

Aus der dermato-venerologischen Klinik, Zagreb.
Vorstand: Professor Dr. Fr. Kogoj.

SUPERPONIERTE TUBERKULIN- UND TRICHOPHYTIN-REAKTIONEN

Von

FR. KOGOJ,
Zagreb.

Unter Superponierung verstehen wir das Aufpropfen desselben oder eines anderen Reizstoffes, der gewöhnlich ein Antigen oder ein Hapten ist, auf die durch das reizende Agens hervorgebrachte Reaktionsmorphie oder auf die Stelle, wo sich diese Reaktionseffloreszenz vor kürzerer oder längerer Zeit befunden hat. Diese etwas langatmige Definition umschliesst z. B. die Superponierung einer Epidermoreaktion auf die andere, wobei die Superponierung mit demselben oder einem anderen Reizfaktor als bei der ersten Applikation erfolgt (über solche Versuche habe ich in Paris an der 1. europäischen Allergologentagung im J. 1950 berichtet) oder die Superponierung einer nach Pirquet ausgeführten Reaktion auf eine intradermale Mantoux-Papel u. ä. Wenn man für die Setzung der Erstpapel und die Superponierung denselben Stoff verwendet, ist das eine homöotope (*Volk*) Superponierung, wenn jedoch eine andere Substanz verwendet wird, kann von heterotoper Superponierung gesprochen werden.

Über einige solche homöotope und heterotope Superponierungen soll nunmehr berichtet werden. Sie wurden vorgenommen, um einen Einblick über das Verhalten von mit Tuberkulin und Trichophytin ausgeführten superponierten Reak-

tionen zu gewinnen. Zu diesem Zwecke wurden vorerst an 14 klinisch tuberkulosefreien Patienten, die an einer Trichophytia profunda litten, folgende Versuche ausgeführt¹:

Am rechten Arm erhielt jeder Kranke intradermal 0.1 ccm eines Gemisches von Tuberkulin 1:5000 + Trichophytin 1:5 zu gleichen Teilen und je 0.1 ccm einer 0.5 % Phenol-Kochsalzlösung und einer physiologischen Kochsalzlösung; am linken Vorderarm wurde zu gleicher Zeit intradermal appliziert je 0.1 ccm Tuberkulin 1:10.000, Trichophytin 1:10 und physiologische Kochsalzlösung. Nachdem die Reaktionen vollkommen abgeklungen waren, wurde in die durch einen Eosinkreis bezeichneten Reaktionsstellen am linken Vorderarm superponiert a) Trichophytin auf die Tuberkulinreaktionsstelle, b) Tuberkulin auf Trichophytinreaktionsstelle und c) physiologische Kochsalzlösung auf die Stelle, wo physiologische Kochsalzlösung eingespritzt wurde, alles in der oben angegebenen Konzentration und Menge.

Bei einem Patienten entstand eine schwache Reaktion auf die Phenollösung, bei zweien auf physiologische Kochsalzlösung und bei einem auf die Phenollösung und das physiologische Kochsalz. Diese vier Versuchspersonen, bei denen sich die Kontrollen als nicht stumm erwiesen, wurden deshalb aus dem Versuche ausgeschieden. Es bleiben also 10 Testpersonen übrig. Wir bringen in einer Übersichtstabelle die Resultate des Versuches. Die Ziffern bedeuten in cm den grössten Durchmesser der nach 24 Stunden bestehenden Papel; die Ablesung wurde auch nach 48 Stunden vorgenommen, wobei festgestellt wurde, dass zu dieser Zeit fast ausnahmslos schon ein deutlicher Rückgang der Reaktion festgestellt werden konnte; deshalb wurde von der Angabe der Papelgrösse nach 48 Stunden abgesehen. Der in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Papel umgebende erythematöse Hof blieb unberücksichtigt. Nur nebenbei soll bemerkt werden, dass bei Vorversuchen beobachtet wurde, dass im allgemeinen der Hof um die Trichophytin-papel und die Trichophytin-Tuberkulingemisch-papel breiter war als um die Tuberkulin-papel.

In der Tabelle No. 1 bedeutet:

- II auf I die Superponierung von Trichophytin auf Tuberkulin,
- I auf II die Superponierung von Tuberkulin auf Trichophytin,
- III das Tuberkulin-Trichophytin-Gemisch.

Aus der tabellarischen Zusammenstellung kann folgendes herausgelesen werden:

1) Die verwendete Tuberkulinkonzentration 1:10.000 war zu schwach, um bei allen Kranken binnen 24 Stunden

¹ Die technische Ausführung der Versuche und die Ablesung der Reaktionen in dieser Versuchsreihe besorgte H. Dr. Z. Zmagać, Assistent der Klinik, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danke.

TABELLE NO. 1.

No.	Tuberkulin	Trichophytin	III	II auf I	I auf II
1	0	1.20	1.29	1.10	0
2	0	0.90	0.97	1.97	0.95
3	0.40	1.72	1.46	1.35	0.32
4	0	0.97	1.15	1.45	0.53
5	0.78	1.27	1.71	1.10	0
6	0.42	2.14	2.95	2.42	0
7	0	1.39	1.46	1.54	0.61
8 ¹	0	1.12	0.66	0.71	0.75
9	0	2.31	1.68	1.41	0
10	0.43	0.67	0.73	0.76	0.50

¹ Bei der Superponierung von physiologischer Kochsalzlösung auf physiologische Kochsalzlösung wurde in diesem Falle eine wenige Stunden dauernde ganz schwache (0.25) Reaktion beobachtet.

eine Reaktion zu zeitigen; allerdings ist nach 48 Stunden ausser bei den vier nach 24 Stunden tuberkulinpositiven noch bei zwei Kranken (No. 2 und 8) eine Tuberkulinpapel im Ausmasse von 0.30 beziehungsweise 0.62 erschienen. Wir arbeiteten also mit einer Tuberkulinmenge, die als Grenzdosis zu bezeichnen ist, was sich für alle diese Versuche als nützlich und notwendig erwies.

2) Die Trichophytinreaktion war bei allen Kranken deutlich positiv, schwankte aber in beträchtlichen Grenzen, von 0.67 bis 2.31, was nicht nur auf die verschiedene immunologische Individualität der Testperson, sondern auch auf die Beschaffenheit des verwendeten Trichophytins zurückzuführen ist.

3) Das Tuberkulin-Trichophytin-Gemisch, in dem sich in der Injektionsmenge dieselben Quantitäten Tuberkulin und Trichophytin befanden, wie sie bei der Injektion von Tuberkulin bzw. Trichophytin allein anwesend waren, zeitigte in 7 Fällen (No. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10), also in der Mehrzahl der Fälle, eine stärkere Reaktion als das Trichophytin allein. Darunter befinden sich auch drei Fälle (No. 1, 4 und 7), bei denen die Tuberkulinreaktion nicht nur nach 24, sondern auch

nach 48 Stunden negativ war. In drei Fällen (No. 3, 8 und 9) reagierte das Gemisch schwächer als Trichophytin allein.

4) Wenn man Trichophytin auf eben abgelaufene intradermale Tuberkulinreaktionen superponiert, so bekommt man durchwegs stark positive Reaktionen. Diese sind in der Hälfte der Fälle (No. 2, 4, 6, 7 und 10) stärker und in der Hälfte der Fälle (No. 1, 3, 5, 8 und 9) schwächer als die reinen Trichophytinreaktionen. Die Trichophytin auf Tuberkulin-Superponierung ergibt in der Hälfte der Fälle (No. 2, 4, 7, 8 und 10) eine grössere Reaktionspappe als das Trichophytin-Tuberkulin-Gemisch.

5) Die Superponierung von Tuberkulin auf eben abgelaufene Trichophytinreaktionen zeigt insofern ein besonders interessantes Ergebnis, als sich dabei eine ausgesprochene Inkongruenz zwischen den Resultaten der reinen Tuberkulinapplikation und der auf Trichophytinstellen superponierten Tuberkulinreaktion zeigt. Es können nämlich früher tuberkulinpositive Personen negativ (No. 5 und 6) und früher durchwegs tuberkulinnegative Personen (No. 4 und 7) nunmehr positiv reagieren.

Man kann auf Grund dessen wohl als feststehend betrachten, dass eine eben abgelaufene Trichophytinreaktion den Ausfall einer darauf superponierten Tuberkulinreaktion verstärkend oder abschwächend beeinflussen kann. Wir denken dabei natürlich an eine durch die stattgehabte Trichophytinzufuhr erfolgte Intensivierung oder Abschwächung und Erschöpfung lokaler, zellulärer, immunologischer Vorgänge. Dabei handelt es sich wahrscheinlich nicht nur um solche spezifischer, sondern besonders auch um solche unspezifischer Natur.

Bei Volk (in Jadassohns Handbuch) finden wir den Begriff „Bahnung“, um beschleunigte (proergische) oder stärkere Reaktionen zu erklären, die auftreten, wenn man z. B. in ein durch eine kutane Tuberkulinapplikation sensibilisiertes Hautareal Milch einspritzt. Es können – wie ja das von der Immunologie her genügend bekannt ist – einmal in Gang gebrachte Mechanismen automatisch weiterarbeiten oder sie

werden von Seiten des vorhergehenden antigenen Impulses für eine kürzere oder längere Zeitspanne lahmgelegt. Die genaue Abgrenzung zwischen Spezifisch und Nichtspezifisch lässt sich dabei nicht immer durchführen.

Zu dieser immunologischen Dichotomie, einmal von negativ zu positiv, das andere Mal von positiv zu negativ, hat zweifellos auch der Faktor „Zeit“ beigetragen, d. h. die Ausführung der Superponierung erst auf bereits abgelaufene und verschwundene Reaktionseffloreszenzen, also auf eine klinisch wieder gesund anmutende Haut.

Alle übrigen Beobachtungen, insbesondere die Reaktionen auf Allergen-Gemische und ihre Beziehungen zu den Reaktionen auf die sie aufbauenden Komponenten, sollen bislang nur registriert werden; ausgedehntere, daraufhin durchgeführte Untersuchungen dürften wahrscheinlich nicht ergebnislos verlaufen.

Angeregt durch diese Versuche an Menschen, stellten wir einige in ihrer Anordnung etwas abweichende Experimente an Meerschweinchen an.

In der Tabelle No. 2 sind die Resultate dargestellt, die wir an 16 Meerschweinchen bei der Superponierung von Tuberkulin auf eine Tuberkulinreaktionspapel erhielten.

Die Tiere wurden subkutan mit 1 ccm einer Kulturaufschwemmung¹ die in 1 ccm 0.1 mg Kochsche Mykobakterien enthielt, infiziert. Nach 6 Wochen wurde 0.2 ccm Tuberkulin 1:10.000 rechts und links an korrespondierenden Stellen in die enthaarte Flanke intradermal eingespritzt. Nach ungefähr 40 Stunden wurde auf die vollentwickelte Papel an der rechten Seite ein Tropfen Tuberkulin 1:10.000 deponiert und mit dem Pirquetbohrer durch dreimalige Umdrehung in die Papeloberfläche – ohne Blutung – eingedreht. Dann wurde 1 Minute gewartet und das überschüssige Tuberkulin mit einem Wattebausch abgesogen. Das Resultat wurde nach 24 und 48 Stunden abgelesen und mit der Kontrollstelle an der linken Flanke verglichen. Mit ++ wurde ein erbsengrosses Infiltrat bezeichnet, ± bezeichnet eine hanfkorngrosses, ++++ ein bohnergrosses Infiltrat usw.

¹ Die Kultur (No. 3339/53) wurde uns dankeswerterweise vom Mikrobiologischen Institut überlassen.

TABELLE NO. 2.

Tier No.	Seite	Nach 6 Wochen Tuberkulin 1:10.000 intra-dermal	Superponiert Tuberkulin 1:10.000, Pirquet; Ablesung nach		Nicht superponiert; Ablesung nach	
			24 Stunden	48 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
18	rechts	+++	+	— +		
	links	+++			++	+
19	rechts	+++	+	— +		
	rechts	+++			±	Ø
20	rechts	+++++	++	++		
	links	++			+	±
21	rechts	+++	++	++		
	links	+++			++	++
22	rechts	+++++	+++	+++		
	links	+++++			+++	+++
23	rechts	+++	+	±		
	links	+++++			+	±
24	rechts	+++	++	+		
	links	+++			+	+
25	rechts	+++	++	++		
	links	+++			++	++
26	rechts	+++	++	++		
	links	+++			++	++
27	rechts	+++	+	±		
	links	++			+	— — +
28	rechts	++	+	±		
	links	++			+	±
29	rechts	++	+	±		
	links	++			+	±
30	rechts	+++	+++	+		
	links	+++			+++	++
31	rechts	+++++	+	±		
	links	+++			++	±
32	rechts	+++	+	±		
	links	+++			++	+
33	rechts	+++	+	±		
	links	+++			+	— — +

Die nötigen Kontrollen mit Tuberkulin usw. wurden bei allen Experimenten an Versuchstieren und nicht gespritzten Kontrolltieren vorgenommen. Analoge Kontrollen wurden auch bei den später zu besprechenden Trichophytin-Superponierungen ausgeführt. Alle Kontrollen ergaben negative Resultate.

Wie man aus der Tabelle No. 2 ersieht, reagierten alle Tiere auf Tuberkulin stark bis sehr stark positiv. Wenn man die superponierten Papeln mit den nicht superponierten vergleicht, sieht man, dass 7 von den 16 Meerschweinchen (No. 21, 22, 23, 25, 26, 28 und 29) superponiert und nicht superponiert gleich reagieren. 4 (No. 18, 30, 31 und 32) reagieren nicht superponiert um ein wenig stärker als superponiert, während bei 5 Tieren (No. 19, 20, 24, 27 und 30) durch die Superponierung die Erstpapel um ein geringes vergrößert wurde. Die erwähnten Unterschiede sind aber grösstenteils so geringfügig, dass hie und da eine fehlerhafte Grössenbeurteilung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Die Superponierung von Tuberkulin auf Tuberkulin zeitigt beim tuberkulösen Meerschweinchen also nur in der Minoranz der Tiere eine Verstärkung der Reaktionspapel, wobei jedoch diese Intensivierung der Reaktion nur sehr bescheiden ist. Das ersteingebrachte Tuberkulin hat offenbar bei dieser Versuchsanordnung das Reaginreservoir ganz oder fast ganz erschöpft. —

Auf dieselbe Art und Weise wie für das Tuberkulin, wollten wir uns über das Verhalten der Trichophytinreaktion nach Superponierung von Trichophytin orientieren.

Zu diesem Zwecke wurden 13 Meerschweinchen beiderseits enthaart und die Haut mit einer mittels physiologischer Kochsalzlösung in einen dicken Brei verwandelte Trichophyten gypseum-Kulturaufschwemmung eingerieben (Glaspapier). Nach Abheilung der Hauterkrankung, die auch durch negativen Pilzbefund bestätigt wurde, erhielten die Tiere rechts und links intradermal je 0.2 ccm Trichophytin 1:10. Alle reagierten mit einem papulösen Infiltrat, auf welches auf die schon beschriebene Weise mit dem Pirquetbohrer konzentriertes Trichophytin eingedreht wurde. Tabelle No. 3 zeigt das Ergebnis.

Aus der Tabelle No. 3 ersieht man, dass zwar alle mit Trichophytin gypseum infizierten Tiere auf intradermal ver-

TABELLE NO. 3.

Tier No.	Seite	Nach 6 Wochen Trichophytin 1:10 intra-dermal	Superponiert Trichophytin konz., Pirquet; Ablesung nach		Nicht superponiert Ablesung nach	
			24 Stunden	48 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
35	rechts	+	±	— — +		
	links	±			±	— — +
36	rechts	++	+++	+++		
	links	+++			+++	++
37	rechts	++	+	±		
	links	++			+	±
38	rechts	— — +	+	±		
	rechts	— — +			Ø	Ø
39	rechts	+++	++	+		
	links	+++			+	+
40	rechts	++	++	++		
	links	++			+	+
41	rechts	+	+	±		
	links	+			±	±
42	rechts	±	+	±		
	links	+			±	— — +
43	rechts	++	++	+		
	links	++			+	+
44	rechts	±	++	+		
	links	— — +			— — +	— — +
45	rechts	+++	+++	+++		
	links	+++			+++	+++
46	rechts	±	±	±		
	links	— — +			— — +	— — +
47	rechts	+	+	±		
	links	+			±	— — +

abfolgtes Trichophytin 1:10 positiv reagierten, der Positivitätsgrad jedoch von ganz schwach positiv (No. 38), bis sehr stark positiv (No. 39 und 45) schwankte.

Die superponierten Reaktionsmorphen sind in einigen Fällen (No. 38, 40, 42 und 44) deutlich, in anderen (No. 36, 39, 41, 43, 46 und 47) minder deutlich stärker ausgebildet als die nicht superponierten; in drei Fällen (No. 35, 45 und 46) sind sie gleich stark.

Bei der Superponierung von Trichophytin auf Trichophytin sehen wir bei 4 (No. 36, 38, 42 und 44) von 13 Tieren, dass die superponierten Reaktionspapeln grösser sind als die Papeln es waren bevor superponiert wurde. Es soll eindringlich darauf hingewiesen werden, dass wir ein solches Verhalten bei den Versuchen mit Superponierung von Tuberkulin auf Tuberkulin bei keinem der 16 Tiere der Tuberkulinreihe beobachten konnten. Im Gegenteil! Dort waren die Papeln vor der Superponierung ohne Ausnahme bedeutend grösser als nach der Superponierung.

Wir glauben dieses Vorkommen is folgendermassen erklären zu können: bei den Versuchen mit Superponierung von Tuberkulin wurde die Erstreaktionspapel mit einer Tuberkulinkonzentration angesetzt, die sehr starke Reaktionen zeitigte. Die mit derselben Konzentration ausgeführte Pirquet-Superponierung konnte für die Erstreaktionspapeln keine weitere Vergrösserung erringen, weil die lokale Reaktions-Kapazität schon erschöpft war. Die superponierte Papel konnte deshalb kaum ihre Stellung gegenüber den nicht superponierten Papeln behaupten. Bei den Versuchen mit Superponierung von Trichophytin wurde dagegen ein solches Trichophytin und eine solche Trichophytinkonzentration verwendet, welche im allgemeinen nur mittelstarke Reaktionen auslöste. Ausserdem wurde die Superponierung mit konzentriertem Trichophytin vorgenommen. Das relativ schwache Trichophytin der ersten Einspritzung erschöpfte offenbar nicht die ganze Reaktionskapazität des in Frage stehenden Hautareales und dadurch blieb für die Superponierung noch ein Reaginrest übrig; da noch dazu zur Superponierung konzentriertes Trichophytin

benutzt wurde, wurden die übrig gebliebenen Reagine noch energischer ausgenützt.

Bei der Superponierung von Trichophytin auf Trichophytin ist also die Abhängigkeit des Ausfalles der Superponierungspapel von der Konzentration des bei der Ersteinjektung verwendeten Antigens deutlich zum Ausdruck gekommen.

Bei einem Vergleiche der drei Versuchsreihen, wobei wir den prinzipiell bestehenden Unterschied zwischen Mensch und Meerschweinchen ausser Acht lassen, gelangt man nicht nur zum Schlusse, dass – wie das nicht anders sein kann – die jedem Hautareal zugehörige Reaktionskapazität durch Zufuhr des entsprechenden Antigens verringert wird, sondern auch, dass diese Verringerung in direktem Verhältnis zur Konzentration des verwendeten Antigens steht und dieses Verhalten durch den Superponierungsversuch nachgewiesen werden kann.

Die angeführten Ergebnisse stehen mit den Ergebnissen meiner im J. 1946 (*Dermatologica* 81:366) angestellten Experimente, wo Tuberkulin und Muehscher Tuberkulinbazillen-Gesamtrückstand, der die Partigene A, F und N, nicht aber das Partigen L enthält, auf eine Mantoux-Papel superponiert wurden, gut im Einklang und erweitern und vertiefen sie. Es handelte sich damals um Versuche, die an lupuskranken und an klinisch tuberkulosefreien Menschen vorgenommen wurden, wobei festgestellt wurde, dass der Umfang der Mantoux-Pirquet-Papel ausser von der Grösse der Erstpapel auch abhängig ist von der Konzentration des zur Hervorbringung der Mantouxschen Reaktion verwendeten Tuberkulins. Die Versuche mit Trichophytinsuperponierung an Meerschweinchen, über die eben berichtet wurde, ergaben dasselbe Resultat.

Die am Menschen vorgenommenen Trichophytin auf Tuberkulin und Tuberkulin auf Trichophytin-Superponierungen fügen sich gut in den Rahmen der ausgeführten Experimente, den auch bei ihnen kommt das im Augenblick der Antigen-Aufpfropfung bestehende lokale Reaktionsvermögen deutlich

zum Ausdruck. Es nimmt weiter nicht Wunder, dass das bei Trichophytiekranken bei der Trichophytin auf Tuberkulin-Superponierung nicht, bei der Tuberkulin auf Trichophytin-Superponierung dagegen gut beobachtet werden kann.

Alles Vorgebrachte spricht für die grosse Bedeutung lokaler immunobiologischer Vorgänge. Mit dieser Feststellung wollen wir das Bestehen und die Bedeutung der allgemeinen, hämatogen bedingten Umstimmung, auf die auf Grund seiner Versuche *Haxthausen* so grossen Wert legt, natürlich nicht bestreiten. Wir möchten nur unterstreichen, dass bei Zustandekommen künstlich hervorgerufener oder spontan, im normalen oder pathologischen Erleben des Organismus entstehender allergischer Reaktionen, eben beide Komponenten beteiligt sind: die individuell-zelluläre, lokal entstehende und lokal sich auswirkende und die totalitäre, durch den Blutstrom injizierte und so den Organismus als Ganzes durchdringende allergische Sensibilitätsänderung.

Die von uns systematisch angewendete Methode der superponierten Reaktionen, die bisher in der Allergologie noch nicht ihren Platz gefunden hat und in verschiedenen Modifikationen noch weiter ausgebaut werden muss, scheint sich eben für die Erforschung lokale allergischer Vorgänge gut zu eignen. Bei der Abfassung dieses Berichtes schwebte uns auch das Ziel vor, der *Methode der superponierten Reaktionen* dazu zu verhelfen, ein Teil des zur Erforschung allergischen Geschehens notwendigen Rüstzeuges zu werden.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.