

(Aus der Lungenabteilung des Institutes für Landessozialversicherung Pestszent-  
erzsebét bei Budapest [Dirigierender Chefarzt: Doz. k. ung. Obermed.-Rat  
Dr. J. v. Barla-Szabó].)

## Experimentelle Untersuchungen über die dermatopulmonale Reaktion.

III. Mitteilung.

### Der Einfluß der dermatopulmonalen Reaktion auf die experimentelle Miliartuberkulose.

Von

Dr. Sándor Puder.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Juli 1941.)

In einer ersten, vorläufigen Mitteilung berichteten wir über die bei einer einige Stunden dauernden ableitenden Behandlung der rechten Brusthälfte des Kaninchens sich entwickelnden hyperämischen Lungenveränderungen und nannten diesen pathologischen Vorgang dermatopulmonale Reaktion (Dpr.). Den Gegenstand der ersten Arbeit bilden einsteils die während einer Dauerbehandlung mit ableitender Substanz auftretende entzündliche Reaktion in der Lunge, andernteils jene Versuche, in welchen wir das Verhalten der Dpr. bei künstlicher Gasbrust untersuchten. Die diesbezüglich gewonnenen Ergebnisse weisen darauf hin, daß die ausgelöste Haut-Lungenwirkung nicht unmittelbar, d. h. im Wege des Kontaktes, sondern durch einen Reflexmechanismus zustande kommt. Diese Untersuchungen stellten jedoch bloß einen mittelbaren Beweis für die neurale Entstehungsweise der Dpr. dar, die unmittelbare Beweisführung besteht in der histologischen Untersuchung der an der Reaktion teilnehmenden nervösen Elemente. Diese von uns gleichfalls ausgeführten Untersuchungen wurden in einer zweiten Arbeit veröffentlicht. Sie führten zum Ergebnis, daß im Ganglion stellatum und im Grenzstrang der beeinflußten Seite eine hyperämische entzündliche Veränderung auftritt als unmittelbarer Beweis für die reflektorische Entstehungsweise der Dpr.

In vorliegender Mitteilung besprechen wir jene Versuche, in welchen wir den Einfluß der Dpr. auf eine experimentell erzeugte akute Lungen-tuberkulose untersuchten.

Die Versuchsanordnung war die, daß zunächst als Kontrolle bloß eine Infektion mittels intravenös eingespritzter Tuberkelbacillen erzeugt wurde. Im zweiten Versuch wurde zuerst die ableitende Behandlung ausgeführt und erst später infiziert. In der dritten Gruppe ging die Infektion der ableitenden Behandlung voran.

Den Auszug aus den Versuchsprotokollen geben wir im folgenden.

*Versuch 1.* Zum Zwecke der Kontrolle Einspritzung von 1 mg einer Aufschwämung humaner Tuberkelbacillen in die Ohrvene eines Kanin-

chens. 52 Tage später Tötung des Tieres. *Die Sektion* ergibt in beiden Lungen, besonders in den apikalen Teilen der Oberlappen stecknadelkopfgroße, nach oben dichter, nach unten zerstreut liegende Herde, welche stellenweise zusammenfließen. In der Leber 1—2 graue Knötchen, die größer als ein Stecknadelkopf sind. *Mikroskopisches Bild:* In der

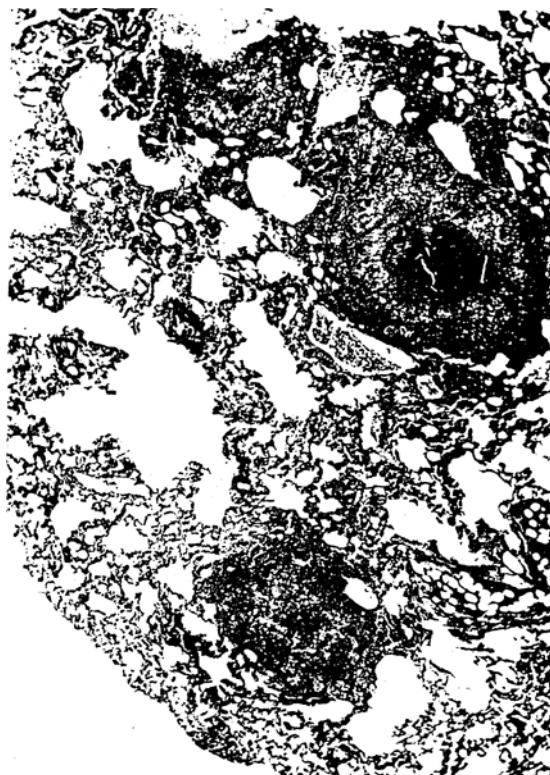


Abb. 1 (Kaninchen 2). *Rechte Lunge.* Geringe Blutfülle, spärlich verstreute Tuberkel mit zentraler Verkäsung. In einzelnen miteinander verschmolzenen Knötchen Verkäsung ausgedehnter (Mikrophotogramm).

etwas hyperämischen rechten Lunge sind regellos zerstreute tuberkulöse Knötchen sichtbar. Diese Tuberkel sind an Epitheloidzellen ziemlich reich, spärlich finden sich in ihnen auch Riesenzellen und sie sind von einem lymphoiden Hof umgeben. Einzelne Knötchen sind miteinander verschmolzen. Im Zentrum der meisten ist Verkäsung bemerkbar. Die Verkäsung ist nur in den verschmolzenen Knötchen ausgedehnter, sonst ist sie nur in den zentralen Teilen derselben vorhanden. Die verkästen Herde sind an den meisten Stellen frisch, geben mit Hämatoxylin eine bläuliche Färbung, sie enthalten noch Kernfragmente. In der linken Lunge bestehen ähnliche Veränderungen.

*Versuch 2.* Die Brusthaut der Kaninchen wird an beiden Seiten mit Rasol enthaart, die rechte Brusthälfte durch 4 Wochen, täglich einmal mit Rheumapax bestrichen. Dann wird die Infektion durch i.v. Einspritzung von 1 mg einer Aufschwämung humaner Tuberkelbacillen ausgeführt und die ableitende Behandlung noch weitere 35 Tage

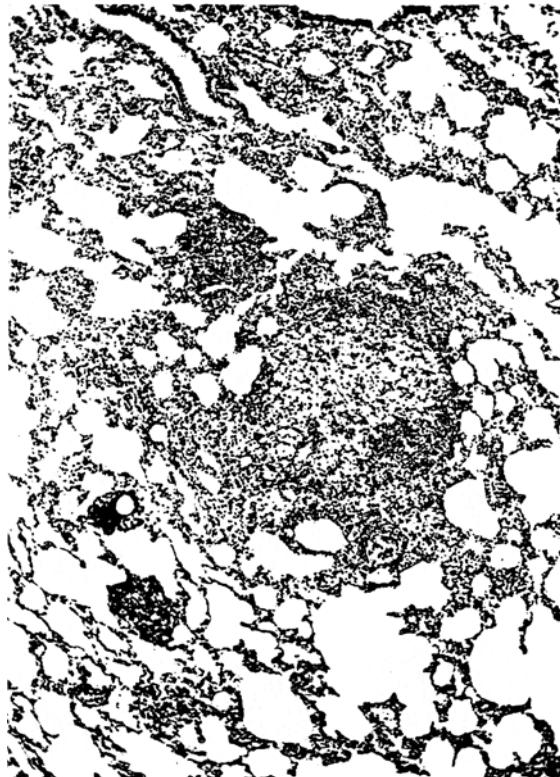


Abb. 2. (Kaninchen 2). *Linke Lunge.* Im Verhältnis zur rechten Seite (Abb. 1) die spärlich verstreuten Tuberkel ohne Verkäsung (Mikrophotogramm).

fortgesetzt. Die Gesamtdauer der ableitenden Behandlung beträgt also 63 Tage, innerhalb welchen Zeitraumes die tuberkulöse Infektion seit 35 Tagen bestand. *Bei der Sektion* (Kaninchen 2) erweist sich die rechte Lungenspitze mit der Brustwand verlötet. In beiden Lungen zerstreut liegende stecknadelkopfgroße graue Tuberkel. Es besteht zwischen beiden Seiten kein auffallender Unterschied. *Mikroskopisches Bild:* Im Oberlappen rechts besteht geringgradige Blutfülle, spärlich gesäte kleinste Tuberkel mit zentraler Verkäsung. Die verkästen Massen nehmen Blaufärbung an, sie enthalten Kernreste. Einzelne Tuberkel sind miteinander verschmolzen. An diesen Stellen ist die Verkäsung ausgedehnter (Abb. 1). In der linken Lunge scheinen die regellos, spärlich

zerstreuten Tuberkel im Verhältnis zur rechten Seite weit frischer zu sein, sie bestehen aus kleinen Haufen epitheloider Zellen, und einem lymphoidzelligen Hof; *sie sind nicht verkäst* (Abb. 2). An einzelnen Stellen weisen die Tuberkel eine etwas fortgeschrittenere Entwicklung auf, in ihrem Zentrum sind kleinste verkäste Herde sichtbar, aber selbst an diesen Stellen ist die Reaktion, im Vergleich zur anderen Seite, geringer.



Abb. 3 (Kaninchen 4). Rechte Lunge. Tuberkel an vielen Stellen miteinander verschmolzen und verkäst. Um diese herum Hyperämie und Blutungen (Mikrophotogramm).

Im Kaninchen 3 der Versuchsgruppe 2 ist die Infektion nicht angegangen. Bei der Sektion ergibt sich keine Tuberkulose der Lunge. Im mikroskopischen Bild lassen sich rechts eine starke Hyperämie und sehr erweiterte Alveolen erkennen. Die einzelnen Alveolengruppen sind mit frischem Blute ausgefüllt, Tuberkel sind nicht sichtbar. Links ist die Blutfülle geringer, Tuberkel sind gleichfalls nicht nachweisbar.

Im Versuch 3 werden beide Brusthälften der Kaninchen enthaart, in die Ohrvene 1 mg einer Aufschwemmung humaner Tuberkelbacillen eingespritzt und 12 Tage nach der Infektion mit der ableitenden Behandlung mittels Rheumapax begonnen, und zwar so, daß die rechte Brusthälfte

des Kaninchens 4 durch 38 Tage an einer kindeshandtellergroßen Stelle täglich einmal bestrichen wird. Die Gesamtdauer der Infektion beträgt daher 50 Tage. *Bei der Sektion* finden wir die rechte Lunge in geblähtem Zustande, sie ist hyperämisch, der Oberlappen ist mit stecknadelkopf- bis erbsengroßen, von einem hämorrhagischen Hof umgebenen Tuberkeln, die teilweise konfluieren, dicht besät. Im mittleren und unteren Lappen

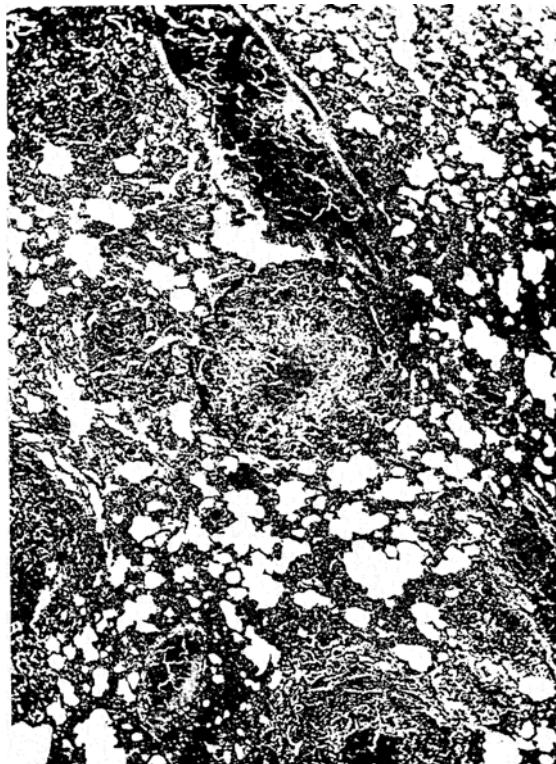


Abb. 4 (Kaninchen 4). *Linke Lunge*. Tuberkel mit perifokaler Entzündung, Verschmelzung und einer im Verhältnis zur rechten Seite (Abb. 3) geringerer Verkäsung (Mikrophotogramm).

besteht eine ähnliche Tuberkelaussaat, aber von geringerer Ausdehnung. Die linke Lunge ist blaß, in der ganzen Lunge stecknadelkopfgröße, spärlich ausgestreute graue Tuberkel. *Mikroskopisches Bild*: Im Verhältnis zum rechtsseitigen Lungenbefund beim im Versuch 2 verwendeten Kaninchen lässt das histologische Bild der rechten Lunge des Kaninchens 4 zahlreichere Tuberkel erkennen; letztere sind hirsekorngroß, an vielen Stellen miteinander verschmolzen und auf großen Strecken verkäst (Abb. 3). Um sie herum besteht Blutfülle, weiteres frischere und ältere Blutungen. In der linken Lunge sind zahlreiche Tuberkel nachweisbar, an vielen Stellen mit perifokaler Entzündung, Verschmelzung und im

Verhältnis zur rechten Seite mit geringerer Verkäsung (Abb. 4). Nichtsdestoweniger ist der Unterschied gegenüber der rechten Seite nicht so augenscheinlich und weist bloß graduelle Unterschiede auf.

Beim zur Versuchsgruppe 3 gehörenden Kaninchen 5 wurde mit der ableitenden Behandlung gleichfalls am 12. Tage nach der Infektion begonnen, doch dauerte diese infolge Eingehen des Tieres bloß 6 Tage.



Abb. 5 (Kaninchen 5). *Rechte Lunge.* Erweiterte Alveolen mit stellenweisem besonders subpleural vorhandenem Flüssigkeitsaustritt. Ganz frische miliare Aussaat mit kaum stecknadelkopfgroßen Tuberkeln, die keine Verkäsung zeigen (Mikrophotogramm).

Die Zeitdauer der Infektion betrug also 18 Tage. *Die Sektion* ergab an der Oberfläche beider Lungen dichtgedrängte, nadelstich- bis stecknadelkopfgroße, von der Oberfläche sich abhebende weißgraue Tuberkel. Die rechte Lunge ist rot gefleckt, die linke in geringerem Grade. *Mikroskopisches Bild:* Die Alveolen der rechten Lunge sind erweitert, mit stellenweisem Flüssigkeitsaustritt, besonders in subpleuralen Teilen. Ganz frische miliare Aussaat, mit kaum nadelstichgroßen Tuberkeln, die keine Verkäsung zeigen. *Die Knötchen sind in den subpleuralen Lungenteilen am zahlreichsten* (Abb. 5). Links sind die Alveolen mit seröser Flüssigkeit gefüllt, es sind Blutfülle und regellos zerstreute, besonders subpleural liegende,

ganz frische, kleinste, nicht verkäste Tuberkeln wahrnehmbar. Das histologische Bild entspricht einer beginnenden Miliartuberkulose (Abb. 6). Folglich entspricht die tuberkulöse Veränderung beim Kaninchen 5, bei welchem die vom 12. Tage nach der Infektion beginnende rechtsseitige ableitende Behandlung der Brusthaut nur 6 Tage dauerte, dem frühesten Stadium einer noch nicht verkäsenden miliaren Aussaat.

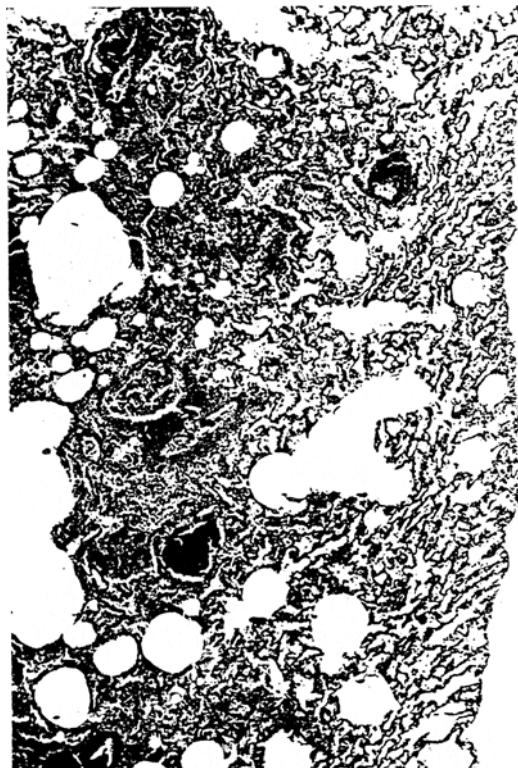


Abb. 6 (Kaninchen 5). *Linke Lunge*. Seröse Flüssigkeit in den Alveolen, Blutfülle, regellos verstreute, besonders subpleural liegende ganz frische kleinste nicht verkäste Tuberkel. Das histologische Bild entspricht einer beginnenden Miliartuberkulose (Mikrophotogramm).

Zwischen den Veränderungen der beiden Seiten besteht kein Unterschied, wahrscheinlich aus dem Grunde, weil die ableitende Behandlung beim Kaninchen 5, gegenüber der 38-tägigen beim Kaninchen 4 bloß 6 Tage dauerte.

Die Versuchsergebnisse zusammenfassend, kann folgendes gesagt werden: 1. Der Versuch 1 diente als Kontrolle; die Infektion dauerte 52 Tage, sie bewirkte in beiden Lungen eine frische, teilweise konfluierende, verkäsende Aussaat. Im Versuch 2 (Kaninchen 2) wurde das Tier während 28 Tage ableitend behandelt, danach infiziert; die Dauer der Infektion betrug 35 Tage, die des Versuches also 63 Tage. Makroskopisch besteht

zwischen den Veränderungen beider Lungen kein deutlicher Unterschied. Im histologischen Bilde zeigt jedoch die rechtsseitige tuberkulöse Veränderung eine deutliche Verkäsung. In der linken Lunge hingegen läßt sich bloß eine spärliche, geringgradige Verkäsung der Tuberkel feststellen. Im Versuch 3 wurde am Kaninchen 4 die 3 Tage fortgesetzte ableitende Behandlung 12 Tage nach erfolgter Infektion begonnen; die Versuchsdauer beträgt daher 50 Tage. Bei makroskopischer Betrachtung lassen sich in der rechten Lunge, von einem hämorrhagischen Hof umgebene, stecknadelkopf- bis erbsengroße, dicht gesäte, teilweise miteinander verschmolzene Tuberkel wahrnehmen. In der linken Lunge sind die Herde mehr zerstreut, und konfluieren nicht. Im mikroskopischen Bilde der rechten Lunge ist an zahlreichen Stellen eine Verschmelzung der Herde festzustellen, letztere sind in ansehnlichem Grade verkäst und die Veränderung ist weit ausgedehnter, als in der rechten Lunge des Kaninchens 2. Die Veränderung in der linken Lunge scheint länger zu sein, die Verkäsung verläuft in gemäßigerem Umfange. Das gleichfalls im Versuch 3 verwendete Kaninchen 5 wurde übereinstimmend mit 4 am 12. Tage nach der Infektion in Behandlung genommen. Diese Beeinflussung konnte jedoch infolge Eingehens des Tieres nur 6 Tage fortgeführt werden. Makroskopisch fanden wir in beiden Lungen nadelstich- bis stecknadelkopfgroße diskrete Tuberkeln; beide Lungen sind rot gefleckt, die rechte deutlicher. Das histologische Bild entsprach der frischen miliaren Aussaat in beiden Lungen ohne Verkäsung. Die miliaren Knoten sind in den subpleuralen Lungenteilen am deutlichsten.

Die analogen, aber in umgekehrter Anordnung ausgeführten Versuche 2 und 3 orientieren uns darüber, daß die ableitende Behandlung begünstigend auf die Entwicklung der experimentellen akuten Miliar-tuberkulose einwirkt. Das Entwicklungstempo der letzteren wird also durch den Ableitungsreiz beschleunigt. Hinzuzufügen ist, daß im Sinne der *Arndt-Schulzschen* Reizschwellenregel geringe Reize anregend, stärkere Reize noch mehr anregend wirken, sehr starke Reize jedoch eine Lähmung auslösen. In unseren Versuchen bemäßen wir die Ableitungsreizdosis nicht, einsteils weil diese unbekannt war, andernteils fragten wir nur nach der qualitativen Wirkung der Reizung. Könnten wir den Ableitungsreiz dosieren, so ist es vorstellbar, daß dieser die tuberkulöse Veränderung nicht nur anregen, sondern auch zum Stillstand wird bringen können. Die Stichhaltigkeit dieser Überlegungen soll in Versuchen, die im Gange sind, entschieden werden. In den jetzt besprochenen Tierversuchen erzeugten wir eine akute, teilweise verkäsende Miliar-tuberkulose, eine Tuberkuloseform, die auch sonst kaum beeinflußbar ist. Im folgenden werden unsere Versuche teilweise darauf gerichtet sein, in systematischer Auswertung mit verschiedenen Keimdosen eine der menschlichen chronischen Tuberkulose ähnliche Form zu erzeugen, um diese experimentelle Tuberkulose durch verschiedene dosierte Ableitung zu beeinflussen.