

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

Experimentelle Untersuchungen über die dermatopulmonale Reaktion.

IV. Mitteilung.

Die Wirkung der Tuberkulinprobe auf die Lunge.

Von

Dr. Sándor Puder.

Mit 4 Abbildungen im Text (10 Einzelbildern).

(Eingegangen am 29. Juli 1941.)

Im Verlaufe unserer Untersuchungen bezüglich der dermatopulmonalen Reaktion, berichteten wir in unserer ersten Mitteilung über Tierexperimente, deren Ergebnis das folgende war: 1. das bloße Anlegen eines Pneumothorax ruft keine entzündliche Reaktion in der Lunge hervor und 2. die im Zusammenhang mit einer Gasbrustanlegung ausgeführte Ableitung auf die Haut löst in der Lunge eine entzündliche Reaktion aus, so daß die dermatopulmonale Reaktion nicht auf dem Wege der Nachbarschaft, sondern reflektorisch zustande kommen muß. Der unmittelbare Beweis hierfür wurde von uns in der zweiten Mitteilung vorgelegt, indem wir im Ganglion stellatum der beeinflußten Seite Gefäßerweiterung, Blutung, zellige Infiltration, ferner Veränderungen in Ganglienzenellen, also eine herdförmige Ganglionitis — bei normalem Befund im entsprechenden Gebilde der anderen Seite — nachwiesen; des weiteren lieferten wir durch den Nachweis dieser Veränderungen im Ganglion auch das anatomische Substrat für den angenommenen Reflexbogen. In einer dritten Arbeit berichteten wir darüber, daß bei Kaninchen nach vorangehender Ableitung auf die Haut eine künstlich gesetzte akute Tuberkulose größere Ausdehnung und schwereren Charakter an der beeinflußten Seite annahm. Es wurde gleichzeitig bemerkt, daß die Reizdosis der Ableitung nicht bemessen wurde. Im Zusammenhang hiermit gaben wir der Überlegung Ausdruck, daß bei der künftig zu erwartenden Dosierung des Ableitungsreizes, die Vorstellung im Sinne der Reizschwellenregel nach Arndt-Schulz möglich sei, dieser Reiz werde die tuberkulöse Veränderung nicht nur fördern, sondern auch im Gegenteil hemmen können.

Im vorliegenden wünschen wir jene Untersuchungen zu veröffentlichen, in welchen wir die Wirkung ermittelten, die die Tuberkulinimpfung auf die Lungen ausübt. Die Versuche wurden an normergischen (gesunden, nicht infizierten) und allergischen Kaninchen ausgeführt.

Die Allergie wurde durch eine Impfung mit bovinen Tuberkelbacillen erzeugt, indem 6 Platinösen Bakterien in 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und 0,2 ccm der Suspension in die Bauchsubcutis injiziert wurden.

Nun erhielten 4 normergische und 4 allergische Kaninchen, nach gründlicher Enthaarung, je 0,2 ccm einer 1:1000 verdünnten Alttuberkulinlösung auf der rechten Seite der Brust intracutan. 4 andere allergische und 4 normergische Kaninchen wurden mit je 0,2 ccm des unverdünnten Alttuberkulins in derselben Weise behandelt. Aus jeder der

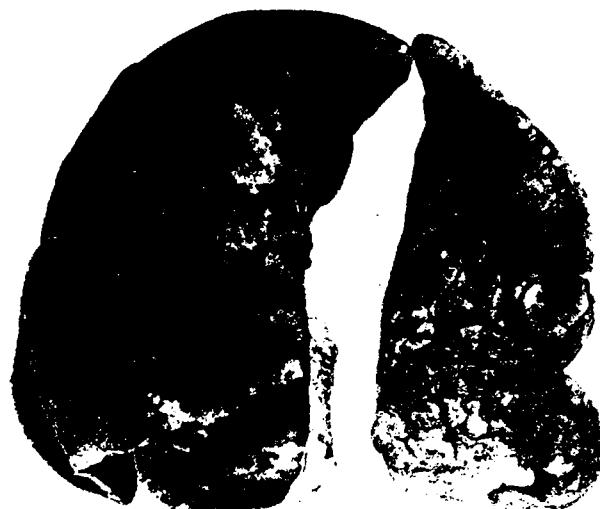


Abb. 1a. Normergische Versuchsreihe. Versuch 3. Die rechte Lunge ist mindestens doppelt so groß als die linke (rechte Lunge 14,5 g, linke Lunge 6,5 g), gebläht, brüchig, von tiefroter Farbe; Blutungen, die stellenweise zusammenfließen und hämorrhagische Infiltrationen bilden (Photogramm).

vierer Kaninchengruppe wurden 2 Kaninchen nach 24 Stunden, 2 andere nach 1 Woche getötet. 2 weitere Kaninchen dienten als Kontrolltiere, indem das eine nur enthaart, das andere nur allergisiert wurde.

Nachstehend geben wir den Auszug aus den Versuchsprotokollen:

Normergische Versuchsreihe.

Versuch 1. In der Mitte der rechten Brustwand intracutane Injektion von 0,2 ccm einer 1:1000 verdünnten AT-Lösung. Tötung nach 24 Stunden. Bei der Sektion keine Veränderung an der Haut sichtbar. Die rechte Lunge ist gleichmäßig derb und starr, ihre konvexe Oberfläche ist mit Ausnahme der scharfen Randpartien dunkelrot, geschwellt, nicht elastisch, an der Pleura sind nadelstichgroße hämorrhagische Flecken

sichtbar. Die linke Lunge ist zusammengesunken, von rosaroter Farbe, elastisch. Ihre Pleura zeigt keine Veränderung. *Mikroskopischer Befund:* In der rechten Lunge ist eine mäßige akute Lungenblähung mit DurchrisSEN der Alveolenscheidenwände vorhanden. Fleckige Blutfülle der Alveolenwände; die erweiterten Bronchien enthalten Blut. Blutungen ins Bindegewebe, hauptsächlich unter dem Brustfell. Die

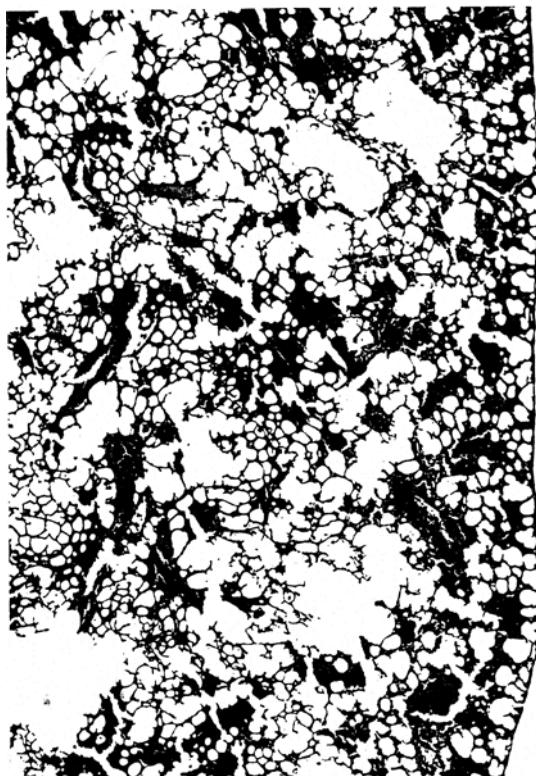


Abb. 1b. Normergische Versuchsreihe. Versuch 3. Rechts: Volumen pulmonum aetatum. Hochgradiges Emphysem. In subpleuralem Gebieten massenhafte kleine, 3--5 Alveolen einnehmende Blutungen (Mikrophotogramm).

Arterien sind mittelweit und verengt, sie enthalten Blut und Serum. Die linke Lunge zeigt im großen und ganzen dasselbe Bild, aber *Blutungen fehlen*, bloß eine fleckige Blutfülle der Septen ist vorhanden. Verengte Arterien; die Bronchien enthalten Blut (Aspiration?)

Versuch 2. Intracutane Injektion von 0,2 cem einer 1:1000 verdünnten AT-Lösung an der rechten Brustwand. Tötung nach 1 Woche. *Die Sektion* ergibt eine mäßige Schwellung und bläuliche Verfärbung der rechten Lunge, die besonders im Bereich des Unterlappens, welcher

punktförmige subpleurale Blutungen aufweist, ausgeprägt sind. Die Oberfläche ist glatt. Die linke Lunge ist von rosaroter Farbe, zusammen gesunken, mit glänzendem glatten Brustfell. *Mikroskopisches Bild:* In der rechten Lunge sind die Alveolen von mittlerer Weite, die Gefäße bluterfüllt; subpleural befinden sich ausgedehnte Blutungen. In der

linken Lunge sind mäßig erweiterte Alveolen, mäßiges Emphysem feststellbar. Die Blutfülle ist auch hier vorhanden, jedoch ohne subpleurale Blutungen.

Versuch 3. Intracutane Injektion von 0,2 ccm einer AT-Stammlösung in der Mitte der rechten Brustwand. Tötung nach 24 Stunden. *Sektionsbefund:* Die rechte Lunge (Abb. 1a) ist mindestens doppelt so groß, als die linke (rechte Lunge 14,5 g, linke Lunge 6,5 g), gebläht, brüchig, ihre mit dichten punktförmigen Blutungen gesprengelte Oberfläche ist von tiefroter Farbe; die Blutungen fließen stellenweise zusammen und bilden hämorrhagische Infiltrationen. An der Konvexität aller drei Lappen weisen die Rippendruckstellen hellrote Verfärbung auf,

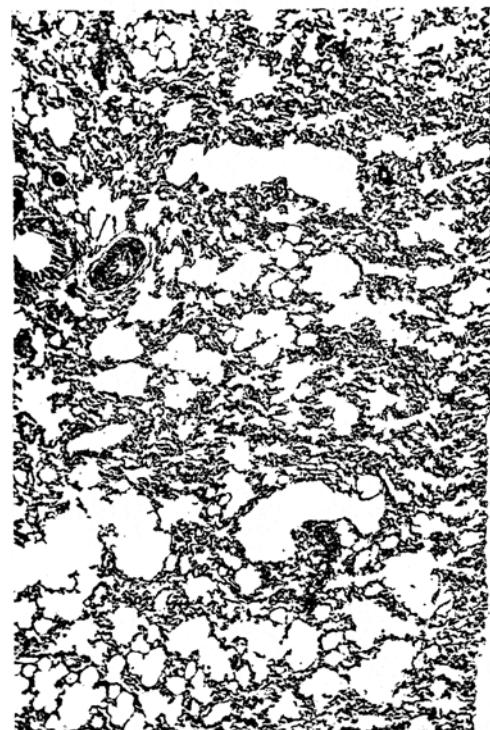


Abb. 1e. Normergische Versuchsreihe. Versuch 3. Links: normaler Luftgehalt, mit stellenweise geringem Emphysem, Gefäße von mittlerer Weite; mittlerer Blutgehalt (Mikrophotogramm).

die sich in die Zwischenrippenräume vorwölbenden Partien behielten dagegen im großen und ganzen die natürliche Farbe der Lunge. Die linke Lunge ist zusammengesunken, von rosaroter Farbe und schwämiger Beschaffenheit; sie zeigt keine Veränderungen. Die Wandpleura und die Muskulatur der Brustwand ist an beiden Seiten normal. *Mikroskopisches Bild:* Rechts Volumen pulmonum austum. Hochgradiges Emphysem mit Durchriß der Septen. An ausgedehnten subpleuralen Gebieten bestehen massenhafte kleine 3—5 Alveolen einnehmende Blutungen (Abb. 1b). Hyperämie, Gefäße und Bronchien sind bluterfüllt. Die linke Lunge weist normalen Luftgehalt auf, mit stellenweisem

geringen Emphysem (Abb. 1c). Gefäße von mittlerer Weite; mittlerer Blutgehalt. Auch hier läßt sich wenig Blut in den Bronchien finden (Aspiration?).

Versuch 4. Intracutane Injektion von 0,2 ccm einer AT-Stammlösung, in der Mitte der rechten Brustwand. Tötung nach 1 Woche. Die Sektion weist eine geschwellte rechte Lunge von luftkissenartiger Beschaffenheit, rosaroter Farbe nach, an deren Oberfläche zerstreute hirsekorngroße und größere hämorrhagische Flecken vorhanden sind (Abb. 2). Der untere Lappen ist an einer bohnen- und an einer linsengroßen Stelle hämorrhagisch infiltriert. Die linke Lunge ist mäßig geschwollt, von luftkissenartiger Beschaffenheit, rosaroter Farbe; an ihrer Oberfläche sind keine Veränderungen nachweisbar. *Mikroskopisches Bild:* Rechts sind ein geringgradiges Emphysem und kleinste Blutungen ins Lungengewebe nachweisbar. Links bietet sich daselbe Bild, die Blutungen sind jedoch nur geringeren Grades. An beiden Seiten sind die Arterien verengt. In den Bronchien befindet sich beiderseits Blut, rechts in größerer Menge.

Bei unseren nächstfolgenden Untersuchungen war die Versuchsanordnung genau dieselbe, als die vorhin beschriebene, nur daß wir diese an allergischen, statt an normergischen Tieren ausführten. Zur allergischen Umstimmung wendeten wir Tuberkelbacillen des bovinen Typs an, und zwar so, daß wir eine dem Nährboden entnommene Bacillenmenge von 6 Normalösen, in 9 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung suspendierten. Jedes Kaninchen erhielt von dieser Suspension je 0,2 ccm ins Unterhautzellgewebe der Bauchhaut in der Mittellinie. Die Versuche wurden 1 Woche nach der erfolgten Infektion begonnen.

Allergische Versuchsreihe.

Versuch 5. 1 Woche nach erfolgter Infektion intracutane Injektion von 0,2 ccm einer 1:1000 verdünnten AT-Lösung, an der rechten Brusthälfte. Tötung nach 24 Stunden. Die Sektion (rechte Lunge 6 g, linke

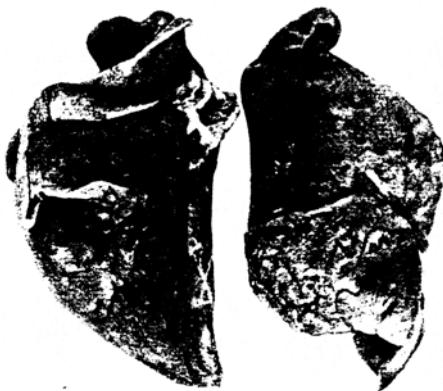


Abb. 2. Normergische Versuchsreihe. Versuch 4. Geschwellte rechte Lunge von luftkissenartiger Beschaffenheit, rosaroter Farbe, an deren Oberfläche hämorrhagische Flecken. Der untere Lappen an einer bohnen- und an einer linsengroßen Stelle hämorrhagisch infiltriert. Die linke Lunge ist mäßig geschwollt, von luftkissenartiger Beschaffenheit, rosaroter Farbe; an ihrer Oberfläche keine Veränderungen (Photogramm).

Lunge 5 g) ergibt eine geschwellte rechte Lunge von luftkissenartiger Beschaffenheit (Abb. 3a); der mittlere und untere Lappen besitzt ein glattes Brustfell, bläulich-rote Farbe; am unteren Rande des Unterlappens mehrere pfeffergroße hämorrhagische Flecken. Der Oberlappen ist zusammengesunken, von rosaroter Farbe. Die linke Lunge ist zusammengesunken, von blasser rosaroter Farbe, das Brustfell glatt glänzend. *Mikroskopisches Bild:* Beiderseits geringgradiges Emphysem. Gefäße von mittlerer Weite; mittlerer Blutgehalt. Rechts ist die Blutfülle ausgeprägter (Abb. 3b), und die erweiterten Bronchien enthalten

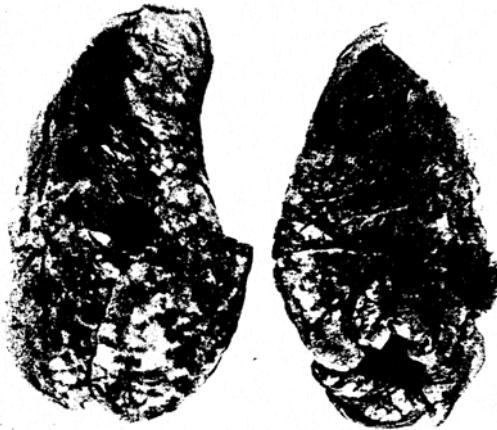


Abb. 3a. Allergische Versuchsreihe. Versuch 5. Geschwellte rechte Lunge von luftkissenartiger Beschaffenheit; am unteren Rande des Unterlappens mehrere pfeffergroße hämorrhagische Flecken. Der Oberlappen zusammengesunken, von rosaroter Farbe. Die linke Lunge zusammengesunken, von blasser rosaroter Farbe (Photogramm).

ziemlich viel Blut. Subpleurale Blutungen an derselben Seite. *Links bestehen keine Blutungen* (Abb. 3c).

Versuch 6. 1 Woche nach erfolgter Infektion intracutane Injektion von 0,2 ccm einer 1:1000 verdünnten AT-Lösung an der rechten Brusthälfte. Tötung nach 1 Woche. *Die Sektion* (rechte Lunge 11 g, linke Lunge 6,5 g) ergibt eine geschwellte rechte Lunge von luftkissenartiger Beschaffenheit, blasser rosaroter Farbe, glatter Oberfläche; an dieser sind im Bereich des Ober- und Unterlappens, ferner der interlobären Oberfläche hirsekorn- bis erbsengroße, teilweise zusammenfließende, hämorrhagische Flecken vorhanden, welche am interlobären Teil zahlreicher sind. Der Mittellappen ist geschwollen, von knotiger Beschaffenheit, im ganzen von tiefroter Farbe, mit hämorrhagischen Infiltrationen und enthält graue, brüchige Herde (Bronchopneumonie?). Dieser Lungenlappen zeigt bloß an den Randpartien rosarote Farbe. Die linke Lunge weist eine geringe Schwellung auf, ist von rosaroter Farbe, die Ober-

fläche ist glatt, es sind in ihr keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Tuberkel sind in keiner Lunge sichtbar. *Mikroskopisches Bild:* Rechts Emphysem im Ober- und Unterlappen, erweiterte Alveolen, fleckige Blutungen, geringes Ödem, von Leukozyten erfüllte Blutgefäße.



Abb. 3 b. Allergische Versuchsreihe. Versuch 5. Geringgradiges Emphysem; mittlerer Blutgehalt. Rechts Blutfülle ausgeprägter. Subpleurale Blutungen (Mikrophotogramm).

Im Mittellappen sind einschmelzende bronchopneumonische Herde vorhanden. *In der linken Lunge sind nur einige kleinste Blutungen und stellenweise peribronchitische Flecken nachweisbar.*

Versuch 7. 1 Woche nach erfolgter Infektion intracutane Injektion von 0,2 ccm einer AT-Stammlösung an der rechten Brusthälfte. Tötung nach 24 Stunden. *Die Sektion* (rechte Lunge 7 g, linke Lunge 5 g) ergibt eine im ganzen bläulich-rote, geschwellte Lunge, welche den Fingerdruck behält und an ihrer glatten Oberfläche einige stecknadelkopf- bis hirsekorngroße hämorrhagische Flecken aufweist. Der Oberlappen ist nur wenig geschwollen. Die linke Lunge ist von rosaroter Farbe, der Oberlappen ist zusammengesunken, der Unterlappen dunkelrot, er zeigt

geringe Schwellung. An ihrer Oberfläche ist keine Veränderung sichtbar. *Mikroskopisches Bild:* Rechts sind die Gefäße erweitert, blutbefüllt; in den Scheidewänden feine capilläre Blutfülle, einige kleinere Blutungen, mit geringem Serumaustritt. Die linke Lunge ist von geringerem Luftgehalt, als die rechte. Geringgradiges Emphysem. Auch

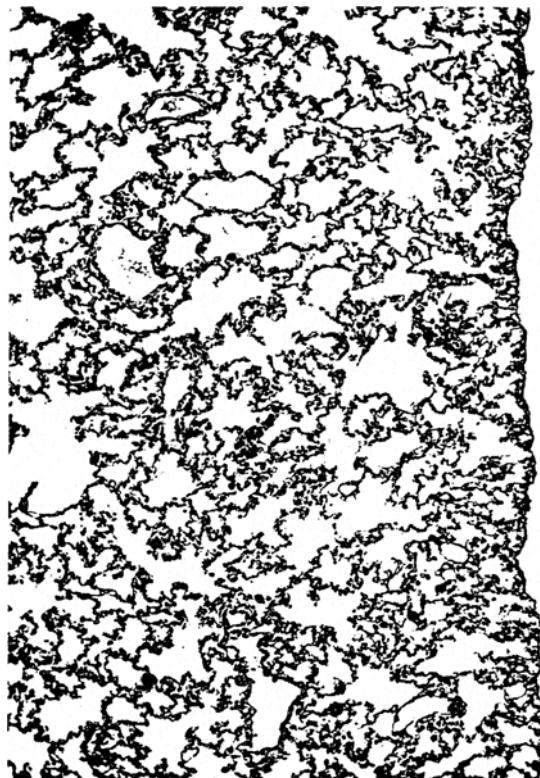


Abb. 3c. Allergische Versuchsreihe. Versuch 5. Geringgradiges Emphysem; mittlerer Blutgehalt. Links ist die Blutfülle gering. Es bestehen keine Blutungen (Mikrophotogramm).

hier sind bluterfüllte Gefäße zu finden. Obzwar die Blutfülle der Septen auch hier erkennbar ist, ist diese rechts trotzdem stärker.

Versuch 8. 1 Woche nach erfolgter Infektion intracutane Injektion von 0,2 ccm einer AT-Stammlösung an der rechten Brusthälfte. Tötung nach 1 Woche. *Bei der Sektion* (rechte Lunge 13 g, linke Lunge 7 g) lässt sich eine geschwellte, derbe, stellenweise drüsige Beschaffenheit besitzende rechte Lunge nachweisen, deren Mittel- und Unterlappen den Fingereindruck behält (Abb. 4a). Die Lungenspitze ist von rosa-roter Farbe, die übrigen Gebiete der Lunge, besonders der mittlere und untere Lappen, sind von tiefroter Farbe, durch fleckige Blutungen

infiltriert. Die linke Lunge ist mäßig geschwelt, von luftkissenartiger Beschaffenheit und im ganzen von rosaroter Farbe. Bloß im Unterlappen befindet sich eine hämorrhagisch infiltrierte Stelle von der Größe einer gekochten Bohne. Tuberkel sind nicht sichtbar. *Mikroskopisches Bild:* In allen Teilen der rechten Lunge sind die Alveolen von Blutungen überflutet, ödematos, die Gefäße erweitert, bluterfüllt, auch die Bronchien enthalten Blut (Abb. 4b). Vielfach findet sich das Epithel der Bronchien abgehoben; katarrhalische Erscheinungen. Diese Veränderungen nehmen gegen das Innere der Lappen an Intensität zu. Große



Abb. 4a. Allergische Versuchsreihe. Versuch 8. (Rechte Lunge 13 g, linke Lunge 7 g.) Die rechte Lunge geschwelt, derb, stellenweise von drüsiger Beschaffenheit. Die Lungenspitze ist von rosaroter Farbe, die übrigen Gebiete der Lunge, besonders der mittlere und untere Lappen von tieferotter Farbe, durch fleckige Blutungen infiltriert. Die linke Lunge ist mäßig geschwelt, von luftkissenartiger Beschaffenheit und im ganzen von rosaroter Farbe. Bloß im Unterlappen befindet sich eine hämorrhagisch infiltrierte Stelle von der Größe einer gekochten Bohne (Photogramm).

Flüssigkeitsansammlungen um die Arterien. Links liegen dieselben Veränderungen *in bedeutend geringerem Grade vor* (Abb. 4c).

Versuch 9. Ein der Kontrolle dienendes Kaninchen, dessen Brustwand bloß mit dem benützten Enthaarungsmittel („Rasol“) behandelt wurde. Tötung nach 1 Woche. Bei der Sektion fanden wir beide Lungen (rechte 4,5 g, linke 3 g) zusammengesunken, von blasser rosaroter Farbe. *Mikroskopisch* ließen sich normale Verhältnisse in den Lungen finden.

Versuch 10. Kontrolle für das Angehen der Infektion. Nach Enthaarung erhält das Kaninchen in die Mitte der Bauchhaut eine subcutane Injektion von 0,2 ccm der vorhin beschriebenen Suspension aus Tuberkelbacillen bovinen Typs. Tötung nach 2 Wochen. Die Sektion (rechte Lunge 13 g, linke Lunge 13 g) ergibt eine geschwelt, im ganzen rote rechte Lunge von daumenkissenartiger Beschaffenheit, deren Randpartien von hämorrhagischen Infiltrationen tieferotter Farbe eingenommen

werden. Die linke Lunge ist im ganzen tiefrot; besonders ausgeprägt ist die Schwellung der Randpartien, diese besitzen eine daunenkissenartige Beschaffenheit. Beim Betasten fühlen sich die Lungen wie Lebergewebe an. Tuberkel sind nicht sichtbar. *Das mikroskopische Bild* ist in beiden Lungen dasselbe. Diffuse hochgradige Blutfülle, erweiterte

bluterfüllte Arterien, bluterfüllte Septen; fleckenförmig verstreuter Serumaustritt in den Alveolen.

Bei der Zusammenfassung der Versuche können wir feststellen, daß nach der an der rechten Seite intracutan verabreichten Tuberkulininjektion sowohl bei normergischen, als bei künstlich allergisch gemachten Tieren, wohl umschriebene pathologisch-anatomische und histologische Veränderungen in der rechten Lunge in Form von subpleuralen, sowie in der Lunge verstreuten Blutungen, Ödemen und verschiedenen entwickelten Emphysems auftreten. Die links gefundenen ähnlichen Veränderungen waren in allen Fällen von wesentlich geringerem Ausmaße.

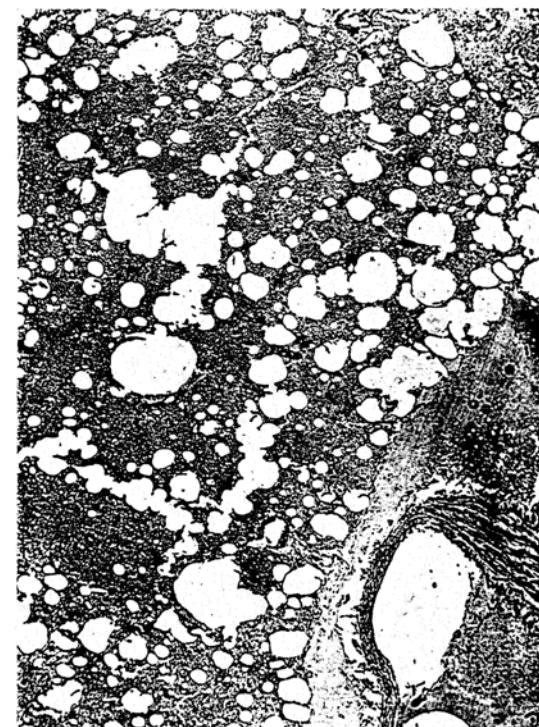


Abb. 4 b. Mikrophotogramm. Allergische Versuchsreihe. Versuch 8. In allen Teilen der rechten Lunge die Alveolen von Blutungen überflutet, ödematos, die Gefäße erweitert, bluterfüllt, auch die Bronchien enthalten Blut. Epithel der Bronchien vielfach abgehoben; katarrhalische Erscheinungen. Große Flüssigkeitsansammlungen um den Arterien (Mikrophotogramm).

Die beschriebenen Untersuchungen lassen die Folgerung zu, daß das im Bereich der Lunge in die Haut injizierte Tuberkulin, also die von diesem ausgelöste dermatopulmonale Reaktion in ihrer Wirkung, neben der vermutlichen Allgemeinreaktion — wie bereits aus den vorangegangenen Versuchsreihen bekannt — *lokal begrenzt ist*. Hieraus würde aber jene therapeutische Überlegung hervorgehen, daß gewisse umschriebene spezifische Lungenprozesse, etwa durch über denselben angebrachten Tuberkulininjektionen zu beeinflussen wären. Die experimentelle Ermittlung dieser Frage ist im Gange und es mögen vor dem

Abschlusse derselben die vorliegenden Versuchsergebnisse dazu ermahnen, daß therapeutische Tuberkulininjektionen nicht in die Haut der Brustwand verabreicht werden sollen, sondern, wie es gegenwärtig richtig ausgeübt wird, in den Arm, oder in den Schenkel. Diese letztere Überlegung sprechen wir auch in dem Bewußtsein aus, daß die in unseren Versuchen in die Haut der Kaninchen gespritzten Tuberkulin-

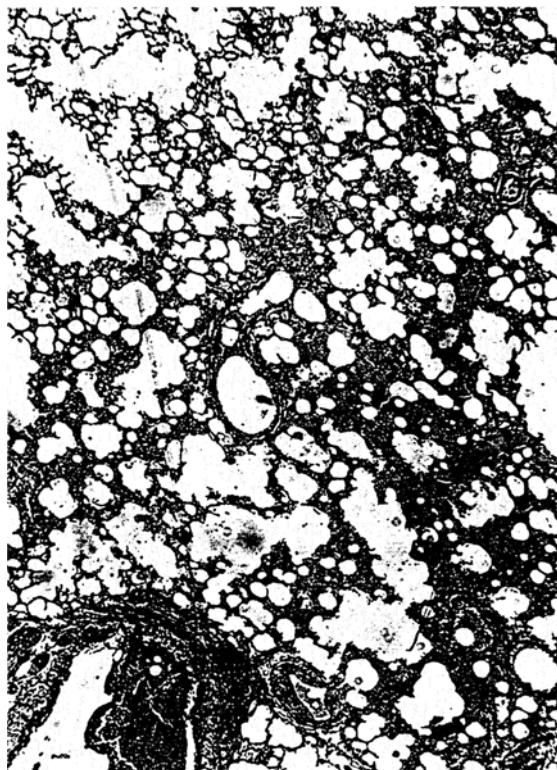


Abb. 4c. Mikrophotogramm. Allergische Versuchsreihe. Versuch 8. In der linken Lunge dieselben Veränderungen wie rechts (Abb. 4b), aber in bedeutend geringerem Grade (Mikrophotogramm).

mengen auf Körpergewichtskilogramme umgerechnet, ein Vielfaches der beim Menschen angewandten Mengen darstellen.

Das in die Haut gespritzte Tuberkulin löste eine seitengebundene *hyperergische* Reaktion aus. Ob diese Reaktion eine spezifische sei, oder nicht, das müssen Versuche mit den Eiweißfraktionen des Tuberkulins bzw. mit reinem Glycerin entscheiden.

Die durch das Tuberkulin auf die Lunge ausgeübte seitengebundene Wirkung stellt übrigens einen neueren Beweis für die dermatopulmonale Reaktion, sowie für den von uns angenommenen Pathomechanismus derselben dar.