

Aus der Pathologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Tempelhof.

Die perifokalen Blutungen bei der Lungentuberkulose und ihre Deutung*.

Beitrag zur Lehre von der Pathergie.

Von

R. RÖSSE.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Oktober 1951.)

Die experimentelle Immunobiologie hat uns mit einer Anzahl von gesetzmäßigen Erscheinungen bekanntgemacht, die sich bei den variierten Abwandlungen der Auseinandersetzung des Versuchstieres und seiner Organe mit den verschiedenen Antigenen einstellen; man hat sie meist als „Grundversuche“ oder „Phänomene“ bezeichnet und nach ihren Entdeckern benannt, wie etwa den KOCHSchen Grundversuch, das PFEIFFERSche, das ARTHUSSche, das Shwartzman-Phänomen. Es ist eine Eigentümlichkeit in der Geschichte der Immunitäts- und im besonderen der Allergieforschung, daß sie vielfach nicht vom Menschen und vom Krankenbett ausgegangen ist und die klinischen Beobachtungen dann im Tierversuch nachgeahmt und aufgeklärt wurden, wie es sonst meist, z. B. in der Stoffwechsel- und Kreislaufpathologie geschah, sondern daß umgekehrt nach der Entdeckung einer Gesetzmäßigkeit erst gefragt werden mußte und gefragt wurde, ob sie auf den Menschen anwendbar seien, ob sie „spontan“ bei Mensch und Tier als „Krankheit“ oder „Anpassung“ vorkommen, d. h. ob sie pathologisch-physiologisch und pathologisch-anatomisch wertvoll wären.

Gerade von einigen „Grundversuchen“ konnte es anfangs so scheinen, als ob sie für die menschliche Pathologie von geringer oder keiner Bedeutung wären. Jedoch hat sich im Verlauf der Zeit immer wieder herausgestellt, daß der Mensch sich nicht anders verhält als das Versuchstier, daß er unter den gleichen Bedingungen wie dieses z. B. Agglutinine und Präzipitine in seinem Blute bildet, daß anaphylaktischer Schock und anaphylaktische Entzündung bei ihm möglich sind, diese freilich meist unter Umständen, die einem Experiment gleichkommen, wie bei Schutzimpfungen (Serumkrankheit). Aber abgesehen davon sind die letztgenannten Reaktionen extreme Vorkommnisse, und nur mit ihren abgeschwächten Formen, wie protrahierter Schock, allergische Entzündungen und dergleichen ist unter den natürlichen Bedingungen

* Nach einem Vortrag auf dem I. Internationalen Allergistenkongreß in Zürich, September 1951.

spontaner Krankheiten mit ihrer nicht so hoch getriebenen Allergie und ihren schwachen „Erfolgsberührungen“ praktisch zu rechnen. Daß aber auch der durchschnittliche Verlauf einer Infektionskrankheit seine Parallele und seine Deutung in jenen „Grundversuchen“ findet, dafür ist die postprimäre Tuberkulose ein besonders eindrucksvolles Beispiel. Der „Kochsche Grundversuch“ besagt bekanntlich, daß die örtliche Reinfektion eines bereits tuberkulösen (also allergischen) Tieres zum Unterschied von der primären tuberkulösen Impfung nicht fortschreitet, sondern gesperrt wird. (Vergleiche auch KRAUSE und WILLIS 1925.) FREUND und ANGEVINE (zit. nach OPIE) zeigten die Abhängigkeit dieser Sperrung von der Virulenz (1936). Dem entspricht beim Menschen das Verhalten des tuberkulösen Reinfekts, der auf die Eintrittspforte (Bronchien, Alveolen, Haut, Darmschleimhaut) beschränkt bleibt und nicht (oder kaum, auf dem Lymphwege) um sich greift. Genau dasselbe findet man auch bei der anaphylaktischen Entzündung (RÖSSLE, GRÉGOIRE, OPIE) und bei anderen nicht tuberkulösen Reinfektionen, z. B. nach einigen bei uns wenig bekannten amerikanischen Arbeiten bei Streptokokkeninfektionen (ANGEVINE 1934, McEVEN und SWIFT 1935).

Auch für das SANARELLI-SHWARTZMANSche Phänomen ist schon versucht worden, auf Übereinstimmungen mit auffälligen Vorkommnissen bei menschlichen Infektionen hinzuweisen (RÖSSLE 1932, HORSTER 1938). SANARELLI injizierte Kaninchen intravenös Choleravibrionen und sodann nach 24 Std wiederum intravenös Kulturfiltrat von *Bact. coli*; dort wo von der Vibrioneneinspritzung Erreger sich abgesiedelt hatten, entstanden heftige Blutungen, gleichzeitig erlitten die Tiere einen schweren Schock. SHWARTZMAN erzielte gleichfalls eine hämorrhagische Reaktion, wenn er zur Vorbereitung (Umstimmung) eine subcutane Einspritzung von gewissen bakteriellen Kulturfiltraten vornahm und zur Auslösung nach rund 24 Std eine intravenöse Reinjektion derselben oder anderer Filtrate folgen ließ. Die „Umstimmung“ durch die vorbereitende Injektion schafft in diesem Falle eine erhöhte Verletzlichkeit der Capillarwandungen, so daß ein im Blute kreisendes Capillargift sofort zu capillären Blutungen und im Gewebe zu eitriger und nekrotisierender Entzündung führt. Es lag daher nahe, den Vorgang mit den hämorrhagischen Entzündungen bei Mischinfektionen, wie Influenza (RÖSSLE) und mit schweren Formen der Appendicitis, Colitis, Pancreatitis (HORSTER) zu vergleichen.

Nun scheint aber die Tuberkulose nicht selten eine besondere Fähigkeit zu besitzen, eine solche „Vulnerabilität“ der Gefäße herbeizuführen, wofür es sowohl klinische als pathologisch-anatomische und experimentelle Hinweise gibt. Freilich bedarf es bei der Tuberkulose nicht stets eines spezifischen oder unspezifischen sensibilisierenden Vorgangs, da Tuberkulin (Alttuberkulin) hämotoxische Partialstoffe enthält; bemer-

kenswert ist aber, daß bei dem bereits tuberkulösen Tier besonders leicht Blutungen durch Tuberkelbacillenstoffe ausgelöst werden, so nach SMITHBURN und SABIN (1938) durch intracutane Injektion sowohl der Phosphatidfraktion als der Proteinfraction des Tuberkulins (zit. nach ROULET und BRENNER); auch bei dem KOCHSchen Grundversuch treten Blutungen auf, desgleichen bei der experimentellen Reinfektion mit Tuberkulose in den Lungen von Kaninchen (BIEHLING 1935). Sie geben vielleicht eine Erklärung für die meines Wissens bis jetzt pathologisch-anatomisch nicht aufgeklärten „Initialblutungen bei Lungentuberkulose“. Im Jahre 1891 hat eine offizielle Rundfrage über die Wirksamkeit des damals herausgegebenen „KOCHSchen Heilmittels gegen Tuberkulose“ stattgefunden; unter den Antworten der Vertreter der Pathologischen Anatomie finden sich mehrere Hinweise auf hämorrhagische Prozesse mit der Angabe, daß sie vielleicht auf die Tuberkulinbehandlung zurückzuführen seien; so erwähnt R. VIRCHOW neben anderen „gefährlichen Folgen der Injektion“ „hämorrhagische Vorgänge“, PONFICK (Breslau) „kleine Blutergüsse und Ödeme in Lungen, Bronchien und Darm“, AOKERMANN (Halle) „in unmittelbarer Nachbarschaft tuberkulöser Neubildungen mit Hyperämie und Hämorrhagie verbundene Entzündungsprozesse“; NEUMANN (Königsberg) sah „ungewöhnliche“ Hyperämie und Blutungen im Rand tuberkulöser Dünndarmgeschwüre (vgl. den damaligen Bericht von A. GUTTSTADT).

In diesen Fällen kann es sich sehr wohl um spezifisch-allergische Reaktionen handeln, und das Auftreten von Blutungen braucht dabei um so weniger eine Eigentümlichkeit der Tuberkulose zu sein, als solche schon bei der gewöhnlichen anaphylaktischen Entzündung aufzutreten pflegen (RÖSSE 1914). Anders steht es beim Schwartzman-Phänomen: hier liegt keine spezifische Antigen-Antikörperreaktion vor, hier stehen auch die Blutungen im Mittelpunkt der pathologischen Erscheinungen und müssen als Ausdruck einer *akuten* Erhöhung der Vulnerabilität durch ein erstes Gift angesehen werden, worauf erst ein zweites (oder die Wiederholung des ersten) die Blutungen auslöst.

Einen sehr merkwürdigen, wie ich glaube einzigartigen Fall, der dieser experimentellen Sachlage entspricht, glaube ich vor einiger Zeit gesehen zu haben. Wegen seiner möglichen grundsätzlichen Bedeutung auch für das Verständnis von „Exacerbationen“ möchte ich ihn mitteilen.

Es handelt sich um eine 24jährige Krankenschwester, welche am Tage vor dem Tod wegen beiderseitiger tuberkulöser Pyosalpinx operiert worden und im Verlauf von 24 Std an einer perakuten, erysipelartigen Peritonitis mit hämolytischen Streptokokken gestorben war. Die Sektion (Sektions-Nr. 440/42) ergab an tuberkulösen Veränderungen weiter eine spärliche, vermutlich hämatogene Streuung in den Lungen

und eine gehäufte beiderseitige schleichende produktive und cirrhotische Spitzentuberkulose. Schon für das bloße Auge fiel der ungewöhnliche Blutreichtum des Lungengewebes, dazu Blutungen auf, die sich an die tuberkulösen Knoten hielten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte die *Tuberkel mit einer gewissen Regelmäßigkeit von Blutungen umrandet*; sonst fanden sich keine Blutungen, sondern nur Ödeme und außerdem einzelne miliare Pneumonien (Abb. 1). In Milz und Leber waren keine Miliartuberkel.

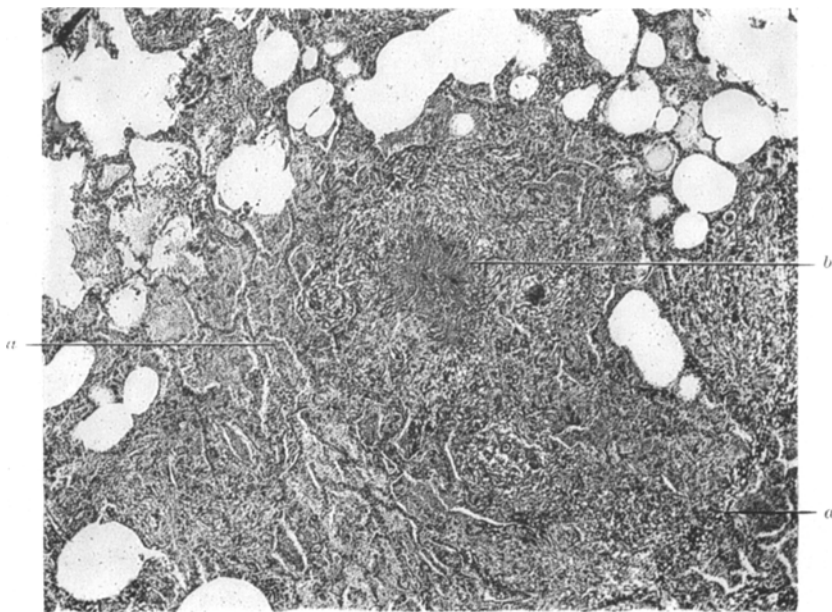


Abb. 1. Akute perifokale Blutungen (a, a) um verkäsende (b) Miliartuberkel der Lunge (24jährig, weibl.)

Bei der eigentümlich systematischen Umrandung der zahlreichen, verschieden geformten und offenbar verschieden alten tuberkulösen Neubildungen der beiden Lungen lag es nahe, an eine Auslösung der Blutungen durch den frischen, schwer toxischen Zustand aus der durch virulente hämolytische Streptokokken infizierten Bauchhöhle zu denken; am Lungenparenchym fand sich sonst, wie angegeben, nur eine ungewöhnliche Hyperämie; aber dort, wo durch die Anwesenheit der Tuberkel bereits das Nachbargewebe von tuberkulösem Gift durchtränkt gewesen sein dürfte, verwandelte sich die Hyperämie in perifokale Hämorrhagien.

Der Vergleich mit dem Sanarelli- und Schwartzman-Phänomen liegt nicht nur aus dem Grunde ähnlicher Auslösung, sondern auch gleicher histologischer Beschaffenheit nahe und zwar deshalb, weil es sich um reine interstitielle und alveoläre Blutungen ohne den umständlichen und

verwickelten Ablauf hämorrhagischer Entzündung (mit Eiterung usw.) handelte.

Es gibt übrigens aus dem Gebiete immunobiologischer Versuche noch andere, ja noch näher liegende Parallelen zu unserer Beobachtung als die genannten Phänomene. Schon RÖMER und BUCHNER (zit. nach BORDET) haben gezeigt, daß tuberkulöse Meerschweinchen durch subcutane Injektionen von sonst unschädlichen Dosen von Bakterienproteinen binnen 5—10 Std getötet werden können, wobei die tuberkulösen Herde mit „hämorrhagischen Kongestionen“ verbunden waren. Auch BORDET selbst hat gleichartige Ergebnisse bei Meerschweinchen erzielt, die mit Tuberkelbazillen, auch avirulenten (BCG!) vorinfiziert und dann intravenös mit Colifiltraten gespritzt wurden. Von SELTER und von FREUND sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Nach BESREDKA und BRONFENBRENNER ist der typische anaphylaktische Schock bei tuberkulösen Meerschweinchen leichter als bei normalen Meerschweinchen auslösbar. L. DIENES fand auch die lokale Reaktivität tuberkulöser Meerschweinchen gegen verschiedene Antigene stark erhöht (MATTHES und ROEHL bei SELTER 1941). Im ganzen ergeben sich also zahlreiche experimentelle Hinweise darauf, daß eine tuberkulöse Infektion auch unspezifisch Sensibilisierung hervorruft und es gibt auch klinische Stimmen, die dasselbe für tuberkulöse Kinder behaupten, z. B. eine erhöhte Empfindlichkeit gegen artfremdes Serum, parenterale Milchgaben usw.

Darnach dürfte die Deutung des eigentümlichen Befundes einer durchgehenden perifokalen Blutung um tuberkulöse Lungenherde *als eine rasche pathergische Umstimmung infolge einer zweiten — heterologen — Infektion* ihre Berechtigung haben.

Jedoch muß ausdrücklich gesagt werden, daß diesem Befund nicht immer dieser selbe Mechanismus zugrunde liegen kann, oder wenigstens dieser nicht erweisbar ist.

Im Falle eines 14jährigen Mädchens (Sektions-Nr. 1473/42), die eines zentralen Todes durch multiple Sklerose gestorben war, fanden sich bei *subapikalen Reinfekten des einen Oberlappens* im Rand der altkäsigen Konglomerattuberkel und neben ihren Abkapselungen Blutungen, wie sie die Abb. 2 zeigt, nicht regelmäßig oder überhaupt nicht um die jüngeren Streuungen. Die Lokalisation der Blutungen war auch in der anderen Lunge ausschließlich um die altkäsigen Tuberkel und gelegentlich am Rand von tuberkulösen Narben; das übrige Lungengewebe und die Bronchialdrüsen waren hyperämisch, hier waren die Tuberkel nicht von Blutungen begleitet.

Gelegentlich liegt eine andere, ebenfalls experimentell unterbaute Erklärung der perifokalen Blutungen nahe, wenn es sich nachweislich um akute Exacerbation und damit vermutlich um Überschwemmungen

des Organismus mit neuen Mengen tuberkulöser Gifte handelt. Ich greife den Fall eines abgeehrten 32jährigen Soldaten (Sektions-Nr. 782/42) mit einem vereinzelt älteren subpleuralen Käseherd des linken Unterlappens und verschiedenen offenbar reaktivierten Reinfekten der übrigen Lappen heraus. Die Reaktivierung machte sich histologisch durch zahlreiche Ausbrüche von Verkäsungen durch die ursprünglichen Abkapselungen deutlich; viele Käseherde waren auch von richtigen

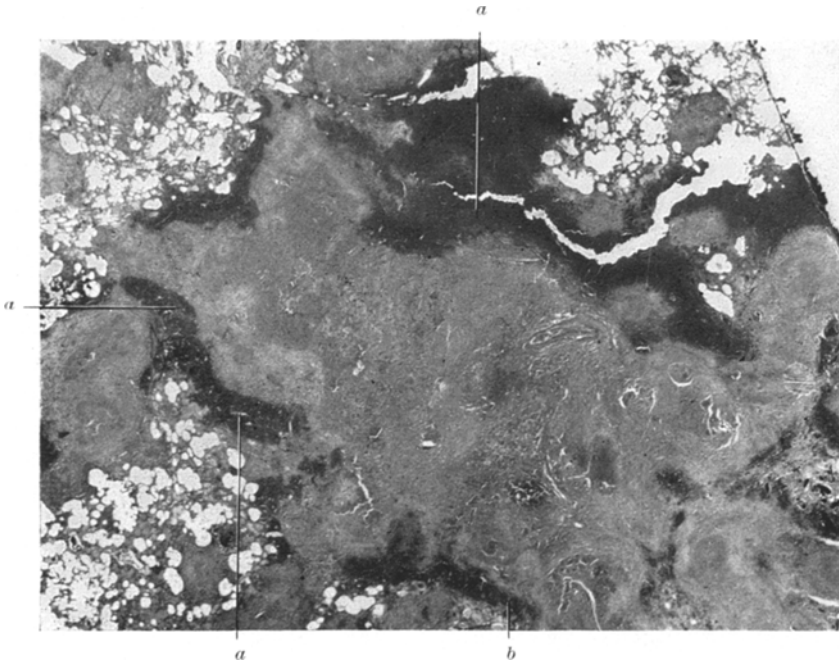


Abb. 2. Konglomerattuberkel mit Randblutungen (a) bei frischer Reinfektion. Desquamativ-Pneumonie (b). 14jähriges Mädchen.

lymphoiden Mänteln (mit Gitterfasergerüst) umgeben; einige von ihnen besaßen eine hämorrhagische Außenzone, wobei sowohl die Gefäße des lymphoiden Mantels als die Capillaren der benachbarten Alveolen geblutet hatten.

In diesem Fall ist vielleicht das verwirklicht, was aus den oben angeführten Versuchen von BIELING hervorgegangen sein dürfte: daß die Hinzufügung von Tuberkulin in einem bereits stark allergisierten Organismus Blutungen in den bestehenden tuberkulösen Herden hervorruft.

Außerdem ist natürlich die Abzehrung und die mit ihr verbundene Verminderung der Resistenz zu berücksichtigen.

In einem weiteren Falle (Sektions-Nr. 434/46) handelte es sich um einen an Pubertätsphthise gestorbenen 18jährigen Jüngling mit frischeren

und älteren Kavernen sowie mit frischen bronchogenen Streuungen aus einem fistulösen Durchbruch verkäster Drüsen in die Bifurkation der Trachea; um die rasch verkäsenden und konfluierenden Streuherde fanden sich breite hämorrhagische Mäntel, in denen die Alveolen ganz mit Blut gefüllt waren.

Bei einem 52jährigen Mann mit lymphatischer Leukämie (Sektions-Nr. 313/46) und einer Splenomegalie von 3900 g (ohne hämorrhagische Diathese) und bei diffuser tuberkulöser Peritonitis fanden sich in der Milz (und nur dort!) perifokale Blutungen um junge Epitheloidzellentuberkel. In den Lymphknoten ausgedehnte Erythrophagie bei Blutansammlungen in Lymphsinus.

Im Sinne einer pathergischen Auslösung der beschriebenen Blutungen spricht auch die eigenartige Beobachtung von starken Randblutungen mehrerer tuberkulöser Gekröselymphknoten neben diphtheroider Ruhr bei einem 18jährigen jungen Mann mit jüngerer Darmtuberkulose aus akuter Lungentuberkulose (Sektions-Nr. 917/45).

Neben dieser Form der perifokalen Blutungen außerhalb des tuberkulösen Granuloms gibt es noch einen weiteren, wohl auch als hämorrhagische Herdreaktion zu deutenden Typ: das sind Blutungen *in* dem jungen unvollkommenen tuberkulösen Granulationsgewebe um frische Kavernen, auch sie nicht etwa vereinzelt, sondern ganz systematisiert, mithin wohl auch die Folge dort sich abspielender immunobiologischer Verstärkungsreaktionen. Als Beispiel seien die Lungen eines 19jährigen Weibes (Sektions-Nr. 1682/42) mit frischen kleinen Kavernen und älterer, nicht verkäster granulärer Streuung angeführt. Bei Durchschnitten durch die beiden Oberlappen zeigten sich purpur- bis schwarzrote zackige Lücken, anscheinend blutige Wände von zerfallenden Bronchien in emphysematösem, sonst bleichem Gewebe und außerdem zahlreiche, nicht von Blutungen umgebene sonstige tuberkulöse Herde. Histologisch dürfte die Mehrzahl der spaltförmigen und verzweigten Höhlen aus käsiger Bronchitis hervorgegangen sein, kleinere aus miliaren käsigen Bronchopneumonien. Die frischen, zum Teil schon in Entleerung begriffenen Zerfallsherde besaßen eine aufgelockerte, geradezu hämorrhagisch infarzierte Wand; streckenweise war ihre ursprüngliche Beschaffenheit, ein an Riesenzellen armes, epitheloidzelliges Granulationsgewebe mit fibrinösem oder käsigem Belag noch erkennbar. Die Blutungen hatten dann das Granulationsgewebe zersprengt und zerwühlt und man sah noch seine einzelnen Elemente zusammenhanglos in dem aus maximal erweiterten Capillaren ausgeflossenen Blut mit Lympho- und Monocyten zerstreut; viele dieser Capillaren zeigten offene Wandlücken. Wo breitere und ältere Abkapselungen vorlagen, fanden sich diesmal keine Blutungen. Das Lungengewebe der Umgebung rings um diese Blutungen war frei von solchen, nicht einmal besonders hyperämisch.

Tuberkelbacillen und grampositive Bakterien konnten im Blutungsbereich nicht gefunden werden.

Wieder in anderen Fällen befriedigt auch diese Erklärung nicht. So sah ich starke und allgemein perifokale Blutungen an den infraclaviculären, granulären und verkäsenden Tuberkulomen des rechten Oberlappens einer akut an Kohlenoxydvergiftung umgekommenen 33jährigen Frau (Sektions-Nr. 1084/40); auch hier waren die Blutungen nicht von Ödem und Fibrinbildung begleitet, die Lungen wiederum im ganzen hyperämisch. Man kann sich das vielleicht damit erklären, daß nach SELTER und TANCÉ tuberkulöse Versuchstiere auf verschiedenartige entzündliche Reize stärker als normale also im eigentlichen Sinn pathergisch ansprechen; ähnliches haben DIENES und MALLORY bei Einspritzungen von Salzlösungen, Eiereiweiß und Pferdeserum bei tuberkulösen Meerschweinchen gesehen.

VON P. SCHÜRMANN sind in einer seiner Tuberkulosearbeiten (1930) mehrere farbige Abbildungen solcher Blutungen wiedergegeben. In seinen 3 Fällen handelt es sich jedesmal um wenig vorgeschrittene und unvollkommene Abheilungen postprimärer Tuberkulosen, 2 Männer, die durch Selbstmord geendigt hatten und ein anamnestisch nicht näher gekennzeichnete Fall (31 Jahre alt), ebenfalls wie in den eigenen Fällen mit käsiger Bronchitis und Peribronchitis. Dort meint SCHÜRMANN selbst, solche Blutungen könnten den klinischen „Initialblutungen“ entsprechen oder den rückbildungsfähigen circumfokalen röntgenologischen Schattenbildern (BRIEGER, eigener Fall 782/42, zit. BÖHM, STURM und KALBFLEISCH). Bei PAGEL findet sich auch die Erwähnung solcher Blutungen und ihre Erklärung als Folge einer „Herdreaktion“, ALEXANDER nennt sie Vorkommnisse bei Frühinfiltraten. Das entspricht auch den eigenen Beobachtungen und veranlaßt die Frage, ob sie eine klinische, bzw. eine prognostische Bedeutung haben. Diese Frage kann zur Zeit nicht sicher beantwortet werden, denn wir wissen über das Schicksal solcher Blutungen aus eigenen Erfahrungen und soweit ich das Schrifttum übersehe, nichts. Jedenfalls dürfen solche Blutungen nicht mit denjenigen verwechselt werden, die sich gelegentlich im Inneren von Käseherden finden und HÄGER zu der sicherlich unzutreffenden Ansicht veranlaßt haben, als ob ganz allgemein Verkäsungen aus Blutungen hervorgingen. Blutungen innerhalb von Tuberkeln sind auch experimentell unter besonderen, hier nicht weiter zu verfolgenden Bedingungen — von DIENES — gesehen worden.

Literatur.

ALEXANDER, H.: Dtsch. Tbk.bl. 18, 75 (1944). — ANGEVINE, S. M.: J. of Exper. Med. 69, 269 (1934); 64, 131 (1936). — BIELING, R.: Zbl. inn. Med. 56, 644 (1935). — BORDET, P.: Ann. Inst. Pasteur 56, 325 (1936). — DIENES, L.: Proc. Soc. Exper.

Biol. a. Med. **27**, 690 (1930). — Z. Immun.forsch **68**, 13 (1930). — DIENES, L., and FR. B. MALLOBY: Amer. J. Path. **8**, No 6 (1932). — FREUND, JULES: J. of Exper. Med. **60**, 661 (1934). — J. of Immun. **30**, No 3 (1936). — GRÉGOIRE, CH.: Krkh.forsch **9** (1931). — GUTTSTADT, A.: Die Wirksamkeit des KOCHSchen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klinisches Jahrbuch Erg.-Bd. Berlin: Springer 1891. HÄGER, E.: Beitr. Klin. Tbk. **99**, H. 8 (1943). — HORSTER, H.: Klin. Wschr. **1938**, Nr 46, 1610. — Zbl. Bakter. **133**, 233 (1939). — KRAUSE, A. K., and H. S. WILLIS: Amer. Rev. Tbc. **11**, 343, 427, 439 (1925). — OPIE, E. L.: J. of Exper. Med. **39**, 659 (1924). — Medicine **15**, No 4 (1936). — PAGEL, W.: Beitr. Klin. Tbk. **66**, H. 5 (1927). — RÖSSLE, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg. **1944**. — Klin. Wschr. **1932**, Nr 15, 574. — ROULET, FR., u. M. BRENNER: Zbl. Tbk.forsch **56**, H. 4/5 (1943). — SCHÜRMANN, P.: Beitr. path. Anat. **83**, 551 (1930). — SELTER, H.: Z. Tbk. **45**, 11 (1926). — SELTER, H., u. N. TANCRÉ: Beitr. Klin. Tbk. **60**, 439 (1925).

Prof. Dr. R. RÖSSLE, Berlin-Charlottenburg 9, Reichskanzlerplatz 8.