

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. med. W. ROTTER) und dem Hygiene-Institut (Direktor: Prof. Dr. med. B. KEMKES) der Justus Liebig-Universität Gießen

Über den Einfluß der temporären Ischämie und Hypoxämie auf die Tuberkulinreaktionen bei Meerschweinchen

Von

K. HÜBNER und M. KIENHOLZ

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. August 1960)

BÜCHNER und seine Mitarbeiter haben wesentlich dazu beigetragen, daß die Bedeutung des Sauerstoffmangels als pathogenetisches Prinzip Anerkennung fand. In den letzten Jahren haben ROTTER u. Mitarb. den Einfluß der lokalen, temporären Ischämie auf Gewebe und Zellen untersucht. ROTTER (1958/59) hat auf die Bedeutung der Tatsache hingewiesen, daß die Zellen bei kurzfristiger Unterbrechung der Durchblutung Schäden erleiden, die sich während der Erholungsphase an einer Zellschwellung, an einer Entspeicherung der verschiedensten Zellsubstanzen, an einer Assimilationsschwäche der Zellen für diese Substanzen und schließlich an einer Zellatrophie zu erkennen geben. Er deutete den Schaden als Ausdruck einer postischämischen, energetischen Zellinsuffizienz.

Es ist naheliegend, daß derartig geschädigte Zellen auch gegenüber äußeren Einflüssen eine Änderung ihrer Reaktionsweise aufweisen, deren Charakter und Ausmaß Rückschlüsse auf Art und Stärke der Zellschädigung zulassen sollten. Diese Überlegungen veranlaßten uns, den Einfluß des Sauerstoffmangels auf die als allergisch-hyperergische Spätreaktionen charakterisierten Tuberkulin-Reaktionen (Tuberkulin-Haut-Reaktion und Tuberkulin-Schock) zu untersuchen. Die Tuberkulin-Reaktionen erschienen uns insofern besonders geeignet, als sie Ausdruck einer rein zellständigen Antigen-Antikörper-Reaktion sind. Es war zu erwarten, daß durch Erzeugung einer postischämischen Zellinsuffizienz der Ablauf der Tuberkulin-Reaktionen verändert werden kann.

A. Der Einfluß der temporären Ischämie auf den Tuberkulin-Hauttest bei tuberkulösen Meerschweinchen

Methodik

39 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von etwa 250 g wurden mit Tuberkelbakterien des Stammes H 37 Rv infiziert. Die Infektionsdosis betrug etwa 10 Mill. Tuberkelbakterien pro Tier. Die Injektion erfolgte subcutan in Höhe der Knieleistenfalten.

Bei 10 dieser Tiere (Gruppe 1) banden wir das linke Hinterbein in 3tägigen Abständen insgesamt 7mal mittels eines Fahrradventilschlauches 20 min lang derart ab, daß die Blutzirkulation mit großer Wahrscheinlichkeit während der Zeit der Abbindung unterbrochen war. Die erste Unterbindung wurde 10 Tage nach der Infektion vorgenommen.

Bei 10 weiteren Tieren (Gruppe 2) führten wir die Ischämie wie bei den Tieren der Gruppe 1 durch, jedoch nicht 20, sondern 40 min lang.

Fünf Tage nach der letzten Unterbindung, also 35 Tage nach erfolgter Infektion, wurden in die Haut des linken und in die Haut des rechten Beines (Kontrollbein) jeweils 0,02 cm³

Alt-Tuberkulin „Koch“ (Behring-Werke Marburg) injiziert. Der Ablauf der Tuberkulin-Reaktion wurde 7 Tage lang fortlaufend beobachtet und die Hautveränderungen an den beiden Hinterbeinen eines jeden Tieres miteinander verglichen.

Bei einer dritten Gruppe, die 9 Meerschweinchen umfaßte, banden wir die hintere linke Extremität nur einmal für 1 Std ab, und zwar bei jeweils 3 Tieren 3 Tage, 2 Tage oder 1 Tag vor der intracutanen Tuberkulininjektion. Sie erfolgte am 38. Tag nach der Infektion.

Den 10 Tieren einer vierten Gruppe wurde die Ligatur am linken Hinterbein erst 3 Std nach der intracutanen Tuberkulininjektion angelegt und auf 2 Std ausgedehnt.

Ergebnisse

Bei allen Tieren der vier verschiedenen Versuchsgruppen lief die Tuberkulin-Haut-Reaktion am nichtischämisierten Bein sowohl hinsichtlich ihrer Stärke als auch ihres zeitlichen Auftretens, abgesehen von geringen individuellen Unter-

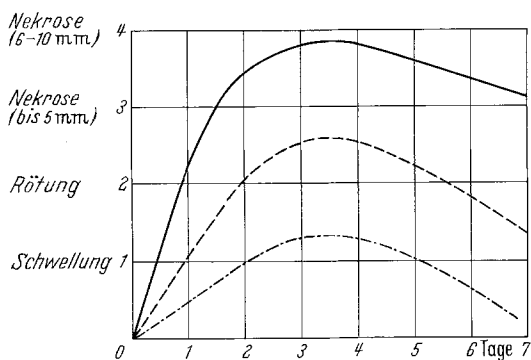


Abb. 1. Der Einfluß der temporären Ischämie auf die Tuberkulin-Haut-Reaktion. Graphische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Tuberkulin-Haut-Reaktion. Es zeigt sich eine zunehmende Abschwächung der Reaktion in Abhängigkeit von der Dauer der temporären Ischämie. — Normale Tuberkulin-Haut-Reaktion, — — — Tuberkulin-Haut-Reaktion nach 7×20 min temp. Ischämie, ······ Tuberkulin-Haut-Reaktion nach 7×40 min temp. Ischämie

schieden gleichartig ab. 6 Std nach der intracutanen Tuberkulininjektion zeigte sich im Injektionsbereich eine leicht fleckige Rötung, seltener eine Abblassung. Nach 24 Std kam es im gleichen Bezirk zu einer etwa 5 bis 8 mm großen intensiven Rötung, in deren Zentrum sich am 2. Tag eine beginnende Nekrose abzeichnete. Diese erreichte am 3. Tag ihr stärkstes Ausmaß. Zu diesem Zeitpunkt entwickelte sich ein deutlicher Wall um die etwa 5 bis 8 mm messende gelbliche Nekrose. Die Rückbildungsphase begann einen Tag später. Sie führte über die Eintrocknung des

nekrotischen Gewebes und Schorfbildung, wobei sich der Reaktionsherd ständig verkleinerte, im allgemeinen nach 10 bis 14 Tagen zur vollständigen Abheilung. Nur bei wenigen Tieren ließ sich viel später noch ein kleines Knötchen in der Haut tasten.

Der Ablauf der Tuberkulin-Reaktion an der Haut der mehrfach ischämisierten Beine wies insofern Unterschiede auf, als sowohl der Beginn der Reaktion verzögert als auch die Reaktionsstärke vermindert war. Dabei zeigte sich, daß die Verzögerung des Reaktionsbeginnes und die Verminderung der Reaktionsstärke deutlicher wurden, je länger die Unterbindung durchgeführt worden war.

Während die Tuberkulininjektion an den nichtischämisierten Beinen stets eine ausgeprägte Nekrose hervorrief, kam es an der Haut der 7mal 20 min lang unterbundenen Beine zu einem umschriebenen Erythem, in dessen Zentrum sich bei den einzelnen Tieren noch eine kleine Nekrose andeutete (Abb. 1).

An der Haut der 7mal 40 min unterbundenen Beine führte die Tuberkulin-Reaktion bis zur fleckigen Rötung, selten bis zum ausgeprägten Erythem, in keinem Fall jedoch zu einer auch nur angedeuteten Nekrose (Abb. 1).

Die unterbundenen Beine zeigten bereits 24 Std nach der intracutanen Tuberkulininjektion ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Ödem, welches von der Abschnürfurche bis zu den Zehen hin ausgebildet war. Hingegen beobachteten wir an den nicht ischämisierten Beinen niemals ein auch nur ange-deutetes Ödem als Folge der stattgehabten intracutanen Injektion.

Das Ödem, welches nach der Tuberkulininjektion an den mehrfach ischämisierten Beinen auftrat, zeigte eine stärkste Ausbreitung bereits nach 6 Std, wenn die Unterbindung 40 min lang durchgeführt worden war (Tiere der Gruppe 2). Nach 24 bis 48 Std begann sich das Ödem wieder zurückzubilden und war nach 6 bis 7 Tagen meist nicht mehr erkennbar. Waren die Beine nur 20 min lang unterbunden worden (Tiere der Gruppe 1), so entwickelte sich das Ödem nach intracutaner

Tuberkulininjektion langsamer. Zwar waren die unterbundenen Beine nach 6 Std schon erheblich angeschwollen, das Vollbild des Ödems beobachteten wir

jedoch erst nach 24 Std. Die Rückbildung erfolgte von diesem Tag an sehr rasch, so daß die Beine meist um den 5. bis 6. Tag herum ihre normale Dicke wieder erreicht hatten.

Bei der einmaligen Unterbindung der hinteren Extremität für 1 Std (Gruppe 3) wurde der Reaktionsablauf an der Beinhaut nach intracutaner Tuberkulininjektion durch das Zeitintervall zwischen temporärer Ischämie und Tuberkulininjektion bestimmt. Betrug dieses Intervall 2 oder 3 Tage, so war die Tuberkulinreaktion an der Haut des ischämisierten Beines charakteristisch, jedoch geringer ausgebildet als am normalen. Die Tuberkulinreaktion verlief im Gegen-



Abb. 2. Tuberkulin-Haut-Reaktion am nichtischämisierten Bein eines tuberkulösen Meerschweinchens, 24 Std nach der intracutanen Tuberkulin-Injektion



Abb. 3. Tuberkulin-Haut-Reaktion am nichtischämisierten Bein eines tuberkulösen Meerschweinchens, 96 Std nach der intracutanen Tuberkulin-Injektion

satz dazu atypisch, wenn das Intervall zwischen temporärer Ischämie und intracutaner Tuberkulininjektion nur einen Tag betrug. Am ischämisierten Bein war bereits nach 24 Std die Reaktion in Form eines ausgeprägten Erythems



Abb. 4. Tuberkulin-Haut-Reaktion am ischämisierten Bein des in Abb. 2 und 3 gezeigten Meerschweinchens, 24 Std nach der Tuberkulin-Injektion. Das Bein wurde 3 Std nach der intracutanen Tuberkulin-Injektion 2 Std lang abgebunden. Ausgeprägte exsudative Reaktion im Abbindebereich. Keine umschriebene Reaktion abgrenzbar



Abb. 5. Tuberkulin-Haut-Reaktion am ischämisierten Bein des in Abb. 2, 3 und 4 gezeigten Meerschweinchens, 96 Std nach der Tuberkulin-Injektion. Scharfe Begrenzung der auf das ganze Bein ausgedehnten Reaktion an der Abbindestelle. Auch jetzt keine umschriebene Reaktion. Vergleiche Abb. 3

um die Injektionsstelle wesentlich intensiver als am Normalbein. Darüber hinaus war die ischämisierte Extremität von der Abbindestelle bis zu den Zehen leicht ödematös und gerötet. Nach 48 Std verschwanden Ödem und Rötung, und die Reaktion begann einzutrocknen. Etwa 3 bis 4 Tage nach der Tuberkulininjektion sank der etwa 10 bis 12 mm große, scharf begrenzte Herd in ganzer Ausdehnung ein. An der Oberfläche der Reaktionsstelle bildete sich ein derber Schorf, der auch dann noch nachweisbar blieb, als die typische Reaktion am normalen Bein bereits vollständig abgeheilt war. Seine endgültige

Abstoßung erfolgte etwa 14 Tage nach der Tuberkulininjektion. Periphere Wallbildung und zentrale ischämische Nekrose, wie wir sie bei der normal verlaufenden Tuberkulin-Reaktion am nichtischämisierten Bein stets sahen, entwickelte sich nicht.

Wurde die temporäre Ischämie 3 Std nach intracutaner Tuberkulininjektion 2 Std lang durchgeführt (Gruppe 4), so änderte sich der Reaktionsablauf vollständig. Hochgradiges Ödem und intensive Rötung bildeten sich von der Abschnürungsfurche bis zu den Zehen innerhalb von 24 Std nach der Tuberkulin-

Reaktion aus. Zwei Tage später war das Ödem noch stärker ausgeprägt, das Bein näßte, und die Haut hob sich teilweise ab. Schon wenige Stunden später begannen die exsudativen Erscheinungen abzuklingen. Nach einer flächenhaften Verschorfung mumifizierte das Bein bis zur Abschnürungsfurche zwischen dem 3. und 5. Tag als Endzustand dieser Reaktion.

Die 2stündige temporäre Ischämie eines Hinterbeines ohne vorausgegangene Tuberkulin-Reaktion führte zu einem starken Ödem, welches sich während der Ischämie entwickelte und seine stärkste Ausprägung etwa 6 Std nach Lösung der Ligatur erreichte. Dieses Ödem verschwand nach 3 bis 4 Tagen, ohne Zeichen einer Schädigung des Beines oder dessen Haut zu hinterlassen.

B. Der Einfluß der allgemeinen Hypoxämie auf den Tuberkulin-Schock bei tuberkulösen Meerschweinchen

Methodik

Zur Erzeugung einer allgemeinen Hypoxämie setzten wir die Meerschweinchen in eine Unterdruckkammer. In dieser wurde bei laufender Frischluftzufuhr der Barometerdruck auf 370 mm Hg entsprechend einer Höhe von 5800 m eingestellt. Unter diesen Bedingungen konnten infizierte Meerschweinchen mehrere Tage lang ohne sichtbare Schädigung in der Unterdruckkammer gehalten werden. Bei einem Barometerdruck von 320 mm Hg traten bei infizierten Tieren bereits nach 24 Std Verluste auf.

Zur Durchführung dieser Versuche haben wir 50 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts und einem Gewicht von etwa 250 g mit Tuberkelbakterien des Stammes H 37 Rv infiziert. Jedes Tier erhielt eine Infektionsdosis von etwa 10 Mill. Tuberkelbakterien subcutan in Höhe der Knieleistenfalten.

Sechs Wochen nach der Infektion bildeten wir aus den 50 Meerschweinchen 4 Gruppen und führten die Versuche mit diesen wie folgt durch:

Gruppe 1 (12 Tiere). Aufenthalt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 6 Std bei 370 mm Hg in der Unterdruckkammer. Am 4. Tag Injektion von 0,5 cm³ unverdünntem Alt-Tuberkulin „Koch“ unter die Bauchhaut. Anschließend Zurückbringen in die Unterdruckkammer für 24 Std.

Gruppe 2 (12 Tiere). Wie Gruppe 1 mit dem Unterschied, daß die Tiere nach der Tuberkulin-Injektion nicht mehr in die Unterdruckkammer gesetzt, sondern bei normalem Luftdruck gehalten wurden.

Gruppe 3 (14 Tiere). 48 Std langer Aufenthalt in der Unterdruckkammer bei einem Barometerdruck von 370 mm Hg mit einer 2maligen Unterbrechung für 30 min pro Tag zur Futteraufnahme. Am 3. Tag Injektion von 0,5 cm³ Alt-Tuberkulin unter die Bauchhaut und sofortiges Einbringen in die Unterdruckkammer für weitere 24 Std (Barometerdruck 370 mm Hg).

Gruppe 4 (12 Tiere). Diese Tiere dienten zur Kontrolle. Sie erhielten am gleichen Tag wie die übrigen 38 Meerschweinchen 0,5 cm³ Alt-Tuberkulin unter die Bauchhaut, blieben jedoch während der ganzen Versuchsdauer bei normalem Sauerstoffpartialdruck.

Ergebnisse

Alle Kontrolltiere starben zwischen 5 und 9 Std nach erfolgter Tuberkulin-Injektion. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 7,5 Std.

Von den 12 Tieren der Gruppe 1 verendeten 8 Meerschweinchen. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 13 Std. Vier Tiere blieben am Leben.

Keinen Unterschied zu den Kontrolltieren zeigte die Auswirkung der subcutanen Tuberkulin-Injektion bei den Meerschweinchen der Gruppe 2. Sie starben alle zwischen 4 und 12 Std nach der Injektion, wobei sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8 Std errechnete.

Die 14 Meerschweinchen der Gruppe 3 blieben bis auf eines, das 20 Std nach der Tuberkulin-Injektion einging, am Leben.

Die überlebenden Tiere der Gruppe 1 (4 Meerschweinchen) und der Gruppe 3 (13 Meerschweinchen) wurden 24 Std nach der Tuberkulin-Injektion aus der Unterdruckkammer genommen und bei normalem O_2 -Partialdruck 10 Tage lang beobachtet. Ein Tier starb am 6. Tag. Den übrigen Tieren spritzten wir

Tabelle. *Der Einfluß der Hypoxämie auf den tödlichen Tuberkulin-Schock*

	Gesamtzahl der Ver- suchstiere	Gestorbene Tiere		Zahl der über- lebenden Ver- suchstiere
		Zahl	Überlebens- zeit Std	
<i>Gruppe 1.</i> An 3 Tagen je 6 Std bei 370 mm Hg; am 4. Tag 0,5 cm ³ Alt-Tuberkulin i.c.; danach 24 Std bei 370 mm Hg	12	8	13	4
<i>Gruppe 2.</i> An 3 Tagen je 6 Std bei 370 mm Hg; am 4. Tag 0,5 cm ³ Alt-Tuberkulin i.c.; danach Aufenthalt bei Normaldruck	12	12	8	0
<i>Gruppe 3.</i> 2 × 24 Std bei 370 mm Hg; am 3. Tag 0,5 cm ³ Alt-Tuberkulin i.c.; danach 24 Std bei 370 mm Hg	14	1	20	13
<i>Gruppe 4</i> (Kontrolle). Aufenthalt stets bei nor- malem Luftdruck	12	12	6	0

nach dieser Beobachtungszeit erneut 0,5 cm³ Alt-Tuberkulin unter die Bauchhaut. Alle Meerschweinchen, die jetzt unter normalen Luftdruckbedingungen gehalten wurden, starben zwischen 4 und 9 Std nach der Injektion. Die durchschnittliche Überlebenszeit belief sich auf 7 Std.

Besprechung der Ergebnisse

Bei tuberkulösen Meerschweinchen injizierten wir in beide Oberschenkel die gleiche Menge Alt-Tuberkulin „Koch“. Die dadurch hervorgerufene Hautreaktion war an der Extremität abgeschwächt oder auch aufgehoben, die wir einmal oder mehrfach, letztmals aber 2 bis 5 Tage vor der Injektion einer temporären Ischämie ausgesetzt hatten (Abb. 1). Im Anschluß an die Injektion einer entsprechend hohen Tuberkulindosis starben tuberkulöse Meerschweinchen im Schock. Den Eintritt des Todes konnten wir bei einem Teil dieser Tiere verzögern, bei anderen sogar verhindern, wenn wir sie vor und nach der Injektion einer Luftverdünnung in der Unterdruckkammer und damit einer Hypoxämie aussetzten (s. Tabelle). Das Ausmaß, in dem die Tuberkulin-Hautreaktion abgeschwächt (oder aufgehoben) und der Tuberkulinschock protrahiert (oder aufgehoben) wurde, war unmittelbar abhängig von der Dauer der vorausgegangenen temporären Ischämie bzw. von der Einwirkungsdauer des Unterdruckes. An dem kausalen Zusammenhang zwischen temporärer Ischämie bzw. der Luftverdünnung auf der einen Seite und der Stärke der lokalen (Haut-) bzw. der allgemeinen (Schock-) Tuberkulin-Reaktion kann demnach kein Zweifel sein.

Die von KESSLER bei experimenteller Untersuchung des Arthus-Phänomens (anaphylaktische Sofortreaktion) an mit artfremdem Serum sensibilisierten Ka-

ninchen gewonnene Feststellung, daß sich die Stärke der allergischen Reaktion durch vorausgehende temporäre Ischämie abschwächen läßt, gilt demnach auch für die allergisch-hyperergische Spätreaktion vom sog. Tuberkulintyp.

Nach W. ROTTER (1958/59) zeigen die durch eine temporäre Ischämie reversibel geschädigten Zellen eine Haft- und Bindungsschwäche für verschiedene Substanzen, die ihre Entspeicherung z. B. von Glykogen, ATP, RNS, Fermentreserven und anderem zur Folge hat. Die Entspeicherung ist um so stärker und bildet sich um so später zurück, je länger die temporäre Ischämie angehalten hatte. Sie kann durch eine gleichzeitige postischämische Assimilationsschwäche verstärkt und verlängert werden.

Die obenerwähnte Abschwächung der anaphylaktischen Sofortreaktion (Arthus-Phänomen) beim Kaninchen führt KESSLER auf den postischämisch eintretenden Verlust an zellständigen Antikörpern zurück, einmal, weil ihre Bildung gestört sein dürfte (postischämische Assimilationsschwäche), vor allem aber, weil sie an der Struktur der geschädigten Zelle nicht mehr haften (postischämische Haft- und Bindungsschwäche). Er sieht in seinen Ergebnissen eine Bestätigung der These, die annimmt, daß auch die für die anaphylaktische Sofortreaktion verantwortliche Antigen-Antikörper-Reaktion zellständig abläuft.

Ein postischämischer Verlust an zellständigen Antikörpern läßt sich zwanglos auch zur Erklärung unserer Ergebnisse heranziehen, und zwar um so mehr, als niemand daran zweifelt, daß das Antigen bei der allergisch-hyperergischen Spätreaktion (Tuberkulin-Typ) mit zellständigen Antikörpern reagiert. Die Annahme einer — zumindest alleinigen — postischämischen Antikörper-Bildungsschwäche scheint uns wenig wahrscheinlich, weil die Tuberkulin-Reaktion auch dann abgeschwächt verlief, wenn wir erst in der 5. Krankheitswoche die Zirkulation einmal für 1 Std drosselten, d. h. in einer Krankheitsphase, in der bereits genügend Antikörper gebildet worden sind. Viel wahrscheinlicher scheint uns, daß die Antikörper mit dem Einsetzen der postischämischen Hyperämie aus den geschädigten Zellen herausgespült werden und auch während der folgenden Tage von ihnen nicht abgebunden werden können.

Andererseits wäre daran zu denken, daß auch die Reaktionsprodukte der Antigen-Antikörper-Reaktion (Histamin bzw. H-Substanzen, Proteasen u. a.) oder ihre Vorstufen (Histidin u. a.) durch die vorausgehende temporäre Ischämie aus den Zellen entspeichert werden (ROTTER). Ohne ihre Anwesenheit bleibt aber die zellständige Antigen-Antikörper-Reaktion nach der heutigen Lehrmeinung wirkungslos.

Schließlich wäre auch möglich, daß die Antigen-Antikörper-Reaktion in der vorgeschädigten Zelle durch zusätzliche Faktoren behindert und/oder unwirksam wird, z. B. durch eine Insuffizienz der Zelle oder aber durch einen Komplementmangel bzw. dadurch, daß das Komplement seine koppelnde Fähigkeit durch die Hypoxie verliert.

Die genannten, für die Abschwächung der Tuberkulin-Haut-Reaktion möglicherweise bedeutungsvollen Faktoren machen wir in gleicher Weise für die Abschwächung oder Aufhebung der tödlichen Tuberkulin-Schock-Reaktion durch den Aufenthalt in der Unterdruckkammer verantwortlich. Für diese These spricht entscheidend, daß um so mehr Tiere überlebten, je länger sie in der Unterdruckkammer verblieben. Dabei schien von besonderer Bedeutung, daß die Tiere auch noch nach der Tuberkulin-Injektion in der Unterdruckkammer gehalten wurden.

Die Unterdrückung des Tuberkulin-Schocks ließe sich, wie betont, zwanglos auf eine Haftschwäche der Zellen für Antikörper zurückführen. Die aus der Zelle herausgespülten Antikörper gelangen in die Gewebsflüssigkeit und ins Blut. Dort können sie sich mit dem Antigen zwar verbinden, einen Schock jedoch, der an eine zellständige Antigen-Antikörper-Reaktion, oder, wie unten ausgeführt werden soll, an eine bestimmte Antigen-Antikörper-Komplex-Konzentration gebunden ist, lösen sie nicht aus. Die in den Zellen verbleibenden Antikörper reichen offenbar nicht aus, um mit dem injizierten Antigen einen Schock auszulösen. Daß nicht alle Antikörper aus den Zellen herausgeschwemmt werden, dürfte daraus hervorgehen, daß sich am Injektionsort bei den überlebenden Tieren eine große umschriebene Nekrose entwickelt. Sie kann nur Ausdruck der zellständigen Antigen-Antikörper-Reaktion sein. Eine Beeinträchtigung der Antikörperbildung durch die Hypoxie ist auszuschließen, da die Tiere der Hypoxie erst zu einem Zeitpunkt ausgesetzt wurden, zu dem die Antikörper mit Sicherheit bereits gebildet waren. (Die zur Kontrolle ausgeführte Tuberkulin-Haut-Reaktion war positiv.)

Während eine einmalige oder wiederholte, der Antigen-Reinjektion mindestens 2 bis 5 Tage vorausgehende temporäre Ischämie die anaphylaktische Sofortreaktion und die allergisch-hyperergische Spätreaktion abschwächt oder aufhebt, werden beide Reaktionen ganz im Gegenteil erheblich verstärkt, wenn die temporäre Ischämie wenige Stunden *nach* der Antigen-Erfolgsinjektion verabfolgt wird. Im Gegensatz zur Sofortreaktion, die bei dieser Versuchsanordnung lediglich eine Verstärkung erkennen läßt (KESSLER), zeigt die Tuberkulin-Reaktion darüber hinaus eine Änderung ihres Reaktionscharakters (Abb. 2—5). Im Vergleich zur unbeeinflussten, überwiegend histiocytären Spätreaktion setzt die Reaktion nämlich vorzeitig ein und zeigt eine so starke Exsudation, daß sich der Reaktionstyp mehr und mehr dem einer vasculär-anaphylaktischen Sofortreaktion nähert bzw. ihr sogar gleicht. Darüber hinaus wird das ganze Bein, soweit es der temporären Ischämie ausgesetzt worden war, in die Reaktion einbezogen, wobei die Abschnürfurche in der Regel die Reaktion scharf begrenzt. Eine lokale Reaktion läßt sich an der Injektionsstelle nicht mehr abgrenzen. Die Sperrfunktion der allergisch-hyperergischen Reaktion gegen die Ausbreitung des Antigens wird demnach bei der Tuberkulin-Reaktion durch die unmittelbar nachfolgende temporäre Ischämie aufgehoben, ein Phänomen, das bei der anaphylaktischen Sofortreaktion unter den gleichen Bedingungen weniger deutlich in Erscheinung tritt (KESSLER).

An der ursächlichen Bedeutung einer der Reinjektion nachfolgenden temporären Ischämie für die genannte quantitative und qualitative Veränderung der allergisch-hyperergischen Reaktion kann kein Zweifel sein; die Deutung des Phänomens allerdings stößt auf erhebliche Schwierigkeiten.

Um eine einfache Summation der Reize kann es sich bei unseren Ergebnissen nicht handeln, weil sich auch der Charakter der Reaktion verändert hat. Während sich eine Sofortreaktion durch eine entsprechend protrahierte Sensibilisierung der Versuchstiere in eine Spätreaktion verwandeln läßt (FASSBENDER, LETTERER u. a.), sind Übergänge einer Spätreaktion in eine Sofortreaktion, wie wir sie erzeugt haben, bisher nicht bekanntgeworden (LETTERER). Folgen wir der Annahme LETTERERS, daß Sofort- und Spätreaktion nur Ausdruck quantitativ differenter

Reizunterschiede bei qualitativ einheitlicher Reaktionsweise des Organismus auf die Antigen-Antikörper-Reaktion darstellen, so können wir folgern, daß die temporäre Ischämie die Spätreaktion derart verstärkt, daß sie sekundär den Charakter einer Sofortreaktion annimmt. Die Sofortreaktion dagegen wird lediglich heftiger (KESSLER). Ihre qualitative Abwandlung ist auch gar nicht zu erwarten, da sie von vornherein der stärksten Reaktionsweise entspricht, über die der Organismus verfügt.

Erkennen wir an, daß obige Voraussetzung zutrifft, so können wir ohne Bedenken versuchen, den Einfluß der temporären Ischämie sowohl auf die Sofortreaktion als auch auf die Spätreaktion auf ein gemeinsames pathogenetisches Prinzip zurückzuführen. Unter anderem ließen sich folgende Faktoren hypothetisch für die Verstärkung der Reaktion verantwortlich machen:

1. Die temporäre Ischämie könnte die Permeabilität der Zellen für das Antigen steigern. Das Antigen würde leichter in die ischämisch geschädigten Zellen eindringen und die Antigen-Antikörper-Reaktion schneller und vollständiger ablaufen. Die temporäre Ischämie könnte ferner die Diffusion des Antigens und/oder der aus den Zellen herausgeschwemmten Antikörper und/oder der Antigen-Antikörper-Komplexe in der Grundsubstanz des extracellulären interstitiellen Raumes begünstigen. (Aktivierung der Hyaluronidase? Spriding-Effekt.) Sie würde damit dem teleologisch gesehen günstigen Sperreffekt (RÖSSLE) der Antigen-Antikörper-Reaktion entgegenwirken. Damit könnten die Antigen-Moleküle mehr zellständige Antikörper (stärkere Reaktion) erreichen und sich im ganzen Gebiet der temporären Ischämie ausbreiten (Ausbreitung der Reaktion), was KESSLERs und unseren Beobachtungen vollauf entspricht.

2. Zellständige Antikörper oder Antigen-Antikörper-Komplexe könnten aus den postischämisch insuffizienten Zellen freigesetzt werden. Im Sinne OPIES müßte sich dieser Faktor auf den Charakter der Spätreaktion auswirken, für deren Zustandekommen ausschließlich zellständige Antikörper von Bedeutung sind. Lösen sie sich von den Zellen, so könnten sie schneller und vollständiger mit den zugeführten Antigen-Molekülen reagieren, was eine Verstärkung der Spätreaktion und damit ihren Umschlag in eine Sofortreaktion, wie wir sie beobachtet haben, zur Folge haben müßte. Jedoch gilt heute allgemein als gesichert, daß die extracellulär ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion wirkungslos bleibt. Jüngst allerdings äußerte LETTERER die Ansicht, daß bei starkem Antigenüberschuß die Antigen-Antikörper-Präcipitate erneut in Lösung gingen und daß erst diese gelösten Antigen-Antikörper-Komplexe infolge ihrer Affinität zu den Gefäßen bzw. den Gefäßzellen für die anaphylaktische Reaktion verantwortlich zu machen wären. Damit wäre gesagt, daß humorale Antigen-Antikörper-Reaktionen unter bestimmten Voraussetzungen nicht stumm zu verlaufen brauchen; d. h., daß dem Vorhandensein freier Antigen-Antikörper-Komplexe im Serum bzw. in der Gewebsflüssigkeit für das Erscheinungsbild der Antigen-Antikörper-Reaktion eine Bedeutung zukommen kann, was bisher allgemein bestritten wurde. Dieser These käme für die Deutung der Ursache der beschriebenen Reaktionsänderung bzw. Verstärkung der Spätreaktion insofern eine besondere Bedeutung zu, als die entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe nicht präcipitieren, also von vornherein in Lösung sind. Es bleibt lediglich die Frage, ob diese, normalerweise nicht in beachtenswerter Konzentration im Serum oder Gewebswasser vorkommenden

Antigen-Antikörper-Komplexe nun auch eine Affinität zu den Gefäßen und im speziellen zu den Endothelien besitzen bzw. inwieweit diese Affinität durch die temporäre Ischämie begünstigt wird.

3. Nicht wenig wahrscheinlich scheint uns schließlich die Annahme, daß darüber hinaus oder auch allein die vermehrte Bildung und/oder Freisetzung von Reaktionsprodukten (Histamin bzw. H-Substanzen, Proteasen u. a.), die bei der Antigen-Antikörper-Reaktion entstehen, für die Verstärkung der anaphylaktischen bzw. der allergisch-hyperergischen Reaktion verantwortlich sind.

Die Beschränkung der Reaktion auf das Ischämiegebiet kann bei Gültigkeit der oben beschriebenen Faktoren nur so verstanden werden, daß der Ausbreitung von Antigen und Reaktionsprodukten durch die Abbindung eine Grenze gesetzt wird, zumal hier auch das ischämiebedingte, der Ausbreitung der genannten Stoffe zweifellos begünstigende Ödem endet. Außerdem läßt die scharfe Begrenzung der Reaktion daran denken, daß die temporäre Ischämie die vasculäre Reaktion unspezifisch stimuliert, was allerdings nach dem oben Gesagten nur ein zusätzlicher Faktor sein kann.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß des Sauerstoffmangels auf den Ablauf der Tuberkulin-Haut-Reaktion und des Tuberkulin-Schocks an tuberkulösen Meerschweinchen untersucht. Dabei zeigte sich, daß sowohl die Tuberkulin-Haut-Reaktion durch temporäre Ischämie als auch der Tuberkulin-Schock durch allgemeine Hypoxie in ihrem Ablauf verändert werden konnten. Durch einmalige oder wiederholte temporäre Ischämie bis 2 Tage vor der Tuberkulin-Injektion gelang es, die allergisch-hyperergische Tuberkulin-Haut-Reaktion abzuschwächen oder aufzuheben. Dagegen konnte durch eine temporäre Ischämie, die erst 3 Std nach der Tuberkulin-Injektion erfolgte, die Reaktion derart verstärkt werden, daß das Bild einer anaphylaktischen Sofortreaktion entstand. Durch allgemeine Hypoxie, welche in der Unterdruckkammer erzeugt wurde, war es möglich, den tödlichen Tuberkulin-Schock zu verzögern oder zu verhindern. Die Veränderungen der Tuberkulin-Reaktionen war abhängig vom Ausmaß und der Dauer des Sauerstoffmangels sowie vom Zeitpunkt seiner Durchführung. Zur Erklärung für die verändert ablaufenden Tuberkulin-Reaktionen wird u. a. die verminderte Haftfähigkeit für Antikörper und Reaktionsprodukte in der sauerstoffmangelgeschädigten Zelle diskutiert.

Summary

The influence of oxygen deficiency on the course of the tuberculin skin reaction and of tuberculin shock was examined on tuberculous infected guinea pigs. It was thereby shown that temporary ischemia by the skin reaction and general hypoxia by the shock reaction did result in changes in the course of the reactions. By inducing temporary ischemia once or repeatedly up until two days before the injection of tuberculin it was possible to weaken or altogether eliminate the allergic-hyperergic tuberculin skin reaction. On the other hand, by inducing the temporary ischemia 3 hours after the tuberculin injection, the reaction was so intensified that the picture of immediate anaphylactic shock resulted. It was possible to delay or entirely prevent the lethal tuberculin shock by bringing about a general hypoxia via the low pressure chamber. The changes in the tuberculin

reactions were dependent upon the extent, duration and time of induction of the oxygen deficiency. A decrease in the adherence properties of antibodies and reaction products in cells injured by oxygen deficiency are discussed along with other possibilities in explaining the altered course of the tuberculin reactions.

Literatur

- BÜCHNER, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. IV/2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957 (Literatur).
- FASSENDER, H. G.: Morphologie der Tuberkuloseallergie. In Handbuch der Tuberkulose, I. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
- KESSLER, E.: Über den Einfluß der temporären Ischämie auf das Arthus-Phänomen. Beitr. path. Anat. **122**, 159 (1960).
- LETTERER, E.: Die allergisch-hyperergische Entzündung. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956 (ausführliche Literatur).
- , Diskussionsbemerkung zum Vortrag: F. LINDLAR, Über den Abbau von Fremdeiweiß in der Haut sensibilisierter Kaninchen. Dtsch. Ges. Path. 1960.
- OPIE, E. L.: The relation of antigen to antibody (precipitin) into circulating blood. J. Immunol. **8**, 55 (1923).
- , Inflammatory reaction of the immune animal to antigen (Arthus-phenomen) and its relation to antibodies. J. Immunol. **9**, 231 (1924).
- , Desensitization to local action of antigen (Arthus-phenomen). J. Immunol. **9**, 247 (1924).
- , Acute inflammation caused by antibody in animal previously treated with antigen. The relation of antigen to antibody in the Arthusphenomen. J. Immunol. **9**, 255 (1924).
- RÖSSLE, R.: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932**, 148, 609, 648.
- ROTTER, W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. Thoraxchirurgie **6**, 107 (1958).
- , Über die Pathologie der postischämischen Erholungsperiode. Ber. oberhess. Ges. Natur- u. Heilk. Gießen, N. F. **1958/59**, 17.
- , Das morphologische Gewebssubstrat bei gestörter Durchblutung. In M. RATSCHOW, Angiologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959.

Dr. K. HÜBNER, Pathologisches Institut der Universität Frankfurt a. M.
Gartenstraße 229

und Dr. M. KIENHOLZ, Hygieneinstitut der Universität Gießen a. d. Lahn
Klinikstraße 32 g