der Rückkreuzung F₁-Tanzmaus überlebten 25 auf 57, von der F₁-weiße Maus 50 und nur 1 starb.























Die Literatur über entsprechende Tierversuche mit Tuberkelbazillen an genetisch reinen Meerschweinchen, Kaninchen und in kleinerem Ausmaß auch an Mäusen habe ich in den früheren Mitteilungen diskutiert, so daß ich mich im folgenden unsern eigenen Versuchsergebnissen, denen durchwegs ca. 20 g schwere C3H-Mäuse und 10 Tage alte Dubos-Tween-Kulturen des H-37-Rv-Stammes zugrunde liegen, zuwenden kann:

Die Ergebnisse über den ersten, am 7. Februar 1951 eingeleiteten Versuch habe ich vor kurzem bekanntgegeben. Ihm lagen 26 mit je 0,5 Mill.

Versuch 3 vom 13. November 1952
Mäusestamm C3H - Tb-Stamm H 37 Rv

	Makroskopisch				Histologisch						
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Nebennieren	Leber	
	Gewicht										
♀ 6. XI		0.5									
♀ 8. XI		0.62									
♂ 8. XI		0.6									
♂ 10. XI		0.7									
♀ 10. XI		0.9									
♀ 11. XI		0.4									
♀ 13. XI											
13. XI											
♂ 15. XI		0.78									
♀ 17. XI		0.84									

	Makroskopisch				Histologisch					
	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Lungen	Herz	Milz	Nieren	Neben- nieren	Leber
	Gewicht									

♀ 19.33			1.2								
♀ 21.32			1.4								
♀ 11.31			1.38								
♀ 4.1			1.11								
♂ 1.1			1.08								
♂ 5.1			1.6								
♀ 5.1			1.48								
♂ 15.1			1.12								
♀ 16.1			1.36								
♀ 21.1			1.5								
♀ 26.1			1.1								
♂ 1.1			1.5								
♀ 3.1			1.58								
♀ 7.1			1.14								
♀ 7.1			1.44								
♀ 10.1			1.36								
♀ 10.1			0.84								

Keimen infizierte männliche Mäuse zugrunde. Die Läsionen bei den zwischen der 2. und 11. Woche gestorbenen Mäusen waren auffallend gleichartig. Sie bestanden, von Einzelheiten abgesehen, aus mehr oder weniger großen, scharf begrenzten Knoten in den Lungen und Knötchen im Myokard, denen bei der histologischen Untersuchung massenhaft tuberkelbazillen-haltige Nekroseherde entsprachen.

Am 4. Juli 1952 infizierten wir 25 männliche und weibliche Mäuse des gleichen Stammes mit ca. 2,5 Mill. H-37-Rv-Bazillen. Die Überlebensdauer dieser Tiere schwankte zwischen 4 und 20 Wochen. Die Lungenveränderungen der 9 erstverstorbenen Mäuse entsprachen vollkommen denen des ersten Versuches. Vom 10. Tier an aber wechselte das Bild mit Ausnahme der Tiere 11 und 12 grundsätzlich. Makroskopisch erschienen die Lungen als Ausdruck von Hyperämie und Atelektase chagriniert; Nekroseherde fehlten aber vollkommen. Dieser makroskopische Befund wurde durch die histologische Untersuchung bestätigt. Die entsprechenden Lungenschnitte zeigten durchwegs Zeichen maximaler Stauung, kleine peribronchiale und perivasculäre Lymphocytenmanschetten, gelegentlich kleine ödematöse Herde mit Leukocytentrümmern und sonst nichts. Bei der Zielfärbung aber finden sich in den Alveolen und Bronchien reaktionslos riesige Mengen von Tuberkelbazillen.

Die Unterschiede zwischen diesen beiden Versuchsreihen sind eklatant. Die fünfmal höhere Keimzahl steht nicht nur mit der verlängerten Absterbeordnung, sondern auch mit dem veränderten Bild in Widerspruch, und zwar um so mehr, als die histologische Untersuchung jeden Gedanken an einen Ausheilungsprozeß der in den erstverstorbenen Tieren vorhandenen Nekroseherde ausschloß. Da keine Anhaltspunkte für einen Geschlechtseinfluß oder Virulenzunterschiede vorlagen, dachten wir an Schwankungen der Anfälligkeit der Versuchstiere, sei es zufolge einer unbemerkten Fremdkreuzung, sei es zufolge einer neu eingetretenen Mutation, einem Geschehnis, mit dem gemäß einer kürzlich erfolgten Mitteilung von *Green* über Veränderungen in der Skelettbildung bei C3H-Mäusen gerechnet werden muß.

Eine Klärung der Situation war unter Umständen von einem weiteren Versuch zu erwarten. Wir infizierten deshalb am 13. November 1952 erneut 27 männliche und weibliche Mäuse derselben Zucht mit ca. 2 Mill. Keimen desselben Stammes.

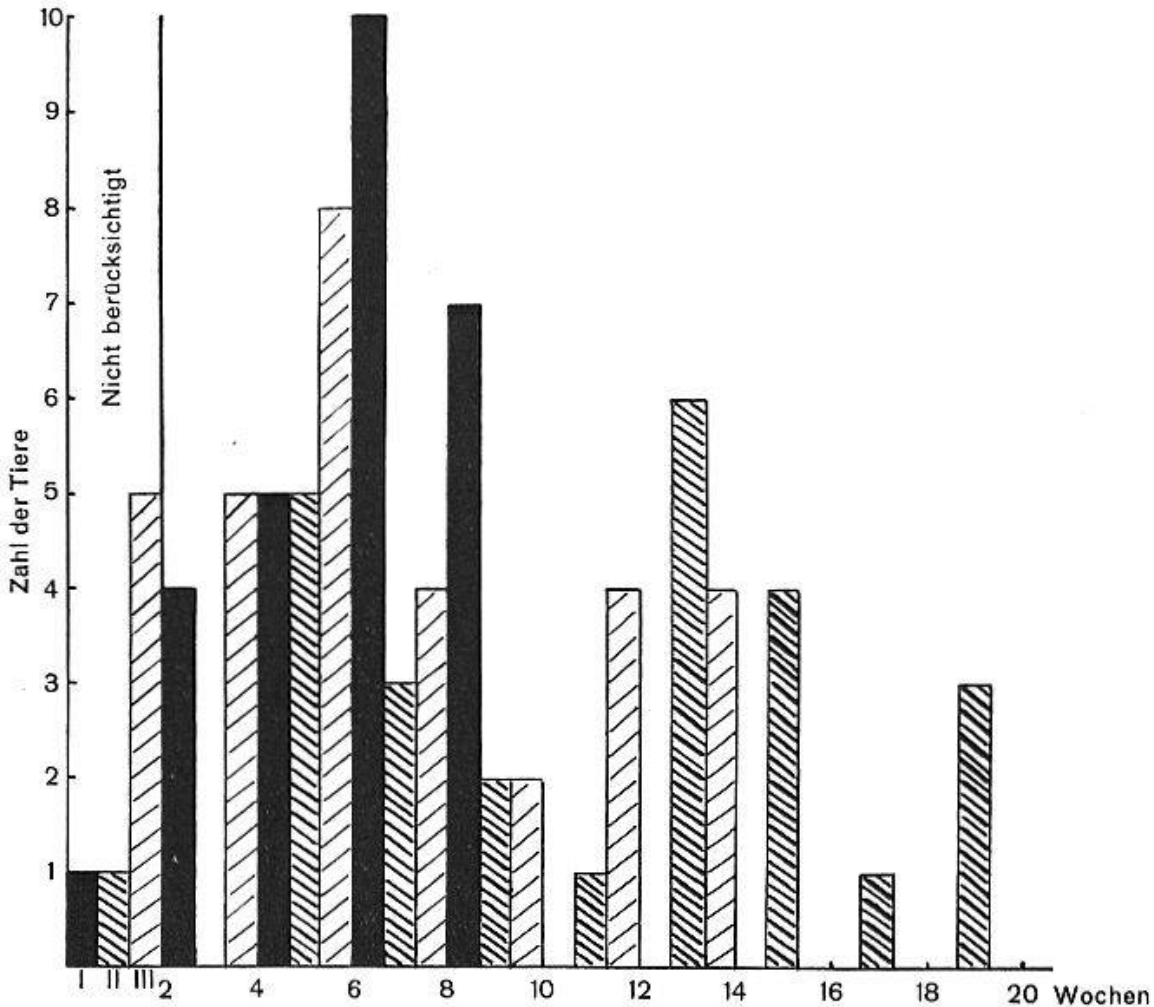
Jetzt gingen die Tiere trotz der etwas geringeren Keimzahl als im Versuch 2 zwischen der 2. und 13. Woche ein. Zwar fehlen auch in dieser Serie die makroskopischen Myokardläsionen (die histologischen Befunde stehen noch aus); die Lungenbefunde und die Häufigkeit der Milztumoren entsprechen aber wieder weitgehend den Ergebnissen des ersten

Versuches, d. h. es finden sich wiederum, und zwar fast durchgehend die großen und kleineren, scharf begrenzten, knotigen Nekroseherde.

Daraus darf wohl geschlossen werden, daß die Sonderstellung, die Versuch 2 vom 4. Juli 1952 einnimmt, weder durch die Keimzahl noch durch eine «Verunreinigung» des Mäusestammes, noch durch eine neu aufgetretene Mutation bedingt ist. Der einzig erkennbare Unterschied in diesen drei Versuchen beschränkt sich auf die Jahreszeit. Zwei homogenen Winterversuchen stehen die abweichenden Versuchsergebnisse eines Sommersversuchs gegenüber. Tab. 2 zeigt die Absterbeordnung für die drei Versuche, wobei die Tiere in Gruppen von je 14 Tagen zusammengefaßt sind. Die längere Überlebensdauer der Sommermäuse ist auffallend.

Tabelle 2. Absterbeordnung.

Versuch I	■	7. 2. 1951	26 Mäuse	0,5 Mill. Keime i.v.
Versuch II	▨	4. 7. 1952	24 Mäuse	2,5 Mill. Keime i.v.
Versuch III	▧	13. 11. 1952	27 Mäuse	2,0 Mill. Keime i.v.



Rechnerisch stellt sich die Situation folgendermaßen dar:

Streuung im Versuch 1: 13,1 Tage

Streuung im Versuch 2: 34,9 Tage

Streuung im Versuch 3: 23,4 Tage

Versuch 1: Mittelwert 45 Tage \pm 2,56 Streuung des Mittels

Versuch 2: Mittelwert 78 Tage \pm 6,99 Streuung des Mittels

Versuch 3: Mittelwert 51 Tage \pm 4,51 Streuung des Mittels

Differenz der Mittel von 1 und 2: 33 \pm 7,45 Tage, $t = 4,43$ ($n = 49$)

Differenz der Mittel von 3 und 2: 27 \pm 8,32 Tage, $t = 3,25$ ($n = 50$)

Diese beiden Unterschiede sind somit statistisch gesichert. (Die Werte von t zeigen, daß die Wahrscheinlichkeit von zufallsbedingten Unterschieden viel kleiner als 1% ist.)

Die Winterversuche 1 und 3 mit ihrer Differenz der Mittel von 6 \pm 5,18 Tage, $t = 1,16$ ($n = 51$) können, ungeachtet der verschiedenen für die Infektion verwendeten Keimzahlen als zwei Stichproben aus dem gleichen Kollektiv betrachtet werden.

Ob die im Sommersversuch zutage tretenden Unterschiede nun aber wirklich ausschließlich die Folge einer saisonbedingten verlängerten Streuung in der Absterbeordnung sind, möchte ich auf Grund dieses einen Versuchs nicht endgültig entscheiden.

Ich hoffe jedoch, Sie davon überzeugt zu haben, daß diese Versuche, selbst wenn sie zur Zeit mehr Fragen aufwerfen als Antworten geben, von einigem allgemeinem Interesse sind und an einem größeren Material verschiedener genetisch reiner Mäusezuchten und eventuell auch lyophilisierter Tuberkelbazillenstämme wiederholt werden müssen. Für die mir bereits bewilligten und noch benötigten Kredite für diese Versuche möchte ich Ihnen bei dieser Gelegenheit verbindlichst danken.

PS. Dem Histopathologischen Institut der Universität Zürich danke ich für die histologische Verarbeitung, Herrn Kollegen *Rüttner* für die Kontrolle der Schnitte und Herrn Kollegen *Lindenmann* für die Durchführung der Berechnungen.

Zusammenfassung

Am 7. Februar 1951, am 4. Juli 1952 und am 13. November 1952 wurden je 26, 25 und 27 C3H-Mäuse mit 0,5, 2,5 und 2 Mill. Tuberkelbazillen (H 37 Rv) i.v. infiziert und hinsichtlich Absterbeordnung, Organlokalisierung und -manifestation kontrolliert. Trotz genetisch reinem Mäusematerial, unter konstanten Bedingungen fortgezüchteten Mycobakterien und Verabreichung eines Standardfutters wichen die Ergebnisse des am 4. Juli 1952 eingeleiteten Versuches sehr beachtlich von denen des 1. und 3. Versuchs ab. Als verantwortlichen Faktor konnte nur die Jahreszeit ermittelt werden.

Résumé

26, 25 et 27 souris C3H ont été inoculées i.v., le 7 février 1951, le 4 juillet 1952 et le 13 novembre 1952, avec resp. 0,5, 2,5 et 2 millions de bacilles tuberculeux (H 37 Rv) et contrôlées au point de vue de la durée

de survie, de la localisation et des manifestations au niveau des organes. En dépit d'un lot de souris génétiquement pures, de la constance des conditions de culture des mycobactéries et de l'administration d'une nourriture standard, les résultats de la série inoculée le 4 juillet 1952 s'écartent de façon significative de ceux des 1re et 3e séries. Seules, des variations saisonnières pourraient être rendues responsables de cette différence.

Riassunto

Al 7 febbraio 1951, al 4 luglio 1952 e al 13 novembre 1952 tre serie di 26, 25 e 27 topi C3H ottennero rispettivamente 0.5, 2½ e 2 milioni di bac. tuberc. (H37Rv) per via endovena e furono controllati in riguardo alla cronologia del decesso, alla localizzazione e alla manifestazione delle lesioni tubercolari. Sebbene si trattasse di animali geneticamente puri, nutriti in modo uniforme e di micobatteri coltivati in condizioni costanti, i risultati dell'esperimento del 4 luglio 1952 furono molto diversi da quelli del primo e terzo esperimento. L'A. non individuò altri fattori responsabili se non la diversità stagionale al momento degli esperimenti.

Summary

In three experiments, started on February 7th 1951, July 4th 1952 and November 13th 1952, groups of 26, 25 and 27 C3H mice respectively were inoculated intravenously with 0.5, 2.5 and 2 million tubercle bacilli H37Rv. Survival times were recorded and the localization and manifestation of visceral tuberculosis were noted. The mice were genetically pure and were maintained on a standard diet; the conditions under which the mycobacterial strain was cultured were kept constant. Despite these precautions, the results of the second experiment of July 1952 differed considerably from those of the first and third experiment: this difference could only be ascribed to the influence of seasonal factors.

1. Doerr, R.: Arch. Virusforsch. 2, 88 (1941). - 2. Grumbach, A.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 12, 614 (1949); 15, 715 (1952). - 3. Hagedoorn-Labrand, A. D., und Hagedoorn, A. L.: Amer. Nat. 54, 368 (1920).

Diskussion:

W. Löffler (Zürich): Die schönen Untersuchungen von Herrn Grumbach werfen ein interessantes Licht auf die bekannte klinische Erfahrung der saisonmäßigen Bedingtheit im Ablauf der menschlichen Tuberkulose. Am auffallendsten tritt diese Erscheinung hervor in den akuten tuberkulösen Streuschüben, ist aber bekanntlich häufig auch im Verlauf der Schübe bei chronischer Tuberkulose erkennbar. Im allgemeinen begnügt man sich *klinisch* mit dem Begriff der *vegetativen Irritabilitätssteigerung* (Redecker) als komplexem Moment, das diese Schübe auslösen würde. Dabei ist es heute nicht möglich, die *exogenen* Faktoren, die hier wirksam sind, anzugeben und die in ähnlicher Weise irritabilitätssteigernd wirken, wie hormonale Momente, z. B. Pubertät, Ovulationszyklus, Gravidität, also endogene Aktivierungen des gesamten endokrinen Systems. Die Versuche sind überaus anregend, im komplexen klinischen Geschehen auch weiter nach solchen *exogenen* Einflüssen zu suchen und sie zu registrieren.