

# Estudos sobre a tuberculose

PELO

**Dr. A. Fontes,**

Assistente.

(Com a estampa 13)

# Studien ueber Tuberkulose

VON

**Dr. A. Fontes,**

Assistenten am Institute.

(Hierzu Tafel 13)

SUMARIO: Evolução atípica do tuberculo. — Verificações de ARLOING e THEVENOT. — Ausência de relação entre a estrutura da lesão e a origem do bacilo. — Elementos de ataque do bacilo de KOCH: ceras, gorduras, hidrocéluloze, albumozes, paranucleo-albuminas. — Pesquisa de fermentos proteolíticos, zimazes, oxidazes. — Autólise do bacilo. — Hidrólise das gorduras. — Elementos de defesa do organismo infetado. — Reações locais, reações gerais, fagocitose, destruição da célula fagocitária, tuberculo-cirase, fermentos proteolíticos. — Resistência das granulações do bacilo. — Reações de imunidade do organismo infetado por tuberculose. — Reações positivas ou de imunidade e reações negativas ou anafiláticas. — Princípios específicos existentes nas lesões tuberculosas. — Influência dos extratos ganglionares cazeozos na infecção tuberculosa da cobaia. — Id. id. dos extratos de lesões tuberculosas do pulmão de boi sobre a tuberculose pulmonar humana. — Discussão. — Reações determinadas pelo iodo sobre a infecção tuberculosa. — Conclusões.

Em trabalho anterior, publicado em 1910, tive oportunidade de referir que cobaias injetadas com emulsões de órgãos (pulmão e baço) de cobaias injetadas com

INHALTSÜBERSICHT: Atypische Entwicklung des Tuberkels. — Beobachtungen von ARLOING und THEVENOT. — Fehlen einer Beziehung zwischen der Struktur der Läsion und der Herkunft der Bazillen. — Zum Angriff dienende Bestandteile des KOCH'schen Bazillus: Wachs- und Fettsubstanzen, Hydrozellulose, Albumosen, Paranucleoalbumine. — Untersuchung auf proteolytische Fermente, Zymasen und Oxydasen. — Autolyse des Bazillus. — Hydrolyse der Fette. — Verteidigungsmittel des infizierten Organismus. — Lokalreaktionen, Allgemeinreaktionen, Phagocytose, Zerstörung der Phagocyten, Tuberculo-cirase, proteolytische Fermente. — Resistenz der Granula des Bazillus. — Immunitätsreaktion des mit Tuberkulose infizierten Organismus. — Positive oder Immunitätsreaktionen und negative oder anaphylaktische Reaktionen. — Spezifische Substanzen, die sich in tuberkulösen Läsionen finden. — Einfluss der verkästen Lymphdrüsen bei der tuberkulösen Infektion des Meerschweinchens und der Extrakte von tuberkulöser Rindslunge auf die menschliche Lungentuberkulose. — Discussion. — Reaktionen, welche durch Jod bei der tuberkulösen Infektion ausgelöst werden. — Schlussfolgerungen.

In einer 1910 veröffentlichten Arbeit fand ich Gelegenheit mitzuteilen, dass anscheinend ganz gesunde Meerschweinchen, trotzdem makroskopische Veränderungen

puz tuberculoso filtrado em vela de BERKEFELD (que não dera passagem á *Sarcina lutea*, *Vibrio cholera* e *Cholera gallinarum*) mostraram, ainda que em aparência de melhor saúde, apoz autopsia e sem lesão macroscópica aparente, bacilos nos pulmões que podiam ser revelados pelas reações da álcool-resistencia e da acido-resistencia.

Desta sorte pude mostrar a existencia de bacilos especificos sem que houvesse por parte do animal infetado a reação classica que se traduz pela constituição do tuberculo anatomico. Havia somente linfocitose. Reação analoga já fôra verificada por AUCLAIR e PARIS (1908) com a inoculação da bacilo-cazeina, obtida quimicamente, e por mim com a inoculação de puz cazeozo filtrado em vela Berkefeld. O animal experimentado (cobaia) mostrava nos ganglios e no baço granulações incluídas em células embrionarias. Observações da mesma natureza, onde, porém, as lesões se mostravam mais acentuadas, foram feitas por ARLOING e THEVENOT (1909) em organs (figado, baço, articulações) de coelhos injetados com culturas homojeneas de bacilos do tipo humano e tambem em 1910 por ARLOING e STAZZI em mamiferos, aves e animais de sangue frio.

Daí se conclue, que a bacilocazeina, as granulações (forma granular) e as culturas homojeneas produziram reações analogas em cobaias e coelhos. Estudo mais desenvolvido levou ARLOING a considerar diversos tipos de expressão anatomica da infeção tuberculosa todos el'es não apresentando a reação classica de formação de foliculos.

Por outro lado se vê que bacilos da mesma origem produzem varias modalidades de expressão anatomica da infeção

vermisst wurden, doch bei der Autopsie, in ihren Lungen Bazillen aufwiesen, welche in Folge ihrer Alkohol- und Säureresistenz leicht nachweisbar waren; diese Tiere waren mit Einspritzungen von Lungen- und Milzemulsionen von anderen Meerschweinchen infiziert worden, denen tuberkulöser Eiter eingespritzt wurde, nachdem er ein Berkefeldfilter passiert hatte, welches gelbe Sarcine, Choleravibrionen und Hühnercholera nicht passieren liess. Ich konnte so das Vorkommen von spezifischen Bazillen zeigen, während von Seite des Tieres die klassische Reaktion fehlte, welche sich durch die histologische Bildung des Tuberkels äussert, und nur Lymphozytose bestand.

Ein ähnliches Verhalten war schon 1908 von AUCLAIR und PARIS bei Einführung des chemisch erhaltenen Bazillenkaseins und von mir bei Einspritzung von, durch ein Berkefeldfilter geschicktem, käsigem Eiter festgestellt worden. Das Versuchstier, ein Meerschweinchen, zeigte in Lymphdrüsen und Milz in Embryonalzellen eingeschlossene Granula. Aehnliche Beobachtungen, bei welchen aber die Veränderungen mehr ausgesprochen waren, wurden 1909 von ARLOING und THEVENOT an Milz, Leber und Gelenken von Kaninchen gemacht, denen homogenisierte Kulturen vom menschlichen Typus eingespritzt worden waren und ebenfalls 1910 von ARLOING und STAZZI an Säugtieren, Vögeln und Kaltblütern.

Es folgt hieraus, dass das Bazillenkasein, die Granula der körnigen Form und die homogenen Kulturen bei Meerschweinchen und Kaninchen ähnliche Reaktionen veranlassen hatten. Ein eingehenderes Studium führte ARLOING dazu, den anatomischen Ausdruck der tuberkulösen Infektion, welcher nicht die klassische Reaktion mit Follikelbildung zeigte, einem verschiedenen Typus zuzurechnen.

Andererseits sieht man aber, dass Bazillen desselben Ursprungs differente Formen der anatomischen Reaktion auf die Infektion zeigen, wenn sie verschiedene

quando evoluindo em organismos diferentes, que constituem meios diversos em que evolve a infecção.

No entanto sabemos ainda que o *meio* pode-se referir não só a organismos de especies diferentes como a partes integrantes do mesmo organismo, a tecidos diversos. Ainda aí a infecção evolve de modo particular não só de acordo com o tecido como com a virulencia do germen; a infecção da pele é um magnifico exemplo que pode ser citado quando dá o tipo tuberculide ou o tipo lupus.

Se por um lado, porém, se reconhecem modificações na marcha da infecção, de acordo com a natureza do terreno em que ella evolve, por outro lado se vê que sempre a reação do tecido é identica na constituição da defeza que opõe ao elemento invazor.

Primeiramente o afluxo de celulas embrionarias, depois a construção da barreira que izolará a zona de infecção — o tuberculo. Nem sempre, porém, chega a termo a organização dessa defeza e isso é tanto devido aos diversos grãos de virulencia, como á constituição do terreno; é o que resulta das experiencias de ARLOING, em que esse autor reconhece as formas atipicas da infecção tuberculosa, obtida com as culturas homojeneas; é o que se deduz ainda das observações que apresentei em trabalho anterior (1910), feitas em cobaias inoculadas com puz filtrado em vela Berkefeld.

Por outro lado, ARLOING demonstra cabalmente a influencia do meio em relação á virulencia do germen, inoculando o virus aviario em mamiferos que clinicamente não se mostram infetados e que entretanto em exames microscopicos, praticados em córtes de suas vicerias, principalmente do

Organismen befallen, welche ebensoviele verschiedene Medien darstellen, in denen sich die Infektion entwickelt.

Uebrigens wissen wir, dass der Begriff *Medium* sich nicht nur auf Organismen verschiedener Arten, sondern auch auf integrierende Bestandteile desselben Individuums, auf verschiedene Gewebe, beziehen kann. Auch hier verläuft die Infektion auf eine besondere Weise, nicht nur je nach dem Gewebe, sondern auch je nach der Virulenz des Keimes; als schönstes Beispiel kann die Infektion der Haut dienen, wenn sie den Typus der Tuberculide oder des Lupus zeigt.

Wenn man aber einerseits die Infektion, je nach dem Terrain, in welchem sie sich entwickelt, verschieden verlaufen sieht, findet man andererseits immer eine Gewebereaktion des Organismus, welche seine Abwehr gegen das invadierende Element darstellt.

Zuerst bemerkt man ein Herbeiströmen der Embryonalzellen, dann die Bildung einer Schranke, welche den Infektionsherd abgrenzt, die Tuberkelbildung. Doch wird die Organisation dieser Abwehr nicht immer eine vollständige, was ebensowohl von dem schwankenden Virulenzgrade, als von der Natur des Terrains abhängt. Es geht dies einerseits aus den Untersuchungen von ARLOING hervor, bei welchen er die atypischen Formen der tuberkulösen Infektion erkannte, welche durch die homogenen Kulturen hervorgerufen werden, andererseits auch aus den Beobachtungen, welche ich in einer früheren Arbeit (1910) mitteilte und die an Meerschweinchen gemacht waren, denen käsiger Eiter injiziert wurde, welcher ein Berkefeldfilter passiert hatte.

Auf anderer Seite demonstrierte ARLOING in schlagender Weise den Einfluss des Mediums auf die Virulenz der Keime, indem er Säugetieren das Virus der Vogeltuberkulose einimpfte; diese zeigen keine klinische Zeichen der Infektion, obwohl ihre Eingeweide, besonders die Leber, auf Schnitten die

figado, mostram a infecção tuberculosa, traduzida pelo afluxo de células embrionárias, precursoras da formação do folículo. É fóra de dúvida que a defeza ao vírus se orienta por ações específicas, solicitadas pelos elementos específicos *deleterios* ou *favoraveis* ao organismo infetado e que são oriundos do vírus da tuberculose. As verificações que tem sido feitas quer em relação ao agente que produz a cazeificação — substancias graxas soluveis no eter, quer em relação ao agente esclerozante — AUCLAIR —, ou ao agente que produz a necrobiose — HAMMERSCHLAG —, explicam as modificações que os tuberculos apresentam no decurso de sua evolução.

Daí a verificação da natureza dos agentes que modificam o metabolismo da célula parasitada — porque nella o elemento de defeza se transforma em elemento parasitado, o vírus não sendo destruído; daí indagar se esse metabolismo era modificado por substancias elaboradas pelo vírus e se estas ajiam como fermentos. Impunha-se deste modo a pesquisa de enzimas, zimazés e oxidazes, fabricadas pelo vírus e que devem existir nos caldos de cultura. De ha muito mesmo se fala em fermentos que devem existir nas tuberculinas e que seriam destruídos pelo aquecimento, a que é sujeito o caldo de cultura para o preparo da tuberculina antiga. É geralmente uma das vantagens que se atribuem ao caldo filtrado (DENYS 1905) e a todas as tuberculinas preparadas sem ação do calor ou de reagentes energicos.

Nunca, entretanto, que eu saiba, foi cabalmente demonstrada a existencia dessas substancias nos caldos de cultura de tuberculose e as pesquisas que nesse sentido eu orientei foram inteiramente negativas em relação á existencia de fermentos pro-

tuberculose Infektion erkennen lassen, welche sich durch Ansammlungen von Embryonalzellen verrät, wie sie der Tuberkelbildung vorausgeht. Unzweifelhaft äussert sich die Abwehr gegen das Virus durch spezifische Reaktionen, welche durch Substanzen hervorgerufen werden, die in diesem Virus enthalten und dem tierischen Organismus bald *schädlich*, bald *nützlich* sind. Die bisher gemachten Erhebungen über das Agens, welches Verkäsung herbeiführt (ätherlösliche Fettsubstanzen), über das sklerosierende Agens (AUCLAIR) und über das Nekrobiose erzeugende Agens (HAMMERSCHLAG) erklären die Veränderungen, welche die Tuberkel im Verlaufe ihrer Entwicklung darbieten.

Es lag nahe, nach der Natur der Einflüsse zu forschen, welche den Stoffwechsel der Phagozyten verändern, indem sie dieselben aus einem Verteidigungsorgan zu einer Wirtszelle machen (denn das Virus wird in derselben nicht zerstört) und festzustellen, ob diese Veränderung durch von dem Virus gebildete Substanzen verursacht wurde und ob diese sich wie Fermente verhielten. Es drängte sich auf diese Weise auf, nach Enzymen, Zymasen und Oxydasen zu suchen, welche vom Virus gebildet würden und in der Kulturflüssigkeit vorhanden sein müssten. Schon seit langer Zeit spricht man von Fermenten, welche in Tuberkulinen existieren und die bei Herstellung des Alttuberkulines durch die Erhitzung der Kulturflüssigkeit zerstört werden sollten. Ja es wird gewöhnlich als einer der Vorteile der filtrierten Kulturbouillon (DENYS, 1905) und aller, ohne Anwendung von Hitze oder starkwirkenden Chemikalien hergestellten, Tuberkuline angesehen, dass eine solche Zerstörung nicht stattfindet.

Nun ist aber, meines Wissens, das Vorkommen solcher Substanzen in den Bouillonkulturen von Tuberkulose niemals klar erwiesen worden und meine, in diesem Sinne gemachten, Untersuchungen ergaben vollständig negative Resultate in Betreff des Vorkommens von proteolytischen Fermenten, Zymasen und Oxy-

teolíticos, zimazes e oxidazes. Uzando a tecnica de MALFITANO (1900) e experimentando a tuberculina filtrada em porcelana (tipo humano) e a tuberculina antiga (tipo bovino) não obtive dijestão de gelatina, de soro coagulado, inversão de assucar, nem reação de oxidazes pela tintura de guaiaco em presença de agua oxijenada.

Quando se examinam culturas de tuberculoze em caldo, nota-se que o envelhecimento torna muito mais abundantes as granulações izoladas que nas culturas recentes; ora essa observação vem corroborar a idea de auzencia nessas culturas de fermentos proteínicos, porque, se existissem nellas, as granulações seriam dijeridas. Outra prova da auzencia de fermentos e da existencia de venenos que ajem por ação topica direta, á maneira dos corrosivos ou causticos, rezulta das inoculações feitas com culturas de tuberculoze esterilizadas pelo calor. Esta *necrotuberculoze* nos dá a evolução tipica do tuberculo, sem que a idea da vida do virus possa ser invocada, sem que seu metabolismo possa intervir nas reações do ataque ao organismo invadido. As reações só se dão pois em virtude de substancias preformadas pelo virus e que não são destruidas, nem pelo calor, nem por agentes químicos excessivamente enerjicos, tais como soda caustica (substancia izolada por HAMMERSCHLAG) ou acido acetico glacial (bacilo-caseina de AUCLAIR e PARIS). A auzencia de venenos volateis ficou demonstrada pelas experiencias de VASILESCU (1904), inoculando em cobaias o produto da distilação de culturas em caldo da tuberculoze virulenta. Os corpos de natureza graxa extraídos do bacilo, quando injetados sob a pele, determinam reação local caseificante e não são reabsorvidos,

dasen. Ich experimentierte. nach der Technik von MALFITANO (1909), mit durch Porzellankerzen filtriertem Tuberkulin des Typus humanus und altem Tuberkulin des Typus bovinus und fand weder Peptonisierung von Gelatine oder geronnenem Serum, noch Inversion von Zucker, noch Oxydasereaktion durch Anwendung von Guayaktinktur in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd.

Untersucht man Bouillonkulturen von Tuberkulose, so sieht man, beim Altern derselben, die isolierten Granula viel häufiger werden, als sie in frischen vorkommen; auch diese Beobachtung bestätigt die Annahme, dass in diesen Kulturen die proteolytischen Fermente fehlen, weil sonst die Granula derselben verdaut werden müssten. Ein anderer Beweis für das Fehlen von Fermenten und das Vorkommen von Toxinen, die, wie korrosive und kaustische Substanzen, eine direkte topische Wirkung haben, resultiert aus der Einverleibung von Tuberkulosekulturen, welche durch Hitze sterilisiert wurden. Diese *Necrotuberkulose* zeigt uns die typische Tuberkelentwicklung, ohne dass der Begriff des Virus dabei geltend gemacht werden und ohne dass sein Stoffwechsel die Reaktionen des Angriffs auf den befallenen Organismus beeinflussen könnte. Diese Reaktionen erfolgen also bloss in Folge von Substanzen, welche von dem Virus präformiert wurden und sowohl der Hitze, als auch sehr energischen chemischen Agentien, widerstehen, wie dem Aetznatron bei der von HAMMERSCHLAG isolierten Substanz und dem Eisessig beim Bazillokasein von AUCLAIR und PARIS. Die Abwesenheit flüchtiger Giftstoffe wurde 1904 durch VASILESCU dargetan, indem er Meerschweinchen das Destillationsprodukt von Bouillonkulturen virulenter Tuberkulose einspritzte. Werden die fettartigen Körper aus den Bazillen extrahiert und subkutan injiziert, so führen sie eine örtliche Verkäsung herbei und werden nicht absorbiert, so dass wir zu der Annahme gedrängt werden, dass bei dieser parasitären Erkrankung die örtliche

de sorte que tudo nos leva a crer que a reação *in loco* na paraziotoze, que é a tuberculose, seja de fato devida a venenos de ação local, que ajem por contato direto sem intervenção de ação diastazica que possa ser traduzida pela proteolize ou pela oxidação (ausencia nas culturas em evolução de fermentos proteolíticos, zimazes ou oxidazes).

No entanto outros produtos do virus ajem sobre o organismo atacado; as albumozes e globulinas toxicas e além destes, as substancias que nas culturas de tuberculose conferem á tuberculina a toxidez especifica que a caracteriza, quando obtidos por processos adequados e inoculados no organismo são, mostram reações gerais que se traduzem por elevação de temperatura e emagrecimento, constituindo desta sorte prova de existencia de substancias no virus da tuberculose que ajem independentemente dos venenos de ação local e que se manifestam por ação geral, que desta sorte profundamente altera o metabolismo do organismo parazitado.

Assim, na infeção tuberculosa as forças de defesa do organismo atacado tem que se orientar não só em relação aos venenos de ação geral, como aos venenos de ação local. As reações de imunidade se devem passar não só na massa liquida circulante, como também *in situ*, na zona de infeção.

A neoplazia constituida, que como processo inflamatorio cronico tem sua evolução classica, altera ainda a estrutura anatomica do organ parazitado e desta sorte modifica as condições de quimismo do organ fazendo intervir como causas deleterias as alterações oriundas de uma função imperfeita, e cada vez mais agravadas pela formação de novos focos de infeção.

Como processo inflamatorio cronico a infeção tuberculosa evolve: a) para a resolução; b) para o endurecimento. A resolução se dá pela supuração do foco inflamatorio que na tuberculose apresenta uma

Reaktion tatsächlich auf die lokale Wirkung von Giftstoffen zurückzuführen ist; dieselbe findet durch direkten Kontakt statt, ohne Vermittlung einer diastatischen Wirkung, welche sich durch Proteolyse oder Oxydation äussern könnte (Abwesenheit von proteolytischen Fermenten, Zymasen und Oxydasen in den, in Entwicklung begriffenen, Kulturen).

Der befallene Organismus steht aber auch unter dem Einflusse anderer Produkte des Virus, wie der toxischen Albumosen und Globuline, und ausserdem der Substanzen, welche dem Tuberkulin seine spezifische und charakteristische Giftigkeit verleihen und, durch geeignete Verfahren gewonnen und dem gesunden Organismus einverleibt, Temperatursteigerung und Abmagerung hervorrufen. Sie dienen so als Beweis dafür, dass im Tuberkulosevirus Substanzen vorkommen, die, unabhängig von den Giftstoffen mit lokaler Aktion, eine Allgemeinwirkung zeigen, indem sie tiefgehende Veränderungen im Stoffwechsel des infizierten Organismus hervorrufen.

Demzufolge müssen bei der tuberkulösen Infektion die Verteidigungskräfte des Organismus sich nicht nur gegen Gifte mit Allgemeinwirkung, sondern auch gegen solche mit lokaler Aktion richten. Die Immunitätsreaktionen müssen nicht nur in der Blutmasse des Kreislaufes, sondern auch *in situ*, am Infektionsherde vor sich gehen. Die entstandene Neubildung, welche als chronischer Entzündungsprozess ihren klassischen Verlauf nimmt, verändert überdies die anatomische Struktur des befallenen Organes und damit auch seinen Chemismus, indem die, durch eine unvollkommene Funktion bewirkten, Störungen, welche durch die Bildung neuer Infektionsherde beständig zunehmen, als schädigende Ursachen zur Geltung kommen.

Als chronischer Entzündungsprozess führt die tuberkulöse Infektion a) zur Resolution, b) zur Induration. Die Resolution erfolgt durch Vereiterung des Infektionsherdes, welche bei der Tuberkulose eine besondere Form zeigt, die Verkäsung;

modalidade especial, a caseificação, e isto em virtude da natureza química das substâncias fabricadas pelo bacilo (ceras e gorduras) e pela ausência de fermentos específicos proteolíticos no organismo reagente.

A célula fagocitária, transformada em célula gigante, hospeda o elemento invasor que nelle se desenvolve. As células embrionárias por sua vez são elementos de defesa, preparam o fermento lipolítico que, porém, só é libertado após a necrobiose desses elementos, com a formação do pus caseoso. As ceras e gorduras existentes nos bacilos são hidrolizadas e entretanto o elemento invasor continua vivo, *a forma granular se conserva infetante*.

A reabsorção de substâncias tóxicas que se passa *in loco* determina, por outro lado, as reações de anafilaxia que nada mais são que reações de imunidade negativa, e que explicadas por qualquer das teorias existentes (RICHEL, WOLFF-EISNER, VON PIRQUET, KOCH, WASSERMANN) são não somente inúteis, como prejudiciais. As congestões intensas que se passam para os focos da tuberculose, as fortes elevações de temperatura são a expressão fisiológica de anafilaxia na tuberculose.

São os venenos anafilatizantes os que agravam o prognóstico na tuberculose.

A ulceração do tubérculo caseificado, a eliminação do pus, a reabsorção pelos vasos ou por células migradoras dos detritos celulares constituintes desse pus e *que levam consigo o elemento infetante, a forma granular do vírus*, dão como resultado a localização de múltiplos focos antes não existentes. A generalização do processo tuberculoso a um ou mais órgãos, em virtude da abertura cirúrgica ou acidental de um foco de tuberculose fechada, é desse fato um exemplo frizante. São pois os venenos anafilatizantes os que agravam a infecção tuberculosa: ora esses venenos são função da virulência do parasito. A demonstração disso é fácil, quando se verifica que as re-

sie ist eine Folge der chemischen Natur der von den Bazillen produzierten Substanzen (wachs- und fettartige Substanzen) und der Abwesenheit spezifischer proteolytischer Fermente im reagierenden Organismus. Die Phagozyten umschliessen, zu Riesenzellen umgewandelt, die invadierenden Elemente, die sich in ihrem Innern weiter entwickeln. Die Embryonalzellen, die ebenfalls zur Verteidigung dienen, erzeugen das lipolytische Ferment, dass erst nach der Nekrobiose derselben durch die Bildung des käsigen Eiters in Freiheit gesetzt wird. Die in den Bazillen enthaltenen Wachs- und Fettstoffe werden hydrolysiert, während das infektiöse Element lebensfähig bleibt und in der granulären Form seine Infektionskraft behält.

Die Absorption der toxischen Substanzen, welche *in loco* vor sich geht, löst andererseits die Anaphylaxiereaktionen aus, die, nach welcher der bestehenden Theorien (RICHEL, WOLFF-EISNER, VON PIRQUET, KOCH, WASSERMANN) man sie auch erklären möge, nicht nur nutzlos, sondern direkt schädlich wirken. Die intensiven Kongestionen an den tuberkulösen Herden und die starken Temperatursteigerungen sind der physiologische Ausdruck der Anaphylaxie bei der Tuberculose.

Diese Anaphylaxie bewirkenden Gifte sind es, welche die Prognose bei der Tuberculose verschlimmern.

Die Ulzeration des verkästen Tuberkels, die Entleerung des Eiters und die Aufnahme des in demselben suspendierten Zelldetritus, welcher das infektiöse Element, die granuläre Form des Virus, mit sich führt, durch Gefässe oder Wanderzellen führen zur Bildung zahlreicher neuer Herde. Die Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses auf ein oder mehrere Organe nach zufälliger oder operativer Oeffnung eines geschlossenen Tuberkelherdes bietet ein deutliches Beispiel dieses Prozesses. Wie gesagt, sind es die Anaphylaxie bewirkenden Gifte, welche die tuberkulöse Infektion verschlimmern

ações tuberculínicas nos indivíduos tuberculozos, enquanto o organismo pode reagir ás solicitações biológicas, são directamente proporcionais á virulencia das culturas produtoras da tuberculina experimentada — (Para-tuberculinas IRIMESCU 1905, tuberculinas aviária, humana e bovina).

Si, acaso, a reacção de defeza mostra-se enerjica apoz a linfolize, saponificando a camada ciro-gorduroza que envolve o elemento infetante, essa mesma reacção mostra-se impotente porque as granulações postas em liberdade permanecem vivas em virtude da carencia de fermentos proteí-nolíticos que possam destruí-los. A despeito das verificações de OPIE e BACKER (1909) que encontraram no exsudato pleural do cão fermentos dessa natureza, a verificação da maioria de indivíduos que tem pesquisado esses fermentos, entre outros FIES-SINGER & PIERRE MARIE (1910) conduz á conclusão de que os linfocitos não os produzem.

O mesmo verifiquei no puz dos abscessos frios, de acordo com a tecnica uzada por FIESSINGER. Não consegui demonstrar a existencia de fermentos peptonizantes ou proteí-nolíticos no puz de natureza tuberculosa. No lupus esse fermento tambem não existe. Por isso a forma granular é sempre revelavel nas lezões lupicas, mesmo na auzencia de germens acido-rezistentes (KRUEGER 1910, BOAS e DITLEVSEN 1910).

Vem de molde referir um cazo de tuberculoze ossea, com lezões cutaneas de tal modo acentuadas que o unico tratamento indicado era a amputação do membro. Não havia diagnóstico formado, embora se prezumissem tratar-se de qualquer micoze.

Auzencia completa de bastonetes acido-rezistentes; a *forma granular* abundante fez com que eu firmasse diagnóstico de tuberculoze.

Para verificação foram inoculados animais que mostraram bacilos acido-rezisten-

und diese Gifte sind selbst eine Funktion der Virulenz des Parasiten. Es lässt sich dies leicht beweisen, indem man konstatiert, dass die durch Tuberkuline bei Tuberkulösen hervorgerufenen Reaktionen der Virulenz der Ausgangskulturen direkt proportional sind, so lange der Organismus auf biologische Reize reagiert (Paratuberkulin (IRIMESCU (1905), Tuberkuline aviärer, humaner und boviner Herkunft).

Wenn sich auch gelegentlich nach der Lympholyse eine energische Abwehrreaktion äussert, welche zur Verseifung der Fett- und Wachssubstanzen des Infektionserregers führt, so zeigt sich doch auch diese ohnmächtig, indem die in Freiheit gesetzte Granula, in Ermanglung proteolytischer Fermente, welche sie zerstören könnten, am Leben bleiben. Obwohl OPIE und BARKER (1909) im Pleuraexsudat von Hunden solche Fermente konstatierten, kamen doch die meisten, welche nach solchen suchten, wie FIES-SINGER und PIERRE MARIE (1910), zu dem Schlusse, dass die Lymphozyten keine solchen produzieren. Dasselbe stellte ich, die Technik von FIESSINGER befolgend, bei kalten Abzessen fest; ich konnte im tuberkulösen Eiter keine peptonisierenden oder proteolytischen Fermente nachweisen. Auch bei Lupus findet man kein solches Ferment; selbst beim Fehlen säurebeständiger Bazillen lässt sich deshalb in seinen Lokalisationen das spezifische Virus nachweisen. (KRUEGER 1910, BOAS und DITLEVSEN 1910).

Ich möchte hier einen Fall von tuberkulöser Affection des Vorderarms und der Hand erwähnen, bei dem Haut- und Knochenveränderungen so ausgedehnt waren, dass die Amputation als allein indizierte Behandlung erschien. Obwohl man annahm, dass es sich um eine Mykose handle, war doch keine sichere Diagnose gestellt. Bei der Untersuchung fehlten säurebeständige Stäbchen vollständig, aber die reichlich vorhandene granuläre Form erlaubte mir, die Diagnose auf Tuberkulose zu stellen.

Zur Kontrolle wurden Tiere geimpft,



tes nos ganglios correspondentes ao ponto de inoculação e dos quais foram isolados culturas típicas de tuberculose do tipo humano.

O que atraz expuzemos mostra a grande rezistencia da granulação, verdadeiro virus que deve ser responsabilizado pela infeção tuberculoza.

O estudo da evolução do tuberculo faz acreditar que em sua vizinhança ou no seu interior se passam reações de defeza contra o parasito invazor.

Por outro lado, eu havia verificado a existencia de um fermento lipolitico nos ganglios cazeificados, e, como geralmente se atribuia a falta de sucesso nos processos terapeuticos contra a tuberculose á impotencia dos agentes medicamentozos, em virtude da camada gorduroza que revestia o parasito, era lojico prezumir a conquista de um passo, quando se possuísse o agente capaz de dissolver ou mais propriamente de saponificar os corpos cereos e graxos e desta sorte pôr a descoberto o bacilo que facilmente seria atacado. Quando estudei *in vitro* a ação dos extratos de ganglios cazeificados, fui levado a pensar que se dava bacteriolize do bacilo da tuberculose, e isso porque não podia mais verificar a forma classica do bacilo, apoz a ação do extrato sobre a emulsão. Verdade é que reconhecia nas preparações a existencia de conglomeratos de granulações que presumia serem depozitos de materia córante, impurezas do cristalvioleta que empregava para a coloração das granulações. Só mais tarde, apoz repetidos exames, pude me convencer de que essas granulações representavam em realidade a forma granular do virus, que tinha sido posta em evidencia pela ação lipolitica da tuberculo-ciraze.

Traduzia, pois, a permanencia dessas granulações a auzencia nos extratos ganglionares de substancias capaz de destruil-as por ação fermentativa direta (fermento proteinolitico) ou por ação intermediaria

welche in den—der Impfstelle entsprechenden — Drüsen säureresistente Bazillen zeigten und Tuberkulosekulturen des *typus humanus* lieferten.

Das oben auseinandergesetzte zeigt die grosse Resistenz der Granula, des wirklichen Virus, welches für die tuberkulöse Infektion verantwortlich gemacht werden muss.

Das Studium der Entwicklung des Tuberkels führte mich zu dem Schlusse, dass im Innern oder in der Umgebung desselben Reaktionen stattfinden, welche der Abwehr gegen den eindringenden Parasiten dienen. Andererseits hatte ich in den verkästen Lymphdrüsen ein fettlösendes Ferment konstatiert und, da man allgemein die Erfolglosigkeit der Tuberkulose-therapie der Impermeabilität der Fettsubstanzen des Erregers zuschreibt, war es natürlich nach einem Agens zu suchen, welches diese Fett- und Wachskörper auflösen oder verseifen und auf diese Weise den Bazillus zugänglicher machen könnte. Während ich die Wirkung des Extraktes verkäster Lymphdrüsen *in vitro* studierte, glaube ich zuerst, dass der Tuberkelbazillus aufgelöst würde, weil ich die Stäbchenform nach der Einwirkung des Extraktes auf die Emulsion nicht mehr auffinden konnte. Allerdings erkannte ich in den Präparaten das Vorkommen von Körnchenkonglomeraten, welche ich für Präzipitate oder Verunreinigungen des bei der Färbung angewendeten Krystallviolett hielt; aber erst nach wiederholten Untersuchungen überzeugte ich mich, dass diese Granula in der Tat die granulöse Form des Virus darstellten, welche durch die fettlösende Wirkung der Tuberculocirase zu deutlicher Wahrnehmung gebracht wurde.

Die Permanenz dieser Granula zeigte so in den Lymphdrüsenextrakten das Fehlen einer Substanz, welche dieselbe hätte zerstören können, sei es direkt (proteinolytisches Ferment) oder indirekt, indem das Drüsenextrakt dem Alexin eines neuen Meerschweinchen als Sensibilisator diente (FONTES, 1909).

(extrato ganglionar — servindo de sensibilizador á alexina de soro de cobaia nova). (Fontes 1909).

Por outro lado a observação que a infecção tuberculosa dos ganglios é sempre menos grave do que a infecção dos organs internos, e a possibilidade de transformar *in vitro* o virus acido-rezistente em forma granular, fazia pensar ser possível colher alguma vantagem no tratamento por meio dos extratos de ganglios cazeificados. Datam de trez anos as minhas primeiras verificações :

#### Experimentação em cobaias :

Experimentei em 160 cobaias em series de 20 cobaias, das quais 10 eram reservadas para testemunhas de cada serie. As cobaias foram inoculadas com meio centigrama de bacilos de tuberculose, izolados no Instituto, do baço dum cadaver (cazo de tuberculose miliar aguda), amostra que constitue a cultura T.M.3 da coleção do Instituto. As inoculações foram todas feitas sob a pele do abdome. O tratamento foi iniciado, em 3 series, doze dias apoz a infecção ; nas series restantes no dia immediato á infecção.

O extrato ganglionar era obtido de ganglios cazeificados de boi, triturados e postos a macerar por 2 ou 3 dias em agua fiziojica fenicada a 0,5 % e glicerizada a 20 %, na relação duma parte de ganglio para 5 partes em pezo de veiculo. Reduzido ao decimo do volume em thermostat a 38° era então centrifugado.

O extrato foi empregado em dózes que variavam de 0,1 a 1 cc. do extrato concentrado. Nos animais tratados 12 dias apoz a infecção pudemos verificar que a inoculação de extrato acelerava o processo de cazeificação dos ganglios e de cicatrização dos cancos. Os ganglios inteiramente fundidos em puz constituíam pequenos focos que se rompiam espontaneamente e cicatrizavam apoz um prazo, mais ou menos curto,

Hingegen wies die Beobachtung, dass die Tuberkulose der Lymphdrüsen immer leichter ist, als diejenige der innern Organe, und die Möglichkeit das säurebeständige Virus *in vivo* in die granuläre Form überzuführen, darauf hin, dass eine Behandlung mittelst der Extrakte von verkästen Lymphdrüsen vorteilhaft sein könnte. Ich gebe im Folgenden das Resultat meiner diesbezüglichen Versuche, von denen die ersten schon drei Jahre zurückdatieren.

#### Experimente an Meerschweinchen.

Ich experimentierte an 160 Meerschweinchen in Serien von je 20, von denen 10 als Zeugen dienten. Sie wurden mit je einem halben Zentigramm von einer im Institute aus menschlicher Milz isolierten Kultur geimpft (Fall von akuter Miliartuberkulose, Stamm T.M.3 der Institutsammlung). Die Einspritzungen wurden alle unter die Bauchhaut gemacht. Bei drei der Serien wurde die Behandlung 12 Tage nach der Infektion begonnen, bei den übrigen unmittelbar darauf.

Das Extrakt wurde aus verkästen Rinderlymphdrüsen gewonnen, welche zerrieben und 2—3 Tage in physiologischer Lösung mazeriert wurden, im Verhältnis von 1:5 und unter Zusatz von  $\frac{1}{2}$  % Phenol und 20 % Glycerin. Es wurde im Thermostat bei 38° auf ein Zehntel des Volumens eingengt und hierauf zentrifugiert. Zur Anwendung kam das konzentrierte Extrakt in Dosen, welche zwischen 0,1 und 1,0 cc. variierten.

Bei den Tieren, welche 12 Tage nach der Infektion in Behandlung kamen, konnte ich feststellen, dass die Einverleibung des Drüsenextraktes die Verkäsung der Lymphdrüsen und die Vernarbung der schankrösen Geschwüre beschleunigte. Wenn erstere ganz vereitert waren, so bildeten sie kleine Abszesse, die spontan aufbrachen und, nach einer, bei jedem Tiere verschiedenen, kürzeren oder längeren Zeit, ohne jede Fistelbildung vernarbten.

Bei drei Tieren traten generalisierte Tuberkulide auf. Die Tiere starben nach denselben Zeiträumen, wie die

porém variavel para cada animal, sem haver nunca formação de fistula.

Em trez animais apareceram tuberculides generalizadas. Os animais morriam em prazos iguais aos das testemunhas e a autopsia delles mostrava lezões menos extensas. Havia, entretanto, na maioria das vezes tuberculose generalizada. Quanto á marcha da temperatura e do pezo não havia diferença apreciavel entre os animais tratados e os animais testemunhas.

Constatava-se por outro lado, que na marcha da infeção, que fôra feita sob a pele, havia influencia evidente determinada pela barreira ganglionar; em outras palavras: *quanto maior era a reação do ganglio colocado entre o ponto de infeção e a vicera, tanto menor era a infeção dessa vicera.*

A reação do ganglio traduzia-se sempre pelo aumento de volume e pelo encistamento fibroso, permanecendo o ganglio no interior de espessa capsula inteiramente fundido em puz. Nos ganglios subcutaneos dava-se a ruptura espontanea e, apoz a eliminação do puz, a cicatrização se operava facilmente; nos ganglios profundos nunca houve ruptura permanecendo elles como volumozos cistos. A forma granular no puz era constante, assim como a auzencia de bacilos com as reações classicas (acido ou alcool-rezistencia).

Nos animais tratados 24 horas apoz a infeção, a duração de vida foi muito mais longa que nos animais testemunhas; um delles sobreviveu 1 ano e 7 mezes e, apoz a morte que se deu por pleuriz tuberculoso e pericardite com abundantes derrames, verificou-se a pequena extensão da infeção que havia poupado de um modo relativo as viceras.

Nesses animais as lezões em geral eram menos acentuadas que as dos animais, tratados apoz 12 dias de infeção. A fagocitose, muito mais intensa nos animais tratados que nos animais testemunhas, deixava

Zeugen, zeigten jedoch bei der Autopsie weniger ausgedehnte Läsionen. Immerhin fand sich in der Mehrzahl der Fälle allgemeine Tuberkulose. Im Gange der Temperatur und der Gewichtszahlen war zwischen den behandelten Tieren und den Zeugen kein deutlicher Unterschied vorhanden.

Auf anderer Seite konstatierte ich, dass im Verlaufe der subkutanen Infektion der Einfluss der, durch die Lymphdrüsen gebildeten, Schranke sehr deutlich war; mit anderen Worten: *je stärker die Reaktion der zwischen Infektionsherde und Organ eingeschalteten Drüsen war, um so geringer war die Infektion dieses Organes.*

Die Reaktion der Drüse kennzeichnete sich immer durch Schwellung und durch eine fibröse Inzystierung, indem die völlig vereiterte Drüse im Innern einer dicken Kapsel eingeschlossen blieb. Bei den subkutanen Drüsen erfolgte spontaner Aufbruch und nach Ausfluss des Eiters erfolgte die Vernarbung leicht; bei den tief gelegenen Drüsen kam es niemals zur Ruptur und sie verharrten in der Form ziemlich grosser Zysten. Im Eiter fand sich konstant die granuläre Form bei Fehlen von Bazillen mit der klassischen Färbungsreaktion (Säure- und Alkoholresistenz).

Bei den Tieren, welche 24 Stunden nach der Infektion behandelt wurden, war die Lebensdauer eine viel längere, als bei den Zeugen; eines derselben lebte noch ein Jahr und sieben Monate und nach dem Tode, der durch tuberkulöse Pleuritis und Perikarditis mit reichlicher Exsudation erfolgte, konstatierte man eine geringe Ausdehnung der Infektion, welche die viscera verhältnismässig wenig befallen hatte.

Bei denselben Tieren waren die Läsionen in der Regel weniger ausgesprochen, als bei solchen, welche erst 12 Tage nach der Infektion behandelt wurden. Die Phagozytose war bei den behandelten Tieren viel intensiver, als bei den Zeugen; man sah in den mikroskopischen Präparaten zahlreiche Bazillen im Innern von Leukozyten, die sich immer

ver nas preparações microscópicas abundantes bacilos, englobados pelos leucocitos que cada vez se apresentavam mais alterados; os bacilos incluídos pouco a pouco apresentavam suas reações corantes clássicas alteradas, até perderem de todo a acido-resistencia. As granulações ficavam incluídas no interior dos leucocitos até que estes, arrebatando, punham-nas em liberdade.

*Acompanhava-se assim a ação da tuberculocirase sobre o bacilo e constatava-se a permanência da granulação no puz, a qual não era destruída.*

Confirmava-se *in vivo*, o que observara *in vitro* com a ação de extratos ganglionares caseificados sobre emulsão de bacilos.

As víceras (fígado) e ganglios por cortes mostravam, como se verá nas gravuras 1 e 2, est 13, intensa reação fibrosa. As zonas de necrose eram invadidas por tecido cicatricial de nova formação.

Sobre a temperatura das cobaias não era constante a ação do extrato ganglionar; ás vezes apoz a inoculação havia aumento de temperatura, outras vezes ella não oscilava notavelmente ou baixava poucos decimos de gráo. Se em alguns animais as médias mensais de temperatura conservavam-se normais, o fato também se observava em animais testemunhas. O mesmo succedeu em relação ao pezo.

A experimentação nos animais havia mostrado influencia maior do extrato ganglionar sobre o sistema linfático que sobre as víceras. Indicava-nos isso ser possível, tratar-se, na defeza contra a infeção tuberculosa, de elementos fabricados *in situ* e que só *in situ* exercessem sua ação protetora, em outras palavras: seria possível que houvesse na tuberculose um esboço de imunidade local, imunidade de tecido.

Parti pois, para a experimentação no homem com tuberculose pulmonar, de material colhido em pulmões tuberculosos de bois, aproveitando delles os tuberculos caseificados e preparando o extrato desses tuberculos, sob a mesma tecnica indicada para os extratos ganglionares. O extrato foi

mehr verändert zeigten; die eingeschlossenen Bazillen verloren nach und nach die klassische Färbungsreaktion und Säure-resistenz vollständig. Die Granula blieben im Innern der Leukozyten, bis sie, durch deren Platzen, in Freiheit gesetzt wurden.

*Man konnte so die Wirkung der Tuberculocirase auf den Bazillus verfolgen und feststellen, dass die Granula nicht zerstört wurden, sondern im Eiter erhalten blieben.* Es bestätigte sich *in vivo*, was man *in vitro* bei der Einwirkung des Extraktes verkäster Lymphdrüsen auf Bazillenemulsionen konstatiert hatte.

Wie aus Taf. 13, Fig. 1 und 2, zu ersehen zeigten Lymphdrüsen- und Leberschnitte eine starke fibröse Reaktion. Die nekrotischen Herde waren durch neugebildetes Narbengewebe invadiert.

Die Wirkung des Drüsenextraktes auf die Temperatur der Meerschweinchen war keine konstante; manchmal erfolgte nach der Einspritzung eine Steigerung der Temperatur, andere Male zeigte sie keine deutliche Schwankungen oder fiel um einige Zehntelgrade. Wenn auch bei einigen Tieren die monatlichen Temperaturmittel normal waren, so kam dies auch bei Zeugen vor und dasselbe geschah in Beziehung auf das Körpergewicht.

Die Experimente an Tieren, denen Lymphdrüsenextrakt injiziert wurde, hatten einen bedeutenderen Einfluss auf das lymphatische System, als auf die inneren Organe. Dies deutete auf die Möglichkeit hin, dass es sich bei Abwehr der tuberculösen Infektion um *in situ* produzierte und auch nur *in situ* schützend wirkende, Substanzen handle oder mit anderen Worten, es könnte möglicherweise bei der Tuberkulose eine Andeutung einer lokalen oder Gewebssimmunität vorkommen.

Zu Versuchen an Patienten mit Lungentuberkulose benützte ich Material, welches von tuberculösen Rindslungen gewonnen war, indem ich die verkästen Tuberkel zur Herstellung eines Extraktes benützte, unter Benützung der für das Drüsenextrakt befolgten Technik. Das Extrakt wurde in verschiedenen Ver-

empregado em diversas diluições usando-se agua fiziojica a 0,75 % como veiculo.

Fazendo arbitrariamente 1 cc. de extrato ganglionar assim preparado = 100 miligr., rezultava a seguinte serie :

- 1 cc. de extrato reduzido ao 1/10 + 9 cc. de agua fiziojica = Diluição A.
- Diluição A = 100 miligramas.
- 1 cc. de diluição A = 10 miligramas.
- 1 cc. de A + 9 cc. de agua fiziojica = diluição a = 10 miligramas.
- 1 cc. de a = 1 miligramas + 9 cc. de agua fiziojica = diluição b —
- 1 cc. de b = 0,1 " + 9 " " " " = " c
- 1 cc. de c = 0,01 " + 9 " " " " = " d
- 1 cc. de d = 0,001 " + 9 " " " " = " e
- 1 cc. de e = 0,0001 " + 9 " " " " = " f
- 1 cc. de f = 0,00001 "

- 1 ccm. Extrakt auf ein Zehntel verdünnt durch 9 ccm. physiologischer Lösung = Verdünnung A. Verdünnung A = 100 milligrm.
- 1 ccm. dieser Verdünnung = 10 milligrm.
- 1 ccm. von A + 9 ccm. physiologischer Lösung = Verdünnung a = 10 milligrm.
- 1 " " a = 1 milligrm. + 9 ccm. physiologischer Lösung = Verdünnung b
- 1 " b = 0,1 " + 9 " " " = " c
- 1 " c = 0,01 " + 9 " " " = " d
- 1 " d = 0,001 " + 9 " " " = " e
- 1 " e = 0,0001 " + 9 " " " = " f
- 1 " f = 0,00001 "

A serie era empregada como uma serie tuberculínica, servindo de pontos de reparo para a sua progressão os accidentes que fassam observados apoz a applicação da doze anterior.

Os doentes hospitalizados eram cuidadosamente observados em relação a temperatura ,tomada 4 vezes ao dia, em relação ao pezo, verificado semanalmente, e em relação ao volume de escarros, medido diariamente, sob os cuidados de nosso colega Dr. GARFIELD DE ALMEIDA, e de seus dedicados internos MORAES MELLO e LEITE OITICICA, a quem testemunhamos o nosso reconhecimento.

Influenca das inoculações sobre o estado geral :

*Curva termica.* — Em alguns doentes as inoculações do extrato, experimentado mesmo em dozes infinitezimalis (1 cc. da diluição «f», equivalente pela dozajem adotada a 0,00001 miligr.) determinava uma

dünnungen benützt, wobei physiologische Lösung zu 0,75 % als Vehikel diente.

Setzte man willkürlicherweise 1/ccm. so bereiteten Drüsenextraktes = 100 milligram, so ergab sich die folgende Serie :

Die Serie wurde wie Tuberkulinserien angewandt, indem als Richtschnur für die Steigerung die, bei Anwendung der letzten Dose beobachteten, Erscheinungen genommen wurden.

Die Spitalpatienten wurden sorgfältig beobachtet, sowohl in Hinsicht auf die Temperatur, welche viermal täglich genommen wurde, als auch auf das Gewicht, welches wöchentlich kontrolliert und den Auswurf, der täglich gemessen wurde. Dies geschah durch meinen Kollegen Dr. GARFIELD DE ALMEIDA und seine pflichtgetreuen Internen MORAES MELLO und LEITE OITICICA, denen ich dafür meinen Dank ausspreche.

Einfluss der Einspritzungen auf den Allgemeinzustand :

*Temperaturkurve.* — Bei einigen Patienten lösten die Extrakteinspritzungen, selbst in äusserst kleinen Dosen angewandt (1 ccm. der Verdünnung f., der nach der angenommenen Dosierung 0,00001 milligramm entspricht), eine Temperaturstei-

elevação de temperatura, acompanhada dos accidentes comuns ás reacções tuberculínicas (aumento de tosse, expetoração, congestão para o fóco) (observ. IX).

Em outros doentes febris, não obstante o extrato ter sido aplicado em doze muito mais elevada, a baixa da temperatura se observava apoz as inoculações sem ter havido periodos previos de hipertermia. A baixa lenta porém continua permitiu que a temperatura do doente chegasse á normal — (obs. VIII).

Outras vezes, ainda que sem reacções intensas a marcha da temperatura não era claramente influenciada (obs. XI) e o estado geral do doente, assim como as lezões, agravaram-se de modo a não permitirem a continuação das inoculações (obs. XI).

Outros doentes, sem reacção termica notavel e com reacções moderadas para os fócos (tuberculoze apiretica), mostravam melhoras tão nitidas que os collocavam em cura economica (obs. X e XII).

A modificação dos outros sintomas nos cazos observados, tais como aumento de pezo e diminuição de suores, podiam ter corrido por conta do regime de hospitalização e do relativo repouzo em que os doentes eram collocados. Convem referir que essas cauzas de erro eram afastadas nos limites do possivel, principalmente em relação á temperatura, por isso que só se institua o tratamento apoz um periodo minimo de 15 dias afim de verificar quais as modificações obtidas pelo regime hospitalar.

#### *Influencia sobre os fócos :*

Era muito mais enerjica a influencia do extrato de tuberculos sobre os fócos tuberculozos. Apoz um periodo de dois ou trez dias forte congestão se apresentava, a qual começava a retroceder com o aumento de expetoração. O numero de bacilos diminuia progressivamente, até completo dezaparecimento em alguns cazos. As lezões tornavam-se mais distintas, acom-

gerung mit Begleiterscheinungen, wie bei den Tuberkulinreaktionen aus (Zunahme von Husten und Auswurf, Kongestion der Herde, s. z. B. Beob. IX).

Bei anderen, fiebernden Patienten beobachtete man, trotz Anwendung weit höherer Dosen, nach den Einspritzungen einen Temperaturabfall ohne vorhergehende Hyperthermie. Der langsame, aber beständige Abfall liess die Temperatur des Patienten zur Norm herabsinken. (Beob. VIII).

Andere Male fand zwar keine stärkere Reaktion statt, aber die Temperaturkurve zeigte keine deutliche Veränderung und der Allgemeinzustand und die tuberkulösen Veränderungen verschlimmerten sich derart, dass sich eine Fortsetzung der Injektionen verbot. (Beob. XI).

Andere Patienten, die apyretisch waren und mässige Reaktionen an den Herden boten, zeigten so deutliche Besserung, dass sie für praktische Zwecke geheilt erschienen (Beob. X und XII).

Die Modifikation der andern Symptome, wie Zunahme des Gewichtes und Abnahme des Schwitzens, konnten der Spitalpflege und der relativen Ruhe, welche die Patienten genossen, zugeschrieben werden. Es muss aber erwähnt werden, dass diese Fehlerquellen möglichst eliminiert wurden, besonders auch mit Rücksicht auf die Temperatur, da die Behandlung niemals vor zwei Wochen nach der Aufnahme eingeleitet wurde, um die durch die Spitalpflege bewirkten Veränderungen zu kontrollieren.

#### *Einfluss auf die Krankheitsherde :*

Der Einfluss des Tuberkelextraktes auf die Tuberkelherde war weit intensiver. Nach einer Frist von zwei oder drei Tagen erschien eine starke Kongestion, welche mit Zunahme des Auswurfes zurückzugehen begann. Die Zahl der Bazillen nahm allmählich ab, in einigen Fällen bis zum vollständigen Verschwinden. Die Läsionen wurden deutlicher, während sie von allen Erscheinungen begleitet wurden, die auf eine Elimination der Krankheitsherde hinweisen.

panhando-se de todos os sintomas indicadores da eliminação dos focos.

Essa observação foi sensivelmente geral para todos os doentes em tratamento e num caso, terminado por morte, a autopsia praticada pelo Dr. GARFIELD confirmou o envaziamento das cavernas.

Sem que houvesse generalização do processo ás outras víceras, as lezões dos doentes em geral se agravavam tendendo todas á eliminação do tecido tuberculizado. De modo geral poder-se-ia dizer que *o efeito útil do tratamento estava em razão inversa á extensão das lezões.*

*Influencia sobre o ponto de inoculação:*

As inoculações foram sempre praticadas na face antero-externa do braço.— Só em um doente não hospitalizado e apoz a inoculação de 1 cc. de extrato concentrado se observou forte reacção local que desapareceu ao cabo de 4 dias.

A já extensa literatura sobre os fenomenos de imunidade, observados na infecção tuberculosa, deixa ver, quão incertas são as reacções de imunidade, e consequentemente as conclusões praticas que derivam da experimentação nesse terreno. Si de um lado muitos autores têm verificado reacções nitidamente positivas, quer em relação á aglutinação, precipitação, desvio de complemento com produtos de natureza tuberculosa (G. FINZI, 1910; LIVIERATO, 1910), ou de organismos nos quais foi tentada a imunização (BACH, 1909; SOBERNHEIM, 1910), por outro lado abundam as verificações (LOEWENSTEIN, 1910) em que todas essas pesquisas, ou algumas dellas, falham, de sorte a se poder concluir até o momento presente que na tuberculose só se verifica um esboço de imunidade que, quando muito ativa, só confere um aumento de resistencia aos animais sensiveis, e nunca imunidade completa.

Diese Beobachtung war so ziemlich allen in Behandlung stehenden Patienten gemeinsam und in einem Falle, der mit dem Tode endigte, bestätigte die von Dr. GARFIELD ausgeführte Sektion die Entleerung der Kavernen.

Ohne dass eine Ausbreitung des Prozesses auf andere Organe stattgefunden hätte, wurden die Läsionen bei den Patienten im Allgemeinen stärker, mit einer durchgehenden Tendenz zur Elimination des tuberkulösen Gewebes. Man könnte daher im Allgemeinen sagen, *dass der nützliche Effekt der Behandlung im umgekehrten Verhältnisse zur Ausdehnung der Läsionen stehe.*

*Einfluss auf den Ort der Einspritzung:*

Die Einspritzungen wurden immer an der vorderen und äusseren Seite des Armes gemacht und nur bei einem poliklinischen Patienten zeigte sich nach Einspritzung von 1 ccm. des konzentrierten Extraktes eine starke Lokalreaktion, die nach vier Tagen verschwand.

Die schon sehr ausgedehnte Litteratur über die, bei Tuberkulose beobachteten, Immunitätserscheinungen zeigt, wie unsicher die Immunitätsreaktionen und folglich auch die aus einschlägigen Versuchen folgenden praktischen Schlüsse sind. Wenn einerseits zahlreiche Autoren deutlich positive Reaktion konstatierten, sei es betreffs Agglutination, Präzipitation und Komplementablenkung mit Substanzen tuberkulöser Natur (G. FINZI 1910; LIVIERATO 1910) oder von Seite des zum Immunisationsversuche gebrauchten Organismus (BACH 1909; SOBERNHEIN 1910), so giebt es andererseits zahlreiche Beobachtungen (LOEWENSTEIN 1910), bei denen alle diese Untersuchungen oder wenigstens einige derselben ein negatives Resultat gaben. Man kann also bis auf Weiteres nur schliessen, dass bei der Tuberkulose sich nur die Andeutung einer Immunität feststellen lässt, die den sensibeln Tieren im besten Falle eine vermehrte Resistenz, aber niemals eine völlige Immunität verleiht.

Por outro lado todas as reações ligeiras á anafilaxia na tuberculose se apresentam em extremo nitidas, mostrando que a sensibilização do organismo tuberculizado é cada vez maior e que estão em relação direta com as ações exercidas pelos princípios específicos (auto-intoxicação tuberculínica — reações crecentes nas curas tuberculínicas mal conduzidas ou não toleradas) e, como também é por demais incerta a produção de substancias antituberculínicas no organismo infetado, sucede que nos cazos de tuberculose em analogia de condições nem todos aproveitam a cura tuberculínica e antes muitos com ella se agravam. E' que nesses cazos as reações de anafilaxia que, por contraste, denominamos de reações negativas de imunidade, sobrelavam em muito as reações uteis.

Nas tuberculozes vicerais as curas que se dão por eliminação dos focos, que á primeira vista parecem ser de todas as mais uteis, na pratica se mostram em muito inferiores ás curas por encistamento, por escleroze ou calcificação, porque podem abrir caminho á infeção de outras rejiões até então poupadas.

Nos extratos de ganglios cazeozos de natureza tuberculosa e, de modo geral, nas lezões que tem a mesma geneze, existem principios especificos além dos que provém do parasito.

A inoculação desses materiais em organismos infetados mostra — pelas reações que determinam a sua especificidade — que a ação destes principios se pode exercer sobre o bacilo diretamente; a tuberculociraze nos dá o testemunho disso. Ainda, recentemente GÉRARD e LEMOINE (de Lille) (1910) verificaram a ação direta sobre os focos tuberculosos de material (lipoides) de natureza tuberculosa e reconheceram com essa aplicação grandes vantajens no processo de cura. Ainda, que minha experimentação, principalmente em relação ao

Auf der anderen Seite treten sämtliche, zur Anaphylaxie gehörigen, Reaktionen bei der Tuberculose äusserst deutlich auf und zeigen, dass die Sensibilisation des tuberculösen Organismus beständig zunimmt und dass sie selbst in direktem Verhältnis zu der von den spezifischen Körpern ausgeübten Wirkung stehen (Tuberkulinautointoxication — Zunahme der Reaktion bei unrichtig geleiteten oder schlecht ertragenen Tuberkulinbehandlungen). Da auch die Bildung von Antituberkulin-substanzen im infizierten Körper viel zu unsicher ist, so geschieht es, dass, bei anscheinend gleichen Bedingungen, nicht alle Tuberculosefälle von der Tuberkulinbehandlung Nutzen haben, vielmehr manche sich dabei verschlimmern, weil hier die Anaphylaxiereaktionen (die ich im Gegensatz als negative Immunitätsreaktionen bezeichne) die nützliche Reaktionen weit überwiegen.

Bei der visceralen Tuberculose sind die Heilungsprozesse, welche zur Ausstossung der Herde führen und die auf den ersten Blick am günstigsten erscheinen, in der Praxis von weit geringerem Werte, als die zur Abkapselung, zur Sklerose oder zur Verkalkung führenden, da sie einen Weg zur Infektion bisher verschonter Teile eröffnen können.

Im Extrakte verkäster tuberculöser Lymphdrüsen und überhaupt in Herden derselben Krankheit existieren spezifische Substanzen, ausser denen, die von dem Erreger selbst abstammen.

Die Einverleibung dieser Substanzen zeigt bei infizierten Organismen ihre Spezifität durch die Reaktionen, welche sie auslösen; die Aktion dieser Körper kann sich direkt an den Bazillen äussern, wovon die Tuberculocirase Zeugnis ablegt. Erst neuerdings (1910) stellten GÉRARD und LEMOINE (LILLE) bei Material tuberculöser Herkunft (Lipoiden) eine direkte Wirkung auf tuberculöse Heerde fest und sehen von ihrer Anwendung grosse Vorteile für den Heilungsprozess. Obgleich meine Versuche, besonders am Menschen und namentlich bei der visce-



homem, não me autorize a concluir do mesmo modo que esses autores, mormente na tuberculose visceral, é a experiencia deles uma confirmação indireta á demonstração da ação saponificante da tuberculocirase, mesmo quando exercida *in vivo*. A reação da gordura que elles sempre obtiveram nas *manchas de sebo* (como denominam o aspeto dos tuberculos caseificados) mostra que essa gordura provem, pelo menos em parte, do bacilo apoz sua hidrolize, pois que nessas lezões, como verifiquei nos animais tratados, são em extremo raros os germens acido-resistentes e abunda a forma granular.

Por outro lado a reação caseosa é devida á auzencia de reabsorpção de gorduras, e se, apoz a hidrolize, o residuo vivo do bacilo não ajisse pelos principios toxicos que produz, o encistamento delle se produziria, ainda que na auzencia de substancias capazes de destruirem-no. Esse encistamento, ainda que não houvesse hidrolize das substancias graxas do bacilo, seria rezultante da presença do parasito que, nesse cazo, (se não fosse ativo por seus principios toxicos) ajiria como um corpo extranho do mesmo modo que as poeiras inertes não reabsorviveis

Os trabalhos de LIVIERATO (1909 e 1910) confirmam em parte as minhas investigações, ainda que os resultados que esse autor apresenta sejam mais encorajadores que os meus.

No emtanto, sabe-se, que as granulções do bacilo são dijeridas pelos fermentos proteínicos, oriundos dos polinucleares, e isso corre como verdade adquirida pela experimentação clinica. Os abcessos frios curam-se pela modificação da formula leucocitaria, de linfocitose em polinucleose, e é essa a explicação que se dá á ação benefica do iodo nesses cazos. Entretanto, existe uma relação entre a administração de iodo ou de ioduretos alcalinos e o metabolismo do parasito.

ralen Tuberculose, nicht gestatten, die Schlüsse dieser Autoren zu bestätigen, so bleibt doch ihr Versuch eine indirekte Bestätigung der verseifenden Wirkung der Tuberculocirase auch am Lebenden. Die Fettreaktion, welche sie stets bei den Talgflecken, wie er die verkästen Tuberkel nach ihrem Aussehen bezeichnet, erhielt, zeigt, dass dieses Fett — wenigstens zum Teile — aus dem Bazillus nach der Hydrolyse stammt, da in solchen Läsionen, wie wir an behandelten Tieren feststellten, säure-resistente Keime äusserst selten sind, während die granuläre Form reichlich auftritt. Dagegen ist die Reaktion der verkästen Herde dem Fehlen einer Fettresorption zuzuschreiben und, wirkte nach der Hydrolyse das lebendige Residuum des Bazillus nicht durch die Abscheidung toxischer Produkte, so würde er, selbst in Ermanglung von Substanzen, die ihn zerstören könnten, abgekapselt werden. Auch wenn keine Hydrolyse der Fettsubstanzen des Bazillus stattfände, so wäre diese Abkapselung die Folge der Gegenwart des Parasiten, der, wenn er nicht durch seine toxischen Prinzipien wirkte, wie unlösliche und wirkungslose Staubpartikel, bloss als Fremdkörper zur Geltung käme.

Die Arbeiten von LIVIERATO (1909 und 1910) bestätigen meine Untersuchungen zum Teile, obschon die von ihm vorgeführten Resultate günstiger sind, als die meinen.

Man weiss, dass die Bazillengranula von den proteolytischen Fermenten, welche polynukleären Leukozyten entstammen, verdaut werden und es gilt dies als eine durch klinische Versuche erwiesene Tatsache. Die kalten Abszesse heilen durch eine Veränderung der Leukozytenformel von Lymphozytose zu Polynukleose und das ist die Erklärung, welche man bei solchen Fällen für die günstige Wirkung des Jodes gibt.

Es existiert jedoch eine Beziehung zwischen der Darreichung des Jodes und seiner alkalischen Verbindungen und dem Stoffwechsel der Parasiten. Nach-

Esta ação é posta em evidencia na observação que abaixo apresentamos onde nitidamente se vê a influencia desses agentes sobre o febre tuberculosa na cobaia. (V. a tabella da cob. 10).

Experimentámos no homem empregando o iodo em dozes infinitesimais sob a seguinte tecnica :

Em balão graduado, a 100 cc. de caldo de carne para cultura juntava 1 gr. de iodo metálico. Autoclavava-se a 100° sob o vapor fluente até completo desaparecimento do iodo. Esse iodo que em parte se combinava com as albuminas e peptonas do caldo, dava como produto secundario a formação de iodoformio. Dessa mistura era retirado 1 cc. que, adicionado a 9 cc. de agua fisiologica, iniciava a serie que obedecia á mesma dozajem que a adotada para o extrato ganglionar.

Pelos traçados, que apresento, se vê, que, tendo sido o iodo empregado em inicio do periodo congestivo, aumentou a congestão e, quando aplicado em mistura com a tuberculina em dozes iguais, não só não diminuiu a reação tuberculínica, como antes pareceu tornal-a mais intensa. A afinidade entretanto entre o iodo e alguns dos constituintes do bacilo, provavelmente lipoides, é posta em evidencia nas preparações fixadas pelo calor, que, quando tratadas pela solução iodo-iodurada, apresentam pontos, que coincidem com as granulações do bacilo e que se mostram córadas em negro.

Ainda *in vivo* se verificam modificações na constituição do bacilo, quando apoz dezengorduramento é tratado pela solução iodo-iodurada. Quanto se inoculam bacilos que sofreram a ação desse agente apoz dezengorduramento, a hipotermia que essa inoculação determina é passageira e seis horas depois da inoculação apresenta-se uma hipertermia consideravel. Esses agentes medicamentozos atenuam os efeitos da

stehende Beobachtung, welche den Einfluss dieser Agentien auf das tuberkulöse Fieber des Meerschweinchens zeigt, beweist diese Wirkung aufs deutlichste.

(S. die Tabelle über Meerschw. 10).

Ich machte auch Versuche am Menschen, indem ich äusserst kleine Joddosen nach folgender Technik angewandte.

Zu 100 ccm. Kulturbouillon, die in einem graduierten Ballon gemessen waren, wurde ein Gramm metallisches Jod zugesetzt; dann wurde derselbe im Autoklaven bis zum vollständigen Verschwinden des Jodes bei 100° gehalten. Letzteres verband sich teilweise mit den Albuminen und Peptonen der Bouillon, indem es als Sekundärprodukt Jodoform bildete. Von dieser Mischung wurde 1 ccm. entnommen, 2 ccm. physiologischer Lösung zugefügt und damit eine Serie eingeleitet, wobei die Dosierung derjenigen des Drüsenextraktes entsprach.

Aus den Versuchen ersieht man, dass das zu Anfang der kongestiven Periode angewandte Jod die Kongestion vermehrte und, in gleicher Dosis mit Tuberkulin gemischt, die Reaktion nicht nur nicht verminderte, sondern sie sogar noch intensiver zu gestalten schien.

Die Affinität zwischen dem Jod und einigen Bestandteilen des Bazillus — wahrscheinlich lipoider Natur — erhellt auch daraus, dass durch Hitze fixierte Präparate, nach Behandlung mit Jod und Jodalkalien enthaltenden Lösungen, Punkte zeigen, welche mit den Granulis der Bazillen koinzidieren und eine schwarze Färbung zeigen.

Auch am Lebenden beobachtet man Veränderungen in der Konstitution des Bazillus, wenn derselbe nach Entfettung mit der Jodlösung behandelt wird. Injiziert man Bazillen, welche nach Entfettung der Wirkung dieses Agens unterzogen wurden, so ist die Hypothermie, welche dieser Einspritzung folgt, vorübergehend, aber sechs Stunden nachher tritt eine bedeutende Hyperthermie auf. Diese medikamentösen Agentien ver-

molestia toxica descrita por CANTACUZENE e IRINESCU (1905).

No entanto nos é ainda quazi que inteiramente desconhecido o quimismo do tuberculo nas reações defensivas que terminam pelo encistamento do parazito por escleroze ou calcificação.

Sabe-se que a tuberculo-ciraze só aje em meio neutro ou levemente alcalino, emquanto a precipitação dos sais de calcio necessita de acidez no meio.

Assim teoricamente a mudança de reação em tuberculo cazeificado deveria produzir a calcificação delle.

Na pratica porém ninguém pôde ainda prever em que condições bioquimicas essa reação se processa, mesmo porque a calcificação se dá, sem que haja cazeificação prévia.

Concluzões :

As pesquisas que fizemos para pôr em evidencia a existencia de enzimas, zimazes e oxidazes, tanto nas culturas homojeneas de tuberculoze como na antiga (oriem bovina, — tuberculina humana filtrada de Manguinhos (T. O. A.) — foram negativos.

Outrosim não conseguimos demonstrar a existencia de fermentos proteinoliticos no puz de natureza tuberculoza, izento de outros germens.

A auzencia de fermentos proteinoliticos nas lezões tuberculozas explica a permanencia da forma granular do virus, mesmo nos cazos em que não se encontram bastonetes acido-rezistentes.

Essas granulações, inoculadas em animal sensível, produziram o quadro classico da infeção tuberculoza, de cujas lezões foram izoladas e obtidas culturas de bacilo da tuberculoze.

*A granulação deve pois ser responsabilizada como o verdadeiro virus de infeção tuberculoza.*

Nos extratos de ganglios tuberculozos cazeificados, assim como nas lezões pulmo-

mindern die Wirkung der toxischen Krankheit, die von CANTACUZENE und IRINESCU (1905) beschrieben wurde.

Uebrigens ist uns der Chemismus des Tuberkels bei den Abwehrreaktionen, die zur Einkapselung des Parasiten, zur Sklerose und zur Verkalkung führen, noch fast gänzlich unbekannt.

Man weiss, dass die Tuberculocirase nur in neutralem oder leicht alkalischem Medium wirksam ist, während zur Präzipitation der Kalksalze ein saures erforderlich ist.

Demzufolge müsste theoretisch eine Aenderung in der Reaktion des Tuberkels zu dessen Verkalkung führen.

In der Praxis kann aber noch niemand vorhersehen, unter welchen biochemischen Bedingungen diese Reaktion stattfindet, weil auch Verkalkung ohne vorhergegangene Verkäsung vorkommt.

Schlussfolgerungen :

Die Untersuchungen, welche ich anstellte, um das Vorkommen von Enzymen, Zymasen und Oxydasen, sowohl in homogenen Kulturen, als in den alten Tuberkulinen (boviner) und neueren (humaner) Herkunft — filtriertes Tuberkulin von MANGUINHOS (T. O. A.) — blieben resultatlos.

Ebensowenig gelang es mir, das Vorkommen von proteinolytischen Fermenten, in, von andern Keimen freiem, tuberkulösem Eiter nachzuweisen. Die Abwesenheit proteinolytischer Fermente in den tuberkulösen Läsionen erklärt die Erhaltung der granulären Form des Virus selbst in Fällen, in welchen keine säure beständigen Stäbchen gefunden werden.

Diese Granula erzeugten, nach Uebertragung auf sensible Tiere, das klassische Bild der Tuberkulose und aus den Läsionen wurden Tuberkelbazillenkulturen erhalten.

*Die Granula müssen also als das wirkliche Virus der tuberkulösen Infektion angesprochen werden.*

In Extrakten verkäster tuberkulöser Lymphdrüsen, wie in entsprechenden Lungenläsionen von Rindern, kommen

nares do boi que tem a mesma natureza, existem principios que, quando injetados em organismos infetados pela tuberculose, ajem especificamente :

- sobre o fóco
- a) determinando congestões intensas e duradouras
  - b) acelerando o processo de caseificação
  - c) acelerando e favorecendo a eliminação
  - d) transformando os bastonetes em forma granular e talvez indiretamente: diminuindo o numero de bacilos nos produtos de eliminação.
  - e) favorecendo a esclerose cicatricial apoz a necrobiose (cobaia)

sobre o estado geral — determinando reações termicas iguaes ás produzidas no tratamento tuberculínico.

O emprego da solução iodo-iodurada poude em cobaia, preza de infeção tuberculosa, modificar o curso termico trazendo-o ao normal.

O emprego de iodo em combinação com o caldo de carne, aplicado em dozes infinitesimales mostrou aumentar o processo congestivo na tuberculose pulmonar no homem; esses fatos, aliados á afinidade entre o iodo e o bacilo em preparações microscopicas, mostram haver um certo gráo de afinidade eletiva entre esse ajente e o virus da tuberculose.

Finalmente desejo exprimir ao meu colega e amigo Dr. Carlos Seidl. Director do Hospital de S. Sebastião, os mais sinceros agradecimentos pelo auxilio que me prestou nos estudos feitos naquelle Hospital.

Manguinhos, Março 1911.

Substanzen vor, die eine spezifische Wirkung zeigen, wenn sie bereits mit Tuberkulose infizierten Organismen eingespritzt werden, und zwar :

Auf den Herd

- a) durch Hervorrufen intensiver und anhaltender Kongestionen.
- b) durch Beschleunigung des Verkäsungsprozesses.
- c) durch Begünstigung und Beschleunigung der Elimination.
- d) durch Umwandlung der Stäbchen in die granuläre Form und vielleicht indirekt durch Verminderung der Bazillen in den Eliminationsprodukten.
- e) durch Begünstigung der narbigen Sklerosierung nach der Nekrobiose (am Meer-schweinchen festgestellt).

Auf den Allgemeinzustand, indem sie eine thermische Reaktion veranlassen, welche mit der durch Tuberkulinbehandlung hervorgerufenen übereinstimmt. Der Gebrauch einer Lösung von Jod und Jodalkalien kann beim tuberkulösen Meer-schweinchen den Temperaturverlauf abändern und zur Norm herableiten.

Der Gebrauch von Jod, in Verbindung mit Bouillon und in äusserst kleinen Dosen, vermehrt bei Lungentuberkulose des Menschen den Kongestionsprozess; diese Tatsache, in Verbindung mit der Affinität, von Jod und Bazillen in mikroskopischen Präparaten, zeigen, dass zwischen dem Agens und dem Tuberkulosevirus ein gewisser Grad von elektiver Affinität besteht.

Zum Schlusse möchte ich noch meinen Collegen Dr. CARLOS SEIDL, Direktor des Hospitals für infektiöse Erkrankungen, meinen besten Dank für die Unterstützung meiner daselbst gemachten Studien aussprechen.

Manguinhos, März 1911.

## BIBLIOGRAFIA.

- ARLOING, M. S. .... 1910 La tuberculose aviaire dans ses rapports avec la tuberculose des mammifères.  
Revue de la Tuberculose N. 4, août.
- ARLOING, T.,  
ARLOING, F. & STAZZI 1910 Evolution de l'infection tuberculeuse expérimentale par le bacille de Koch en culture homogène chez les mammifères, les oiseaux et les vertébrés à sang froid. — Étude histologique des lésions.  
Compt. Rend. d. l. Soc. d. Biologie T. LXVIII, p. 701 et 813. 23 avril et 14 mai 1910.
- ARLOING & THEVENOT ... 1909 Des caractères anatomiques de l'infection tuberculeuse.  
Journal Médical Français. III Année, N. 5, p. 267.
- AUCLAIR & PARIS ..... 1908 Les poisons du bacille tuberculeux humain (5.<sup>e</sup> mémoire). Constitution chimique et propriétés biologiques du Protoplasma du bacille de la tuberculose.  
Arch. de Méd. expér. et d'anatomie pathologique. Année 20, N. 6.
- BACH ..... 1909 Systematische Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Komplementsbildungsmethode für die Serumdiagnose der Tuberkulose des Kindes.  
These inaugural. — Escola Veterinaria. — Dresden.
- BOAS, HARALD &  
DITLEVSEN, CHRISTIAN 1910 Ueber das Vorkommen des Muchschen Tuberkulosevirus bei Lupus vulgaris.  
Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 47 N. 46.
- CANTACUZÈNE & IRINESCU 1905 Recherches sur la maladie toxique produite par l'inoculation des bacilles tuberculeux dégraissés.  
Congrès International de la Tuberculose. Paris.
- DENYS ..... 1905 Le bouillon filtré.
- FIESSINGER, NOEL &  
MARIE, P. M. .... 1910 Les ferments digestifs des leucocytes (Protease et Lipase).  
R. Maloine, Editeur. Paris.
- FINZI, G. .... 1910 Les divers bacilles tuberculeux considérés comme antigènes à l'égard de sérums riches en anticorps tuberculeux.  
Compt. Rend. d. l. Soc. de Biologie. T. LXVIII, p. 704.
- FONTES ..... 1909 Études sur la tuberculose.  
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Tomo I, Fac. I.
- FONTES ..... 1910 Bemerkungen über die tuberkulöse Infektion und ihr Virus.  
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Tomo II, Fac. I.
- FONTES ..... 1910 Studien über Tuberculose.  
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Tomo II, Fac. II.
- GÉRARD & LEMOINE ..... 1910 De l'exaltation des propriétés antitoxiques des lipoides.  
Bull. & Mém. d. l. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. N. 33.
- IRINESCU, S. .... 1905 Recherches sur l'action comparée des tuberculines et des paratuberculines.  
Congrès International de la Tuberculose. Paris.
- KRUEGER, MAX ..... 1910 Zur Aetiologie des Lupus vulgaris (Der regelmässige Nachweis der Erregers).  
Münch. Med. Wochenschr., p. 465.
- LIVIERATO ..... 1909 Dell'azione che gli estratti de tessuto linfatico tuberculare esercitam sulla evoluzione della tuberculosi sperimentali.  
La Riforma Médica. Anno XXV, p. 286.
- LIVIERATO ..... 1910 Weiteres über den Einfluss, welchem die Extrakte von Lymphgewebe auf die Evolution der experimentellen Tuberculose ausüben.  
Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Extrakte von normalen, skrofulösen und tuberkulösen Lymphdrüsen.  
Centralbl. f. Bakt. etc. I Abt. Orig. Bd. 54, Heft 7.

LIVIERATO, SPIRO .....	1910	Sulla presenza e sulla dimostrazione di sensibilizzatrici tubercolari negli estratti di ghiandole linfatiche serofulose umane. Annali delle Istituto Maragliano. Vol. 4.º, Fac. doppio.
LOEWENSTEIN .....	1910	Ueber Antikoerper bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose. Bd. XV, Hft. 4.
MALFITANO, G. ....	1900	La protease de l'aspergillus niger. Ann. de l'Institut Pasteur. T. XIV, 2.º Mém.
OPIE & BARKER .....	1909	Enzymes of tuberculous tissue. Journ. of experim. Med. Vol. X, p. 645.
SOBERNHEIM, G. ....	1910	Ueber tuberkulöse Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. T. V, p. 349.
VASILESCU, V. ....	1904	Destillo-Tuberkulin. Centralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 53, H. 3.

EXPLICAÇÃO DA ESTAMPA 13.

Fig.

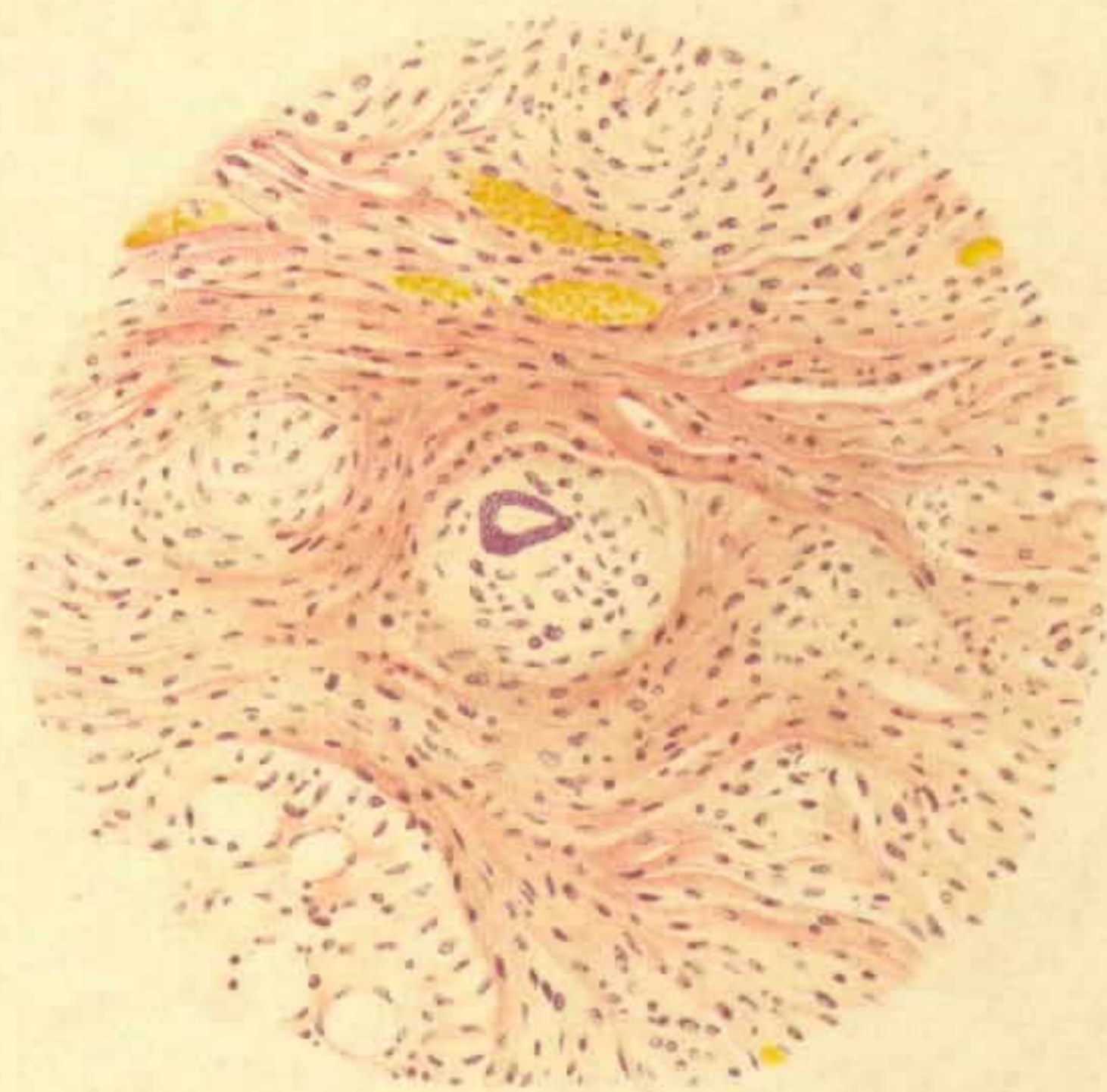
1. Corte de ganglio de cobaia córado pelo processo de van Gieson.
2. Corte de figado de cobaia córado pelo processo de van Gieson.  
Reação fibroza. As zonas de necroze foram invadidas por tecido cicatricial de nova formação.

ERKLAERUNG DER TAFEL 13.

Fig.

1. Drüse nach van Gieson gefärbt.
2. Leber nach van Gieson gefärbt.  
Starke fibröse Reaktion. Die nekrotischen Herde waren durch neugebildetes Narbengewebe invadiert.





1



2

**Cobaia N<sup>o</sup> 10**

Temperaturas		Maio		Junho		Julho		Agosto		Setembro		Outubro		Novembro		Dezembro		Janeiro		Fevereiro		Março		Abril		Maio		Mezes	Médias da temperatura	Pezo		Diferença de pezo	Ultimo pezo	INOCULAÇÕES				Exis-tencia	OBSERVAÇÕES
Ini-cial	Maxi-ma	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.	Dias	Temp.			Ini-cial	Maxi-mo			Dias	Mezes	Quanti-dade	Especie		
38,0	39,9	19	38,0	2	38,3	2	38,1	2	39,2	1	38,4	1	39,1	2	39,6	1	39,2	8	39,5	2	39,2	2	39,3	1	38,9	2	38,1	Maio 1909...	38,4	670	760	+ 90	760	18	Maio	1 1/2 cent.	T. M. 3.	575 dias A observação diaria e o tratamento foram sus-pensos em Maio de 1910. O animal durou ainda mais 7 mezes. Pela au-topia verificou-se que tinha havido pleuriz e pericardite tuberculosas com grandes derrames. Os estratos tuberculosos empregados no trata-mento foram feitos com ganglios caezeozos.	
		21	39,3	4	39,6	5	38,0	4	39,3	3	37,9	4	38,6	4	38,3	3	39,0	10	38,9	4	39,1	4	38,9	4	38,7	4	38,4	Junho.....	38,5					19	"	1cc	extrato-tuberculozo		
		24	37,8	8	38,0	7	38,5	7	37,9	6	37,8	6	38,1	6	38,5	6	39,7	12	39,4	7	39,3	7	38,7	6	38,7	6	38,4	Julho.....	38,5					26	"	1cc	"		
		26	39,2	10	39,0	9	38,6	10	38,9	8	38,2	8	38,7	8	38,8			14	39,4	9	39,4	9	39,0	8	38,9	9	38,5	Agosto.....	38,7					11	Junho	1cc	"		
		28	38,1	12	39,3	12	39,0	12	38,6	10	38,2	12	38,5	10	38,9			17	39,2	11	39,2	11	39,0	9	38,4	11	38,6	Setembro .....	38,2					14	Julho	0,2cc	"		
		31	38,2	16	38,3	15	38,7	14	38,3	13	38,6	14	38,3	12	39,2			19	39,7	14	38,7	14	39,1	13	38,7	13	38,6	Outubro .....	38,4					20	"	1cc	"		
				18	38,4	17	38,6	17	38,5	15	38,3	16	38,4	16	38,4			21	39,3	16	39,2	16	38,9	13	38,7	13	38,6	Novembro ...	38,8					5	Novembro	1cc	"		
				19	38,6	20	38,6	19	38,9	17	38,5	20	38,4	20	39,0			24	39,8	18	39,5	18	39,8	15	38,9	14	37,6	Dezembro....	39,3					19	"	1cc	"		
				24	38,1	21	39,1	21	38,4	19	38,2	23	37,6	22	39,0			26	39,6	21	39,3	21	39,0	18	38,4	15	38,1	Janeiro 1910	39,4					4	Março	10cc	extrato tuberculozo, precipitado pelo alcool e mais 3 gotas de lizol.		
				26	38,6	22	38,1	23	38,9	22	37,9	26	38,6	24	38,9			28	39,4	23	39,4	23	38,9	20	38,4	16	37,5	Fevereiro....	39,2					17	"	20cc	extrato tuberculozo, precipitado pelo alcool e mais 4 gotas de lizol.		
				28	38,2	26	38,4	25	38,7	24	38,2	28	38,6	26	38,9			31	39,7	25	39,4	25	39,1	22	38,5	17	37,7	Março .....	38,9					8	Abril	2 gotas	Lugol		
				30	38,6			27	38,8	28	38,7	30	38,7	29	39,0					28	39,5	28	38,6	25	38,9	18	38,5	Abril .....	38,6					22	"	2 gotas	"		
								30	38,9	30	38,9									30	38,5	30	38,6	27	38,7	19	38,0	Maio.....	38,0					10	Maio	5 gotas	"		

**Meerschweinchen N.º 10**

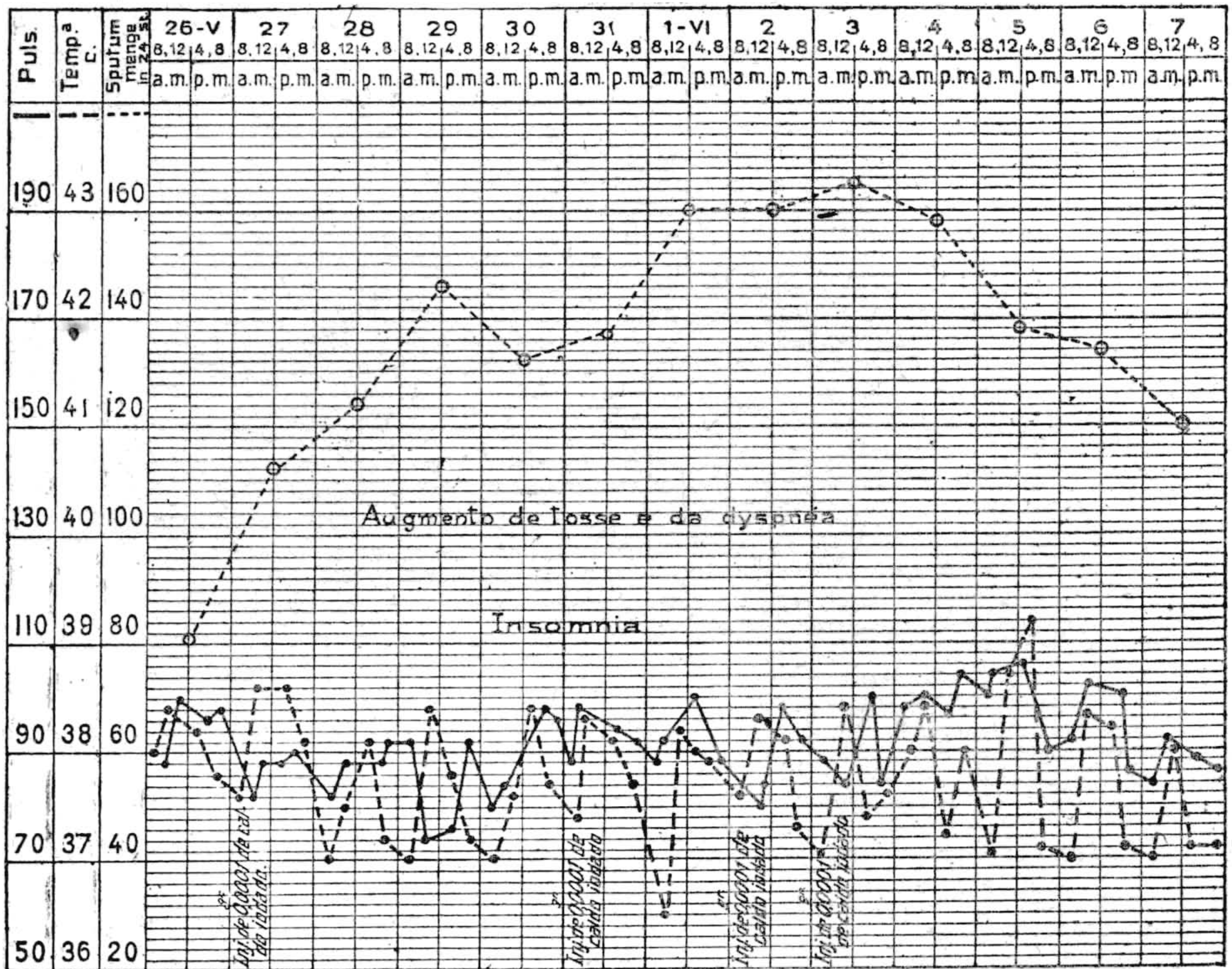
Temperaturen		Mai		Juni		Juli		August		September		October		November		Dezember		Januar		Februar		März		April		Mai		Monate	Temperatur, mittel	Anfangs-gewicht	Maximal-gewicht	Gewichts-differenz	Letztes Gewicht	EINSPRITZUNGEN				Beobach-tungs-zeit	BEMERKUNGEN	
An-fangs-temp.	Maxi-mal-temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.	Datum	Temp.							Datum	Temp.	Tage	Monat			Menge
38,0	39,9	19	38,0	2	38,8	2	38,1	2	39,2	1	38,4	1	39,1	2	39,6	1	39,2	8	39,5	2	39,2	2	39,3	1	38,9	2	38,1	Mai 1909.....	38,4	670	760	+ 90	760	18	Mai	1 1/2 cent.	T. M. 3.	575 Tage Tägl. Beobacht. und Be-handl. im Mai 1910 auf-gegeben. Das Tier lebt noch 7 Monate. Bei der A u t o p s i e tuberculöse Pleuritis und Perikar-ditis mit reichl. Exsu-dat. Die Extrakte waren mit verkästen Lymph-drüsen hergestellt.		
		21	39,3	4	39,6	5	38,0	4	39,3	3	37,9	4	38,6	4	38,3	3	39,0	10	38,9	4	39,1	4	38,9	4	38,7	4	38,4	Juni.....	38,5					19	Mai	1cc	Extr. tubercul.			
		24	37,8	8	38,0	7	38,5	7	37,9	6	37,8	6	38,1	6	38,5	6	39,7	12	39,4	7	39,3	7	38,7	6	38,7	6	38,4	Juli.....	38,5					26	Mai	1cc	"			
		26	39,2	10	39,0	9	38,6	10	38,9	8	38,2	8	38,7	8	38,8			14	39,4	9	39,4	9	39,0	8	38,9	9	38,5	August.....	38,7					11	Junho	1cc	"			
		28	38,1	12	39,3	12	39,0	12	38,6	10	38,2	12	38,5	10	38,9			17	39,2	11	39,2	11	39,0	9	38,4	11	38,6	Sept.....	38,2					14	Julho	0,2cc	"			
		31	38,2	16	38,3	15	38,7	14	38,3	13	38,6	14	38,3	12	39,2			19	39,7	14	38,7	14	39,1	11	38,6	12	38,3	Oct.....	38,4					20	Julho	1cc	"			
				18	38,4	17	38,6	17	38,5	15	38,3	16	38,4	16	38,4			21	39,3	16	39,2	16	38,9	13	38,7	13	38,6	Nov.....	38,8					5	Nov.	1cc	"			
				19	38,6	20	38,6	19	38,9	17	38,5	20	38,4	20	39,0			24	39,8	18	39,5	18	39,8	15	38,9	14	37,6	Dez.....	39,3					19	Nov.	1cc	"			
				24	38,1	21	39,1	21	38,4	19	38,2	23	37,6	22	39,0			26	39,6	21	39,3	21	39,0	18	38,4	15	38,1	Jan. 1910....	39,4					4	Março	10cc	Extr. tub. (1)			
				26	38,6	22	38,1	23	38,9	22	37,9	26	38,6	24	38,9			28	39,4	23	39,4	23	38,9	20	38,4	16	37,5	Febr.....	39,2					17	"	20cc	" (2)			
				28	38,2	26	38,4	25	38,7	24	38,2	28	38,6	26	38,9			31	39,7	25	39,4	25	39,1	22	38,5	17	37,7	März.....	38,9					8	Abril	2 Tr.	Sol. Lug.			
				30	38,6			27	38,8	28	38,7	30	38,7	29	39,0					28	39,5	28	38,6	25	38,9	18	38,5	Abril.....	38,6					22	"	"	"			
								30	38,9	30	38,9									30	38,5	30	38,6	27	38,7	19	38,0	Maio.....	38,0					10	Mai	5 Tr.	"			

(1) Mit Alkohol präzipitiert und 3 Tropfen Sol. Lugoli zugesetzt.  
(2) Ebenso, aber mit 4 Tropfen S. L.



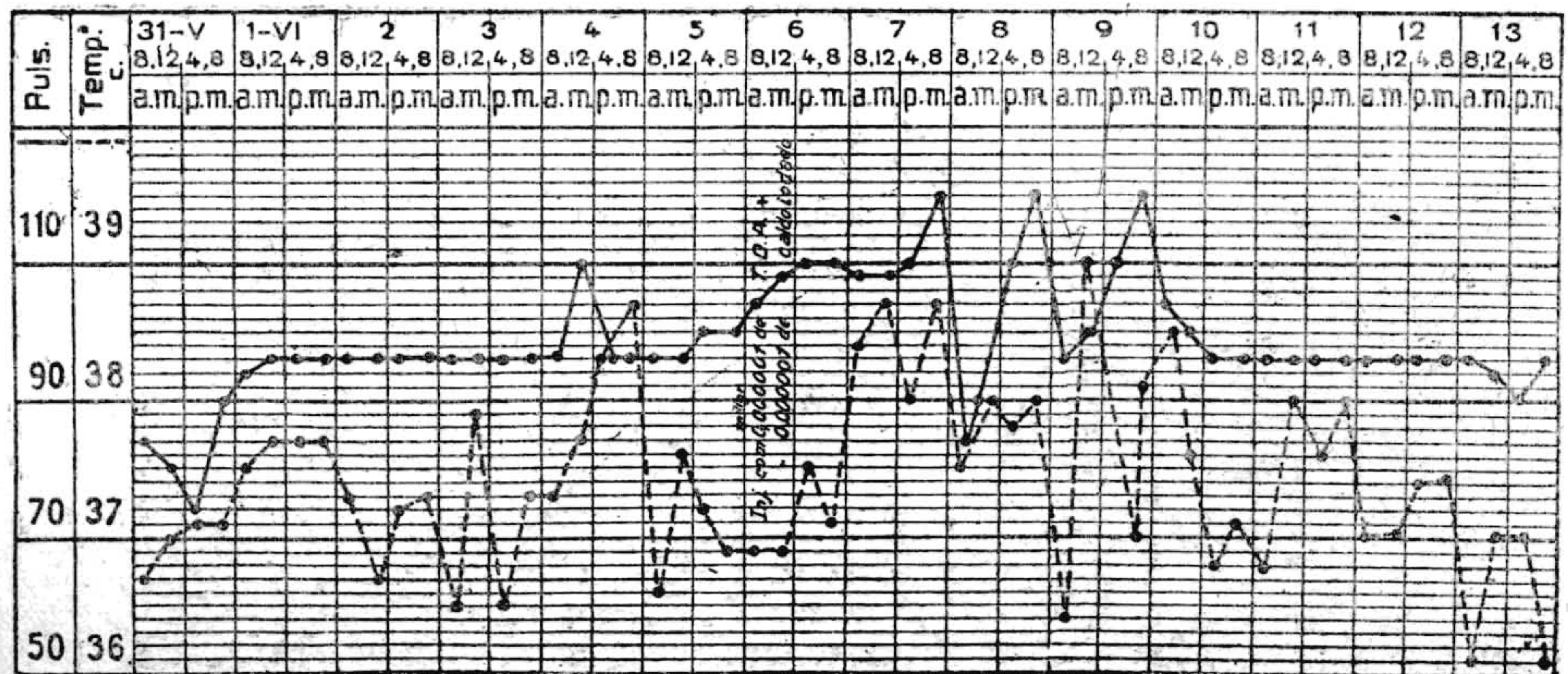
## Observação do doente V

## Beobachtung V



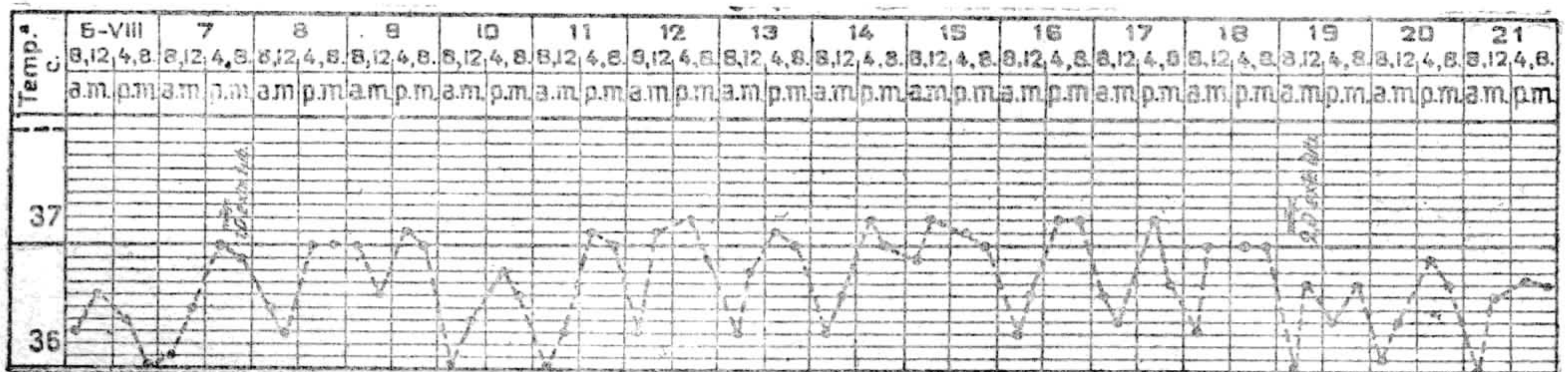
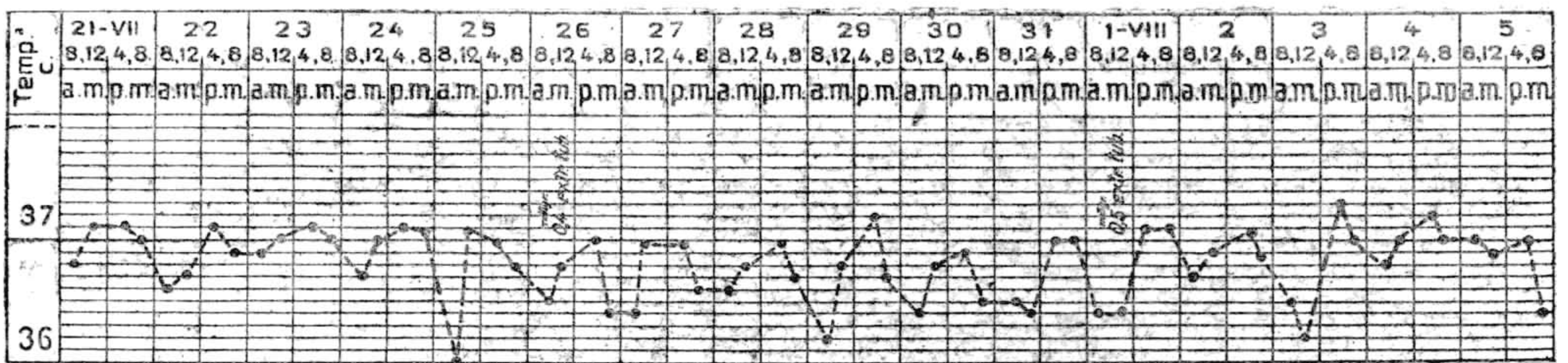
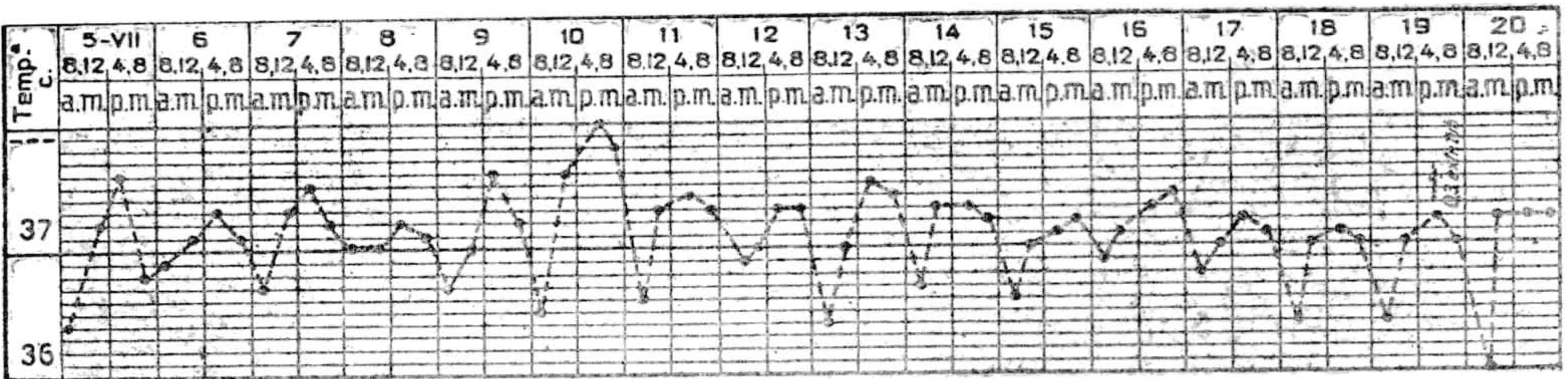
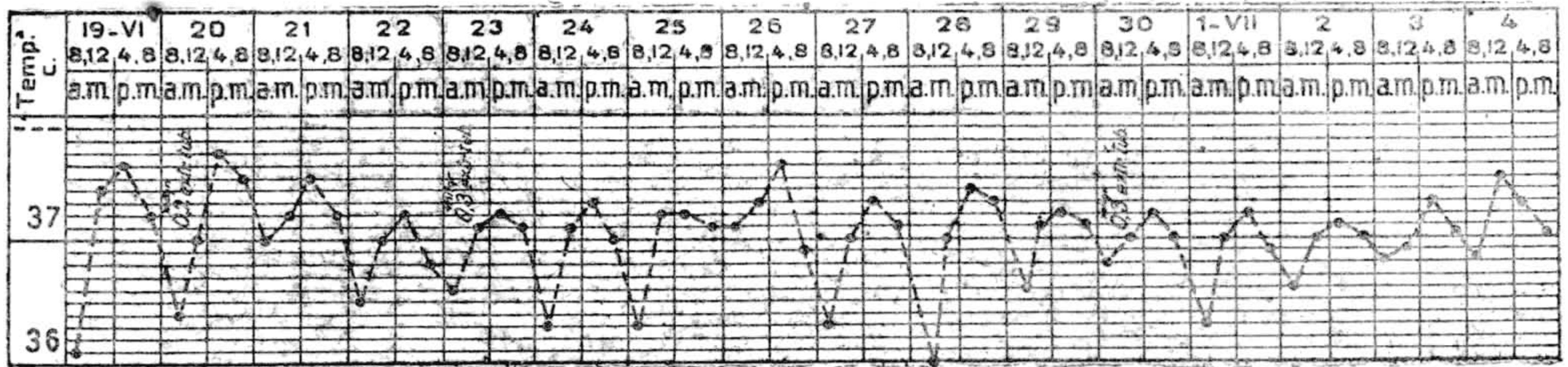
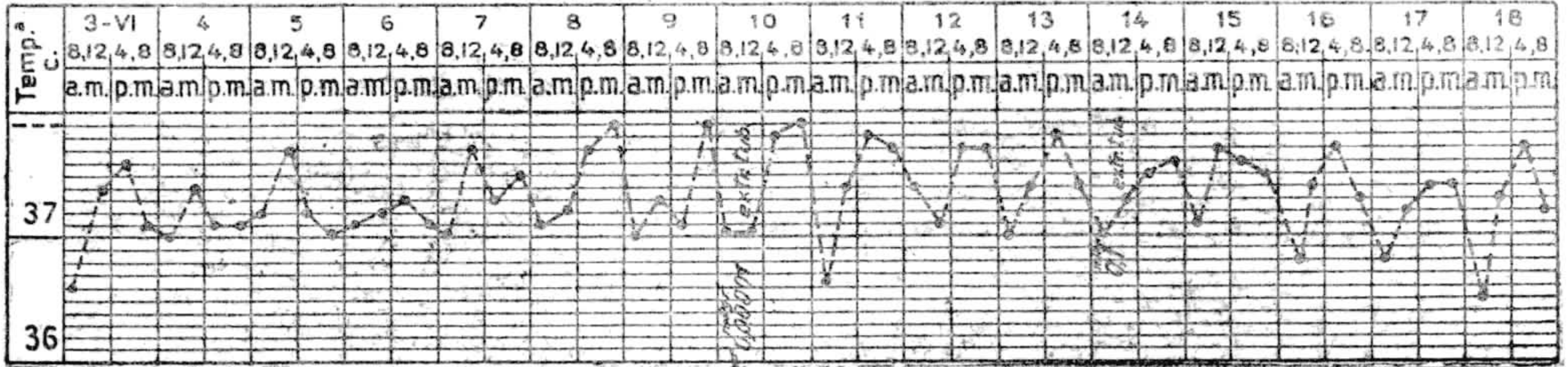
## Observação do doente VII

## Beobachtung VII



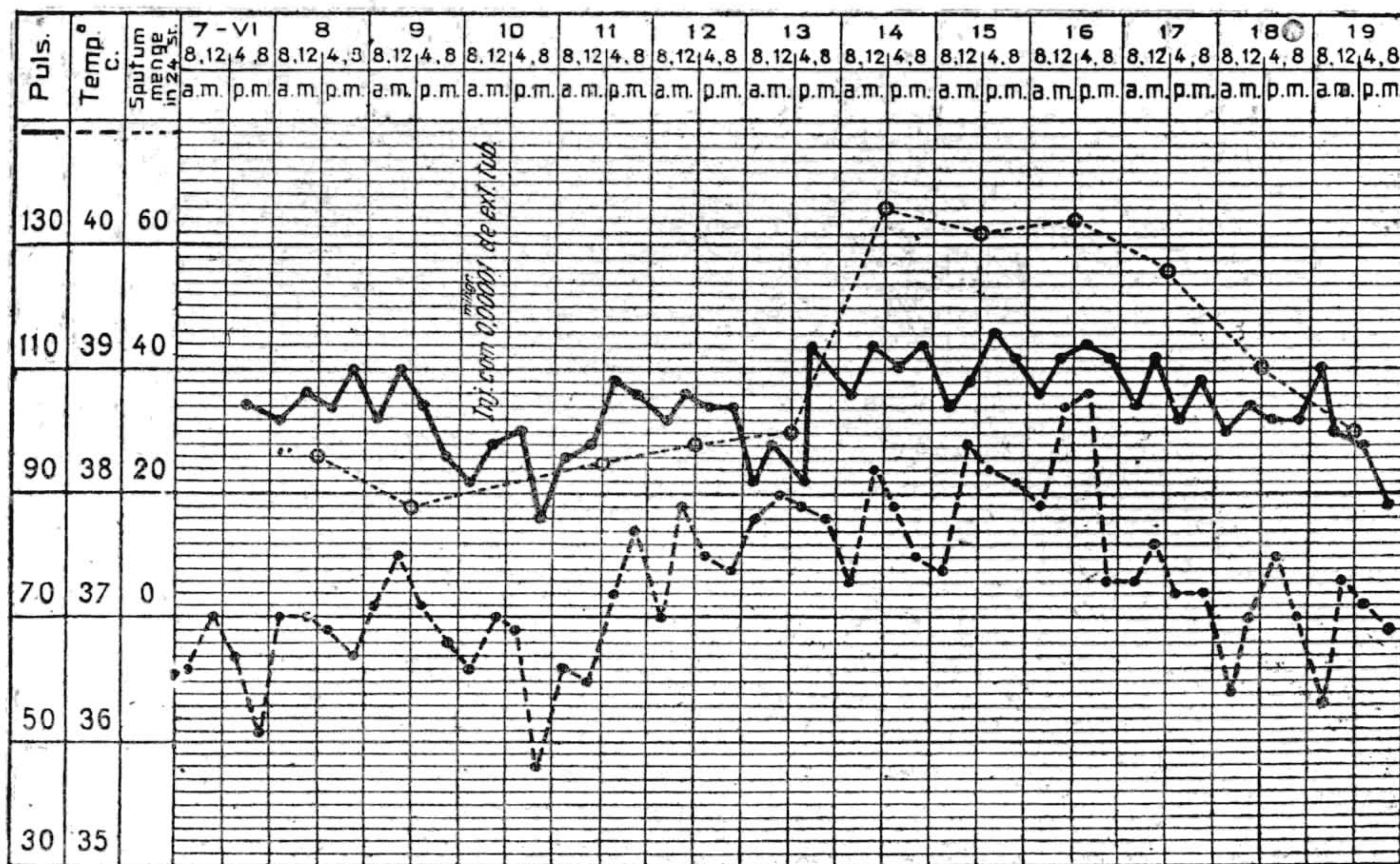
Observação do doente VIII

Beobachtung VIII



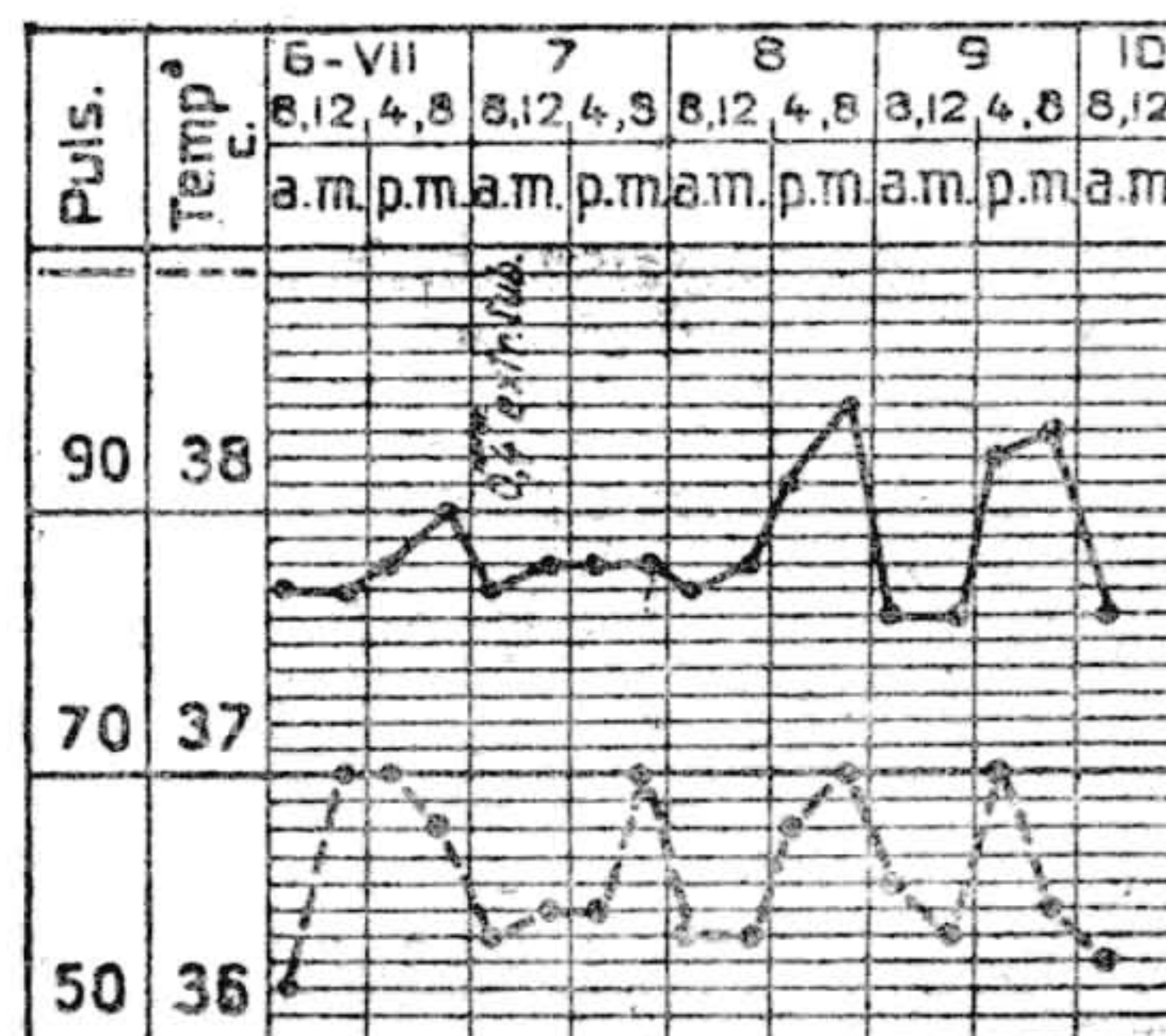
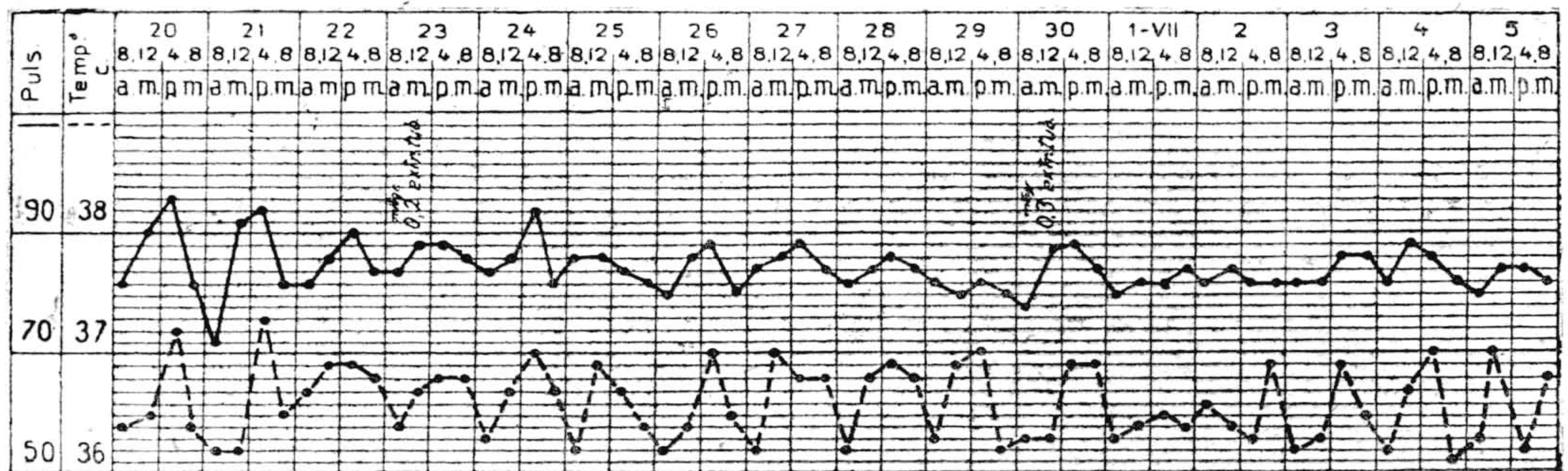
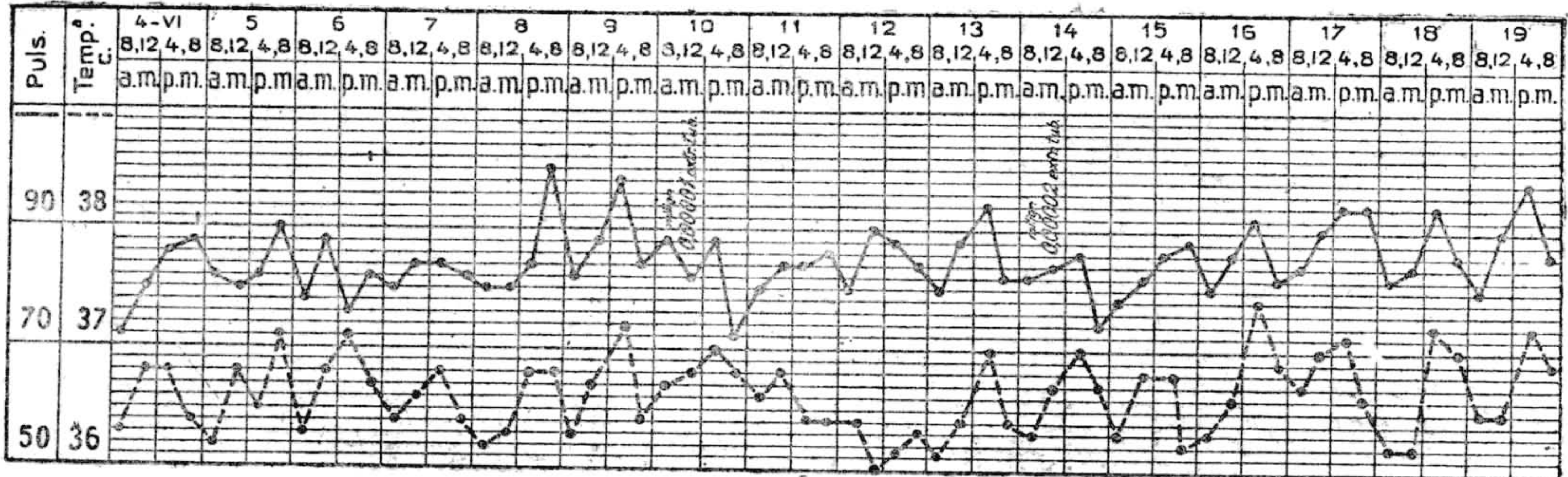
Observação do doente IX

Beobachtung IX



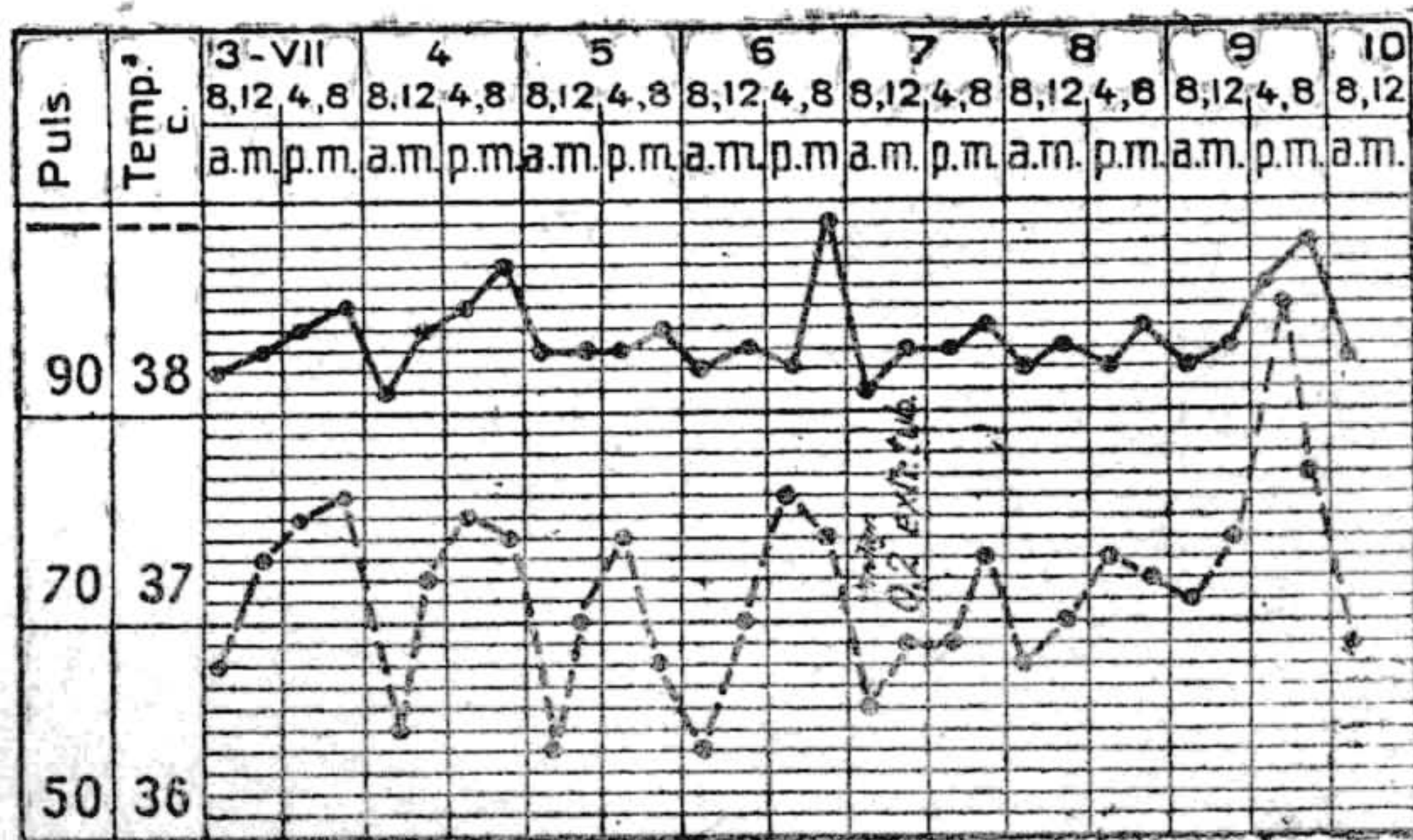
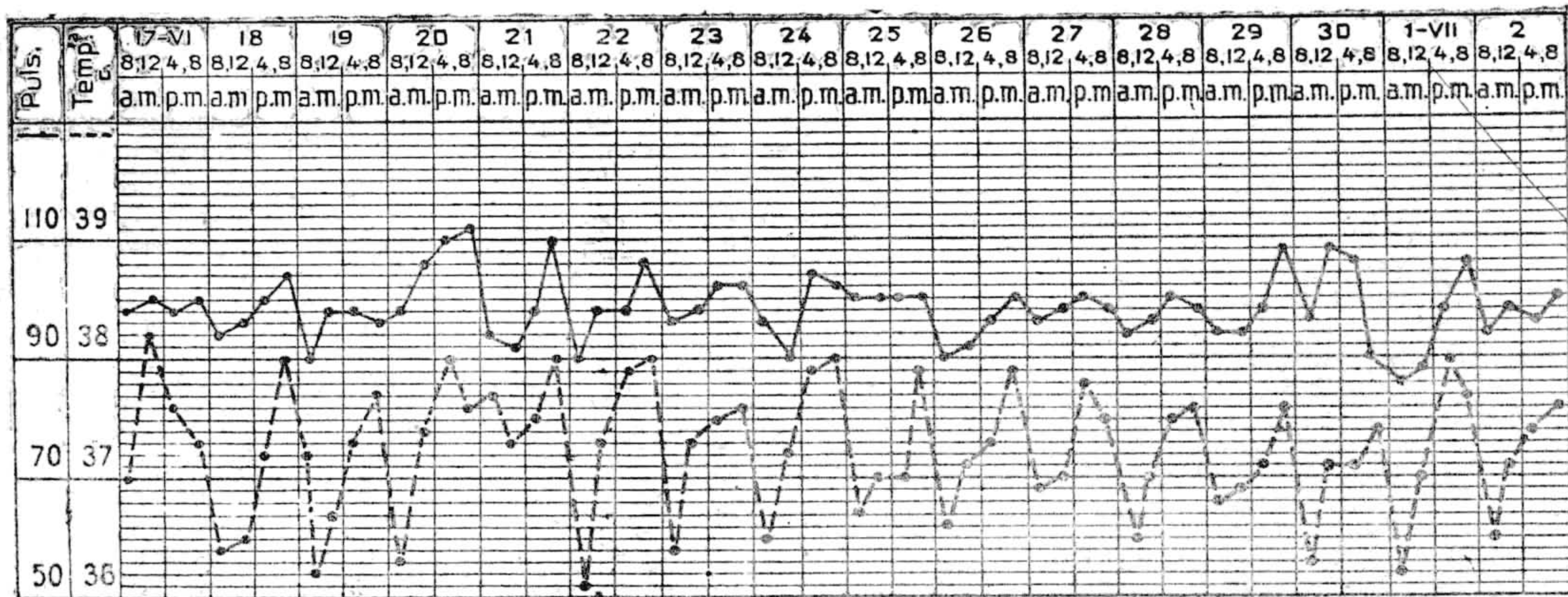
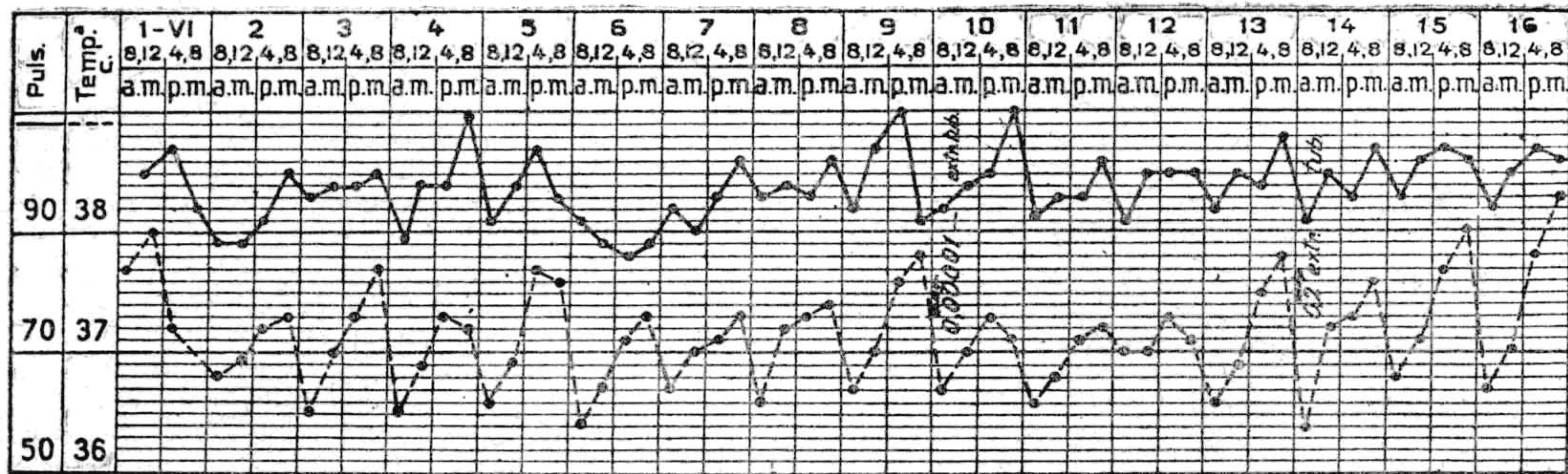
Observação do doente X

Beobachtung X



# Observação do doente XI

# Beobachtung XI



Observação do doente XII

Beobachtung XII

