

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität. Basel [Vorstand:  
Prof. R. Röbke].)

## Studien über hyperergische Entzündung.

Von

Dr. Werner Gerlach,  
Prosektor am Institut.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Juni 1923.)

### Inhaltsangabe.

- A. Einleitung, Fragestellung (S. 294).
- B. Literaturbesprechung (S. 298).
- C. Methodik (S. 300).
- D. Eigene Versuche (S. 302).
  - 1. Kontrollversuche, primäre Wirkung der Antigene (S. 302).
  - 2. Hauptversuche (S. 307):
    - Versuchsreihe I. Das *Arthus*sche Phänomen (S. 307).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe I (S. 321).
    - Versuchsreihe II. Die lokale hyperergische Entzündung bei der hochsensibilisierten Ratte (S. 328).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe II (S. 333).
    - Versuchsreihe III. Meerschweinchenversuch mit einmaliger Sensibilisierung (S. 337).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe III (S. 339).
    - Versuchsreihe IV. Vergleichender Versuch am Meerschweinchen mit Trockenserum (S. 340).
    - Versuchsreihe V. Ausdehnung der Versuche auf den Hund (S. 340).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe V (S. 342).
    - Versuchsreihe VI. Selbstversuch (S. 342).
    - Versuchsreihe VII. Zeitliche und quantitative Verhältnisse der hyperergischen Entzündung beim hochsensibilisierten Kaninchen (S. 344).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe VII (S. 347).
    - Versuchsreihe VIII. Wirkung inaktivierten Serums auf das hochsensibilisierte Tier (S. 347).
    - Versuchsreihe IX. Zeitliche Verhältnisse bei einmaliger Sensibilisierung (S. 348).
    - Versuchsreihe X. Vergleichende Versuche über zeitliche und quantitative Verhältnisse bei lokaler hyperergischer Entzündung (S. 349).
    - Zusammenfassung der Versuchsreihe X (S. 352).
- E. Zusammenfassende Besprechung der Versuchsergebnisse (S. 352).
- F. Schluß (S. 358).
- G. Literaturverzeichnis (S. 360).

### A. Einleitung.

Die bisherige Behandlung des Allergieproblems fußt auf der Beobachtung und Untersuchung von krankhaften Erscheinungen, die sich in Form abnormer Reaktionen bei klinischer Beobachtung von Tier und Mensch unter dem Einfluß wiederholter Antigengaben abspielen. Die Symptome von Unterempfindlichkeit — Immunität im engern Sinne — und von Überempfindlichkeit — Anaphylaxie, Idiosynkrasie u. a. — sind Gegenstand klinischer und experimenteller Prüfung gewesen. Morphologische Untersuchungen liegen nur insofern vor, als es sich um die pathologisch-anatomische Aufklärung der Grundlagen des anaphylaktischen Schocks in makroskopischer Hinsicht handelte; mikroskopisch ist darüber nur wenig und nicht Entscheidendes beigebracht worden. Die Frage der Beteiligung beliebiger Körperzellen an der Fähigkeit oder dem Zustande der spezifischen Unter- und Überempfindlichkeit ist noch kaum in Angriff genommen worden. Daß es eine Unterempfindlichkeit freilebender Zellen — von Bakterien und Protozoen bis zu wahrscheinlich Organzellen — gibt, ist bekannt, auch eine lokale, histogene oder Gewebssimmunität (*v. Wassermann*) wurde der humoralen Immunität an die Seite gestellt. Aber schon bei der Frage, welcher zellige Anteil des Gewebes Sitz der lokalen Immunität ist, stößt man auf ungelöste Probleme. Das gleiche gilt für die Überempfindlichkeit. Auch hier muß bei dem Erwerb der Überempfindlichkeit unterschieden werden, ob eine jede Gewebsart die Fähigkeit hat, überempfindlich zu werden, oder nur eine bestimmte, und selbst wenn diese Frage entschieden wäre, bliebe noch unklar, welche zellige Komponente des betreffenden Gewebes Sitz der Überempfindlichkeit ist. Während für einige Tierarten durch die Untersuchungen der letzten Jahre das „Schockgewebe“ bei der allgemeinen Anaphylaxie nachgewiesen werden konnte, fehlen beinahe überhaupt alle Versuche, die „lokalen anaphylaktischen Reaktionen“ morphologisch zu untersuchen und ihnen eine cellularpathologische Grundlage zu geben. Und doch scheint dieser Versuch in verschiedenster Richtung aussichtsreich zu sein. Es ist erstaunlich, wie außerordentlich wenig im Zeitalter parenteraler Eiweißverabreichung darüber bekannt ist, was sich eigentlich im Gewebe bei der Verabreichung dieser Körper abspielt, sei es, daß der Organismus normergisch oder allergisch war.

Es ist das Verdienst *Röbles*, als erster den Versuch gemacht zu haben, diese Lücke durch morphologische Untersuchungen am histologischen Präparat und am lebenden Tier auszufüllen.

Die Untersuchungen *Röbles* über die Entzündung im allergischen Organismus sowie die seines Schülers *Fröhlich* über lokale gewebliche Anaphylaxie schienen Fortschritte in ganz bestimmter Richtung zu verheißen. Sie hatten nämlich nicht nur ergeben, daß vor dem Eintritt

der Allgemeinerscheinungen von Immunität und Anaphylaxie die allergische Entzündung auslösbar war, sondern, daß es vielleicht im Bereich der Möglichkeit läge, spezifische Merkmale der allergischen Entzündung festzulegen. Damit wäre dann ein außerordentlich feiner Indicator sowohl in zeitlicher Beziehung, wie in morphologischer für alle Arten allergischer Zustände gegeben, dessen Wichtigkeit für die Immunitätsforschung und die Praxis einerseits, für die Entzündungslehre andererseits, auf der Hand liegt.

Auf Anregung von Herrn Professor *Röbke* habe ich es daher übernommen, der Frage lokaler allergischer Reaktionen experimentell nachzugehen. Als Ausgangspunkt mußte naturgemäß eine allergische Erscheinung gewählt werden, die bis zu einem gewissen Grade quantitativ und qualitativ festgelegt war. Weiterhin mußte es sich um eine spezifische und bei bestimmter Versuchsanordnung mit Sicherheit eintretende Reaktion handeln, die als Basis einmal für quantitative, dann aber auch für zeitliche Untersuchungen dienen könnte. Als diesen Anforderungen entsprechend kam das nach seinem Entdecker *Arthus* bezeichnete Phänomen der lokalen Anaphylaxie beim Kaninchen in Frage. Es besteht bekanntlich darin, daß es beim mehrfach mit größeren Dosen eines Normalserums vorbehandelten Kaninchen nach einer bestimmten Anzahl von Injektionen bei subcutaner Erfolgsinjektion<sup>1)</sup> zu schweren lokalen Hauterscheinungen kommt. Mit der Wahl dieser Erscheinung als Grundlage für die Versuche war dann aus dem großen, viele Gebiete umfassenden Allergieproblem eines herausgegriffen — die Anaphylaxie. Während die Versuche *Röbkes* nur den Zweck verfolgten, festzustellen, in welcher Weise der Organismus normergisch, in welcher Weise er nach wiederholten Injektionen irgendeines Stoffes lokal „allergisch“ reagiert, wurde in den folgenden Versuchen das anaphylaktische Experiment, wie es die Anaphylaxieforschung herausgearbeitet hat zur Anwendung gebracht. Die großartigste der bekannten lokalanaphylaktischen Erscheinungen bietet das nach *Arthus* benannte Phänomen beim Kaninchen. Waren die dieser Erscheinung zugrunde liegenden Vorgänge in all ihren Einzelheiten genau studiert, so bestand die Möglichkeit in vielfacher Richtung Versuchsreihen anzuschließen. Als leitender Gedanke war immer der im Auge zu behalten, ob und welche Beziehungen sich dabei zwischen anaphylaktischem Zustande und Entzündung ergäben, insbesondere ob sich aus den Untersuchungen eine „anaphylaktische“ Entzündung mit bestimmten histologischen Kennzeichen ableiten ließe. Die Literatur über lokale Anaphylaxie, die später zu besprechen sein wird, ist klein, insbesondere fehlten exakte

<sup>1)</sup> Da die Bezeichnungen Reinjektion und Probeinjektion mißverständlich sind, wird im folgenden die Injektion, welche das lokale anaphylaktische Phänomen auslöst, „Erfolgsinjektion“ genannt.

morphologische Untersuchungen so gut wie völlig. Dafür liegt eine Ursache vielleicht darin, daß zunächst Fragen der allgemeinen Anaphylaxie und ihrer Beziehungen zur Immunität im Vordergrund des Interesses standen. Sagt doch *Arthus* selbst in seinem zusammenfassenden Buch „De l'Anaphylaxie à l'Immunité“ bezüglich seiner mit *Breton* gemachten histologischen Untersuchungen am *Arthusschen* Phänomen beim Kaninchen: „Il est parfaitement inutile, de la transcrire ici et même de la résumer, l'intérêt, qu'elle présente étant extrêmement minime pour la suite de mon exposé.“ Für die folgenden Untersuchungen könnte ich in gewisser Beziehung das Gegenteil ausführen. Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die zahlreichen Probleme der allgemeinen Anaphylaxie und ihre Beziehungen zur Immunität einzugehen, sondern gerade die morphologischen Verhältnisse eines ganz bestimmten Gebietes der Anaphylaxie — der lokalen Anaphylaxie — sollten untersucht und eine Deutung derselben versucht und ihre quantitativen und zeitlichen Verhältnisse festgelegt werden. Nun bestehen aber in der Anaphylaxielehre selbst noch eine ganze Reihe ungeklärter Fragen, die hier zu besprechen überflüssig erscheint. Nur ist es notwendig, von einer Grundanschauung über die Anaphylaxie auszugehen, die dem jetzigen Stand der Lehre dieses Gebietes entspricht. Diese Grundlagen hat *Doerr* in seinem ausführlichen Referat in einer Reihe von Schlußsätzen gegeben, nach denen die Anaphylaxie als eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion zu betrachten ist, bei der „die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper an bestimmten fixen Gewebszellen abläuft“.

Die folgenden Untersuchungen bewegen sich in verschiedenen Richtungen. Als Ausgangspunkt diene, wie schon erwähnt, das *Arthusche* Phänomen beim Kaninchen, d. h. die gröbste und massigste der bisher bekannten lokalanaphylaktischen Reaktionen. Zunächst sollten Vergleiche an anderen Tieren, die in gleicher oder ähnlicher Weise wie die das klassische *Arthus*-Phänomen gebenden Kaninchen vorbehandelt waren, angestellt werden. Geprüft wurden außer dem Kaninchen die weiße Ratte, Meerschweinchen, Hund und Mensch. Weiterhin verfolgen die Versuche die lokale Allergie in qualitativer, zeitlicher und quantitativer Richtung: in qualitativer insofern, als untersucht werden sollte, ob es eine spezifische anaphylaktische Entzündung gibt. In zeitlicher Beziehung war zu untersuchen, wie bald nach der sensibilisierenden Injektion im histologischen Bild eine allergische Reaktion auftritt, ferner, nach welcher Zeit sie im Anschluß an die Erfolgsinjektion zur Beobachtung kommt. Ob sich bei diesen Versuchen Unterschiede zwischen hochsensibilisierten und einfach sensibilisierten Tieren ergäben, mußte gleichfalls geprüft werden. Vorweggenommen sei, daß für die folgenden Ausführungen unter „hochsensibilisiert“ eine Präparierung des Tieres mit mehrfachen Injektionen verstanden wird, deren Zahl und

zeitliche Aufeinanderfolge in den Versuchsprotokollen angegeben ist. Quantitativ mußte gezeigt werden, welche minimalen Serummengen am sensibilisierten Tier noch eine deutliche allergische Reaktion ergeben. Der Ausdruck „allergische Reaktion“ wird zunächst in ganz allgemeinem Sinne gebraucht für die geänderte Reaktionsweise des sensibilisierten Tieres.

Ganz kurz läßt sich der Plan der zu unternehmenden Versuche in die folgenden Fragen zusammendrängen:

1. *Gibt es eine morphologisch genau gekennzeichnete allergische — anaphylaktische — örtliche Reaktion, und worin besteht sie?*
2. *Welche zeitlichen und quantitativen Verhältnisse kennzeichnen die lokale Reaktion beim anaphylaktischen Organismus, insbesondere bei welchen Minimaldosen der Erfolgsinjektion und Minimalzeiten nach derselben läßt sich die lokale Reaktionsänderung noch feststellen?*

## B. Literaturbesprechung.

Aus der außerordentlich umfangreichen Literatur über das gesamte Gebiet der Anaphylaxie sollen hier nur die Arbeiten kurz angeführt werden, die in unmittelbarer Beziehung zu den für die folgenden Untersuchungen gestellten Fragen stehen. Da zeigt es sich sofort, daß die Zahl der Arbeiten, die sich mit der lokalen Anaphylaxie beschäftigen, außerordentlich klein ist, insbesondere derjenigen, die histologische Ergänzungen zu den makroskopischen Ergebnissen bringen. Es bestehen freilich eine ganze Reihe von Arbeiten über lokale anaphylaktische Erscheinungen, deren Fragestellungen aber so ganz andere sind, daß eine Besprechung hier überflüssig erscheint. Für uns sind in erster Linie die grundlegenden Arbeiten von *Arthus*, *Arthus* und *Breton* zu nennen. *Arthus* zeigte, daß das für Kaninchen an sich ungiftige Pferdeserum — mag es subcutan, intravenös, intraperitoneal, frisch oder konserviert, inaktiviert oder nicht inaktiviert angewandt worden sein — bei mehrfacher Anwendung toxisch wird. Er spritzte Kaninchen alle 6 Tage subcutan 5 cem Pferdeserum ein. Während aber die ersten 3 Injektionen nach wenig Stunden völlig resorbiert waren, trat schon nach der vierten eine auch in 2 Tagen nicht völlig schwindende Infiltration auf, die sich nach der 5. Injektion wiederholte und erst nach 5—6 Tagen resorbiert war. Folgt noch eine weitere Injektion, so kommt es zu Ödem und einer sich rasch vergrößernden Schädigung der Subcutis, die zu einer kompakten weißen aseptischen Masse umgewandelt wird, die über Wochen unverändert bleibt. Nach der 7. Injektion sind die Erscheinungen noch gesteigert, über dem Infiltrat rötet sich die Haut rasch, wird gangränös und stößt sich nur sehr langsam ab. Das Eintreten der Erscheinungen ist nicht an eine bestimmte Zahl von Injektionen gebunden, sondern wechselt individuell, nur sind mehrere Injektionen notwendig. Unbedingte Notwendigkeit ist lediglich die Anwendung des gleichen Serums, da sich die Reaktion streng spezifisch erwies. Daß es sich bei diesem Phänomen aber nicht um eine Kumulation handelt, geht daraus hervor, daß sein Eintreten auch beobachtet wurde, wenn die sensibilisierenden n—1-Injektionen intraperitoneal gegeben wurden. Auffallenderweise trat das Phänomen nur an Brust- und Bauchhaut auf, nicht am Ohr, wo es lediglich zu Ödem kam. Auch bei Meerschweinchen wurde das Phänomen, wenn auch nicht annähernd mit der gleichen Regelmäßigkeit beobachtet.

Mikroskopisch stellten *Arthus* und *Breton* fest, daß es sich um eine aseptische, in der Subcutis beginnende Nekrose handelt, die dann auf die Haut übergreift.

Nach 24 Stunden, als die makroskopischen Erscheinungen noch gering waren, war die Epidermis nur leicht verändert. Im Corium fand sich Ödem, das von wenigen polynucleären Leukocyten durchsetzt war, die Bindegewebsfasern waren in ihrem Volumen verdoppelt. Nach 48 Stunden, als sich makroskopisch die Gangrän vorbereitete, hatte die Infiltration die Oberfläche erreicht. Im Stratum corneum und lucidum fanden sich reichlich Leukocyten, die Basalzellen schienen vergrößert und enthielten Vakuolen. Die Haut war von Exsudat durchsetzt, das das Gewebe auseinanderdrängte. Die Bindegewebsfasern sind nicht mehr zu unterscheiden, es fanden sich homogene Massen, die gleiche färbische Reaktion wie das Bindegewebe geben. Die Fettzellen haben das Fett ausgestoßen. Die Zellen der Hautdrüsen sind zum Teil ins Lumen abgeschilfert. Es fand sich eine bis in die tiefsten Schichten der Haut reichende Blutausswanderung, Blut in Subcutis bis zur Muskulatur. Die Grenze des erkrankten Gebietes ist eine sehr scharfe. Der eben gekennzeichnete Befund blieb ein paar Tage stationär, dann wurde die Epidermis abgestoßen, und man hatte einen mit käsiger, weicher, steriler Masse bedeckten Geschwürsgrund vor sich. Die gelben Massen waren amorph, enthielten einige deformierte polynucleäre Leukocyten.

Dies „*Arthussche Phänomen*“ — so von *Nicolle* bezeichnet — wurde von zahlreichen Untersuchern nachgeprüft, histologische Angaben finden sich allerdings nicht mehr.

Auch beim Meerschweinchen kommt es, wie *Nicolle* und *Lewis* zeigen konnten, regelmäßig zu einer dem *Arthusphänomen* beim Kaninchen analogen lokalen Reaktion an der Injektionsstelle in Form eines langanhaltenden, allerdings nur gelegentlich zur Nekrose von Cutis und Subcutis führenden Ödems.

*Röflés* Untersuchungen waren darauf gerichtet, festzustellen, wie sich die Resorption des injizierten Antigens beim sensibilisierten Tier im Gegensatz zum normergischen vollzieht. Um ein histologisch nachweisbares Antigen zu haben, injizierte er Hühnerblut, das beim vorbehandelten Tier erheblich langsamer und schlechter resorbiert wird als beim normergischen. Je öfter Reinjektionen erfolgen, um so schlechter wird die Resorption, die in den Injektionsherd eindringenden Zellen zerfallen sofort. Während beim Normaltier bei der einsetzenden resorptiven Entzündung die gewöhnlichen Leukocyten überwiegen, treten bei der allergischen Entzündung frühzeitig eosinophile auf. Lange, bevor andere anaphylaktische Symptome nachweisbar werden, tritt ein hochgradiges Ödem auf sowie eine Neigung zu Blutungen. Wird die Allergie noch höher getrieben, so erscheinen in vermehrter Zahl Lymphocyten sowie einkernige Zellen, die wahrscheinlich losgelöste ausgewanderte Endothelien sind.

Daß es sich bei der Anlockung der Leukocyten in allergisch reagierendes Gebiet um eine Chemotaxis in Richtung auf das Antigen handelt, zeigte *Metalnikow*, der anaphylaktisierten Kaninchen und Meerschweinchen Antigen enthaltende Glascapillaren subcutan einverleibte und diese nach 10—24 Stunden im Gegensatz zu Kontrollversuchen mit Leukocyten erfüllt fand. Waren die Tiere antianaphylaktisiert, so kam die Einwanderung nicht zustande.

Auch am Menschen liegen spärliche Beobachtungen über Lokalerscheinungen anaphylaktischer Art vor, die dem *Arthus*schen Phänomen nahe zu kommen scheinen. *Makai* führte bei Kindern an verschiedenen Stellen täglich subcutane Injektionen mit Normalpferdeserum aus, im Verlauf deren es zu taler- bis handtellergroßen Schwellungen kam, die in 2—12 Stunden entstanden, in 8—24 Stunden wieder abblaßten. Bei einem Kinde kam es zu einem Ödem des ganzen Armes, bei einem anderen sogar zum Schock.

Auch *Bouché* und *Hustin* stellten charakteristische Lokalerscheinungen am Menschen nach mehrmaliger subcutaner Injektion kleiner Quantitäten von Pferde-

serum (0,5—2,0 ccm) fest. Reinjektionen 12—15 Tage nach den präparierenden Erstinjektionen hatten Schwellung, Rötung, Ödem, Schmerzhaftigkeit zur Folge. Wiederholte Pferdeseruminjektionen — 2—4 mal im Monat durch 3—4 Jahre — führten allerdings niemals Erscheinungen wie Hautangrän oder Kachexie analog den von *Arthus* am Kaninchen beobachteten herbei.

*v. Pirquet* und *Schick* sowie *Lucas* und *Gay* beobachteten beim Menschen das Auftreten von Hautnekrose im Anschluß an mehrfache Seruminjektionen, und kürzlich hat *Hegler* einen sehr typischen Fall am Menschen beobachtet. Die in der Publikation abgebildete Hautaffektion gleicht völlig dem *Arthusschen* Phänomen am Kaninchen.

*Doerr* weist mit Recht darauf hin, daß es zu so schweren Lokalerscheinungen nach Art des *Arthusschen* Phänomens nur kommt, wenn man Kaninchen mehrfach vorbehandelt und bestimmte Intervalle zwischen die einzelnen Injektionen einschaltet.

Die zuletzt angeführten Beobachtungen sind alle nur makroskopischer Art, mikroskopische Untersuchungen der beobachteten Phänomene fehlen. Überhaupt ist es erstaunlich, wie außerordentlich wenig histologisch über die primäre Wirkung der zur Zeit in der Therapie so reichlich angewandten Injektionspräparate von Antigencharakter bekannt ist. Erst in letzter Zeit sind solche Untersuchungen angestellt (*E. F. Müller, Hartwich*). Gerade für die zu beantwortenden Fragen der vorliegenden Arbeit war es aber von größter Wichtigkeit, aufs genaueste die bei Erstinjektionen von Eiweißkörpern auftretenden lokalen Reaktionen zu kennen, um sie von den bei Reinjektionen auftretenden unterscheiden zu können. Die diesbezüglichen Literaturangaben werden deshalb im Rahmen der eigenen darauf gerichteten Untersuchungen besprochen werden.

### C. Methodik.

Die Wahl der Versuchstiere für die experimentell zu prüfenden Fragen lokaler Überempfindlichkeit konnte keineswegs gleichgültig sein. Geht doch aus der Literatur hervor, daß nur das Kaninchen mit Regelmäßigkeit und bei bestimmter Versuchsanordnung in typischer Weise das *Arthussche* Phänomen gibt. Beim Meerschweinchen konnten *Nicolle* sowie *Lewis* es nur ausnahmsweise erzielen. Die allgemeine Anaphylaxie, die man doch bei allen Tieren erwarten sollte, ist noch lange nicht bei allen festgestellt worden. Anaphylaktisch werden, außer Kaninchen und Meerschweinchen, Pferde (*Kraus*), Rinder, Ziegen (*Kraus* und *Steinitzer*, *Kraus* und *Doerr*), Hammel, Ratte (nur von *Arthus* angegeben), Hund, Katze, Opossum, Mensch. Auch Vögel, Tauben, Hühner, Gänse, Enten und Kaltblüter (*Fröhlich, Friedberger* und *Mita*) werden anaphylaktisch. Affen sind nach *Zinsser* nicht anaphylaktisch zu machen, ebenso nicht weiße Mäuse (*Frey, Doerr*). Die Anaphylaxie bei der Ratte ist umstritten. *Uhlenhuth* und *Weidanz*, *Galli-Valerio*, *Novy* und *de Kruif* gelang es nicht, Ratten anaphylaktisch zu machen. *Doerr* gibt an, daß lokale Anaphylaxie beim Hunde nicht beobachtet ist. Aus den angeführten Literaturangaben geht die Notwendigkeit hervor, eine möglichst große Zahl verschiedener Tiere zu den Untersuchungen heranzuziehen, eine Notwendigkeit, der ich infolge der Schwierigkeit der Beschaffung von Tieren nur innerhalb gewisser Grenzen folgen konnte. Handelte es sich bei der lokalen Anaphylaxie nur um eine spezielle Eigenschaft des Kaninchens und nicht um ein allgemeingültiges Phänomen, so wäre ihr Wert zur Erforschung der Fragen allergischer Entzündungsvorgänge nur gering anzuschlagen. Eines aber scheint mir bei der Wahl der Versuchstiere und insbesondere für die Beurteilung von Versuchsergebnissen von großer Wichtigkeit zu sein, was *Doerr* präzisiert und hervorgehoben hat, daß

„die anaphylaktischen Symptome bei derselben Tierart immer die gleichen sind, gleichgültig, durch welches Eiweißantigen sie ausgelöst werden, und daß

der anaphylaktische Symptomenkomplex meist von einer Tierart zur anderen differiert“.

Von den bestuntersuchten Anaphylaxietieren ist es bekannt, daß ein bestimmtes „Schockorgan“ für die schweren Erscheinungen verantwortlich ist, beim Meerschweinchen die Bronchiolen (*Auer* und *Lewis*, *Biedl*, *Kraus*, beim Kaninchen die Lungenarteriolen (*Coca*), beim Hunde die Leber, daß es daneben noch ein Schockgewebe gibt, daß beim Kaninchen und Meerschweinchen dasselbe, die glatte Muskulatur, beim Hunde dagegen noch nicht sicher festgestellt ist. Für uns kommen die genannten Tatsachen insofern in Betracht, als es mir nicht richtig erscheinen will, zu sagen, dies oder jenes Tier wird nicht anaphylaktisch. Vielleicht ist es bisher nur nicht gelungen, die richtige Versuchsanordnung zu finden, bzw. wir kennen noch nicht das „Schockgewebe“ oder „Schockorgan“ der betreffenden Tierart. Theoretisch wäre ja denkbar, daß sich die anaphylaktische Reaktion an einem der Beobachtung bisher entgangenen Orte abspielt. Sind allerdings alle Möglichkeiten des Versuches erschöpft, ohne daß es gelingt, bestimmte Tiere — z. B. Affen, Ratten — anaphylaktisch zu machen, so kann die Erforschung der Ursache dieser Negativität Aufschlüsse über den Mechanismus der Anaphylaxie bringen (*Doerr*).

Als Versuchstiere dienten mir für die folgenden Untersuchungen Kaninchen, Meerschweinchen, weiße Ratten, Hunde, Mensch (Selbstversuch). Die weiße Ratte wurde gerade, weil die Frage der Anaphylaxie der Ratte noch unklar ist, zu den Versuchen herangezogen, in der Hoffnung, durch Vergleiche mit den anderen Tierarten auch in dieser Frage weiter zu kommen.

Als Antigene wurden verschiedene Tiersera verwandt, Hammelserum und Pferdeserum, zum Teil wurden die Sera inaktiviert. Von dem an sich berechtigten Postulat *Doerrs*, beim Anaphylaxieversuch nur mit einfachen, nicht mit komplexen Antigenen zu arbeiten, wurde bewußt abgegangen. Zunächst weil die Untersuchungen, auf denen die Arbeit aufbaut, mit Tierseren angestellt waren, dann auch wegen der Beziehungen zur Anwendung verschiedenartiger Eiweißkörper, insbesondere Seren in der menschlichen und tierischen Praxis.

Die Sensibilisierung, die bisher auf verschiedenste Weise erreicht wurde — *Loewit* nennt die subcutane, intravenöse, intraperitoneale, intrakardiale, intracutane und intravaginale Sensibilisierung —, geschah entweder subcutan oder intraperitoneal. Die sensibilisierende Dosis war in den einzelnen Versuchen eine verschiedene, die angewandten Quantitäten sind jeweils in den Versuchsprotokollen angegeben.

Die Erfolgsinjektion geschah — bei der Fragestellung selbstverständlich — stets in die Haut, in das lockere subcutane Bindegewebe zwischen Cutis und Hautmuskulatur. Bei einzelnen Versuchen ist es allerdings vorgekommen, daß die Hautmuskulatur durchstochen wurde, so daß das Antigendepot etwas tiefer zu liegen kam. Die intracutane Erfolgsinjektion wurde nur in einzelnen Versuchen in Form der *Pomidorf*methode — Scarifizierung der Epidermis und Einreiben des Antigens — angewandt. Im übrigen wurde davon abgesehen, da ich mich — im Gegensatz zu *E. F. Müller* — nicht davon überzeugen konnte, daß zwischen subcutaner und intracutaner Injektion erhebliche histologische Unterschiede, abgesehen von der Lokalisation der Veränderungen nach Antigeninjektionen vorhanden sind. Ort der Reinjektion waren Rückenhaut, Haut der Oberschenkel, Bauchhaut, Ohrhaut, in einem Versuch wurde das Antigen in den Conjunctivalsack eingeträufelt. In einer Reihe von Versuchen wurden Reinjektionen beim gleichen Tier gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen ausgeführt, ohne daß sich eine gegenseitige Beeinflussung ergeben hätte.

Die Beobachtung erstreckte sich selbstverständlich ebenso auf die makroskopischen Erscheinungen wie auf die mikroskopischen. Jeweils entsprechend



dem Versuchsplan wurden Hautstücke ausgeschnitten, ohne lokale oder allgemeine Anästhesie. Die technischen Schwierigkeiten, vor allem bei Anwendung kleinster Quantitäten, waren groß, insbesondere machte bei einzelnen Versuchen das Auffinden der Reinjektionsstelle Schwierigkeiten. Diese wurde deshalb in der Regel durch Betupfen mit Farbe bezeichnet.

Die Verdünnung des Antigens wurde in den quantitativen Versuchen stets mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Zur Injektion wurden Rekord-spritzen verwandt, die abgekühlt jeweils vor dem Gebrauch noch mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült wurden. Um dem Vorwand der Verunreinigung von Spritzen oder Kanülen mit Antigenresten zu begegnen, wurden stets neue Kanülen verwandt, zur Kontrolle hier und da eine neue Rekordspritze.

Die Vorbereitung der Tiere für Reinjektion und Excision geschah stets wenigstens einige Stunden vorher, um die durch Rasieren und Waschen gesetzten Veränderungen sicher ausschalten zu können. Es wurde stets rasiert, chemische Depilatorien wurden wegen der nicht bekannten Einflüsse auf Haut und Haare nicht angewandt. Daß oberflächliche Rasierverletzungen vorkamen, ist selbstverständlich, ihr histologisches Bild ließ sich leicht feststellen. Excidiert man ein Stückchen Haut 1 Stunde nach dem Rasieren, so finden sich kleine Defekte in der obersten Epithelschicht. Gegenüber der Norm sind die Gefäße und Capillaren der oberen Subcutis und des Coriums erweitert und stark hyperämisch, eine cellulläre Reaktion findet sich nicht. Einige Stunden später hat man schon wieder das Bild der normalen Haut vor sich.

Die Fixation der excidierten Hautstückchen geschah stets unmittelbar nach der Excision, als Fixierungsmittel diente einheitlich isotonisches 10 proz. Formol. Nach gewöhnlich 24 stündiger, manchmal auch längerer Fixation wurden die Stückchen in üblicher Weise in Paraffin eingebettet.

Gefärbt wurden die Schnitte mit Hämalaun-Eosin, nach *van Gieson*, auf Elastin nach *Weigert*, auf Fibrin nach *Weigert* und *Masson*, nach *May-Grünwald* und *Giemsa*. Die anzuwendenden Methoden ergaben sich jeweils bei Beobachtung der einzelnen Präparate.

#### D. Eigene Versuche.

*Kontrolluntersuchungen sowie Untersuchungen über die primäre Wirkung der angewandten Antigene.*

Vor dem Beginn der eigentlichen Versuchsreihen über lokale Anaphylaxie mußte natürlich eine ganze Reihe von Kontrolluntersuchungen ausgeführt werden, und zwar bakteriologische, serologische und histologische Kontrollen. Die letzteren dienten gleichzeitig dem Zweck, die Wirkung der verwandten Antigene auf die Haut des normergischen Tieres festzustellen. Die bakteriologischen Kontrollen liefen gleichzeitig mit allen Versuchsreihen; die Wichtigkeit sterilen Arbeitens braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Bakteriologische Kontrollen wurden *in vitro* und im Schnitt oder Ausstrich angestellt. Im Anfang wurde das verwandte Serum prinzipiell auf Keimfreiheit untersucht, später, insbesondere bei dem in Glasampullen eingeschmolzenen Pferdeserum nur Stichproben ausgeführt. Die Schnittpräparate wurden regelmäßig auf Bakterien untersucht. In den wenigen Fällen von Bakterienverunreinigungen wurden die Versuchstiere ausgeschaltet, die Ergebnisse nicht zur Verwertung herangezogen.

Serologische Kontrollen — typischer Anaphylaxieversuch, Präcipitinreaktion — wurden nur vereinzelt angestellt und sind in den Protokollen jeweils vermerkt.

Die histologischen Kontrollen mußten mit dem einfachsten beginnen. Die Folgen des Rasierens sind oben bereits gekennzeichnet. Die nächste Frage war: Was geschieht bei dem subcutanen Einstechen der Kanüle, ohne daß eine Injektion erfolgt? Läßt sich der Stichkanal histologisch nachweisen? Es wurde eine feine sterile Kanüle — trocken — von dem stets gebrauchten Kaliber subcutan eingestochen, ein Stück weit unter der Haut vorgeschoben und dann herausgezogen. Die mikroskopische Untersuchung des nach einer Stunde excidierten und quer zur Stichrichtung geschnittenen Hautstückchens ergibt eine leichte Hyperämie der Gefäßchen der unteren Subcutis, in einigen kleinen Venen ziemlich zahlreiche, wandständige polymorphkernige Leukocyten. Blutung fand sich nur in der Peripherie des Schnittes, im Verlauf des Stichkanals nicht. Das ist selbstverständlich ein Zufall, ebenso gut hätte durch Verletzung eines Gefäßchens eine Blutung ins Gewebe stattfinden können. Wichtig erscheint mir nur, daß ein wenn auch minimaler Reiz vorhanden gewesen sein muß, der zur Randstellung der Leukocyten in einzelnen kleinen Venen längs des Stichkanals führte.

In einigen wenigen Untersuchungen wurde zur Applikation des Serums die *Ponndorfsche Methode* angewandt. Mit einer Impflanzette wurde die rasierte Haut in Ausdehnung von 1 qcm scarifiziert und das Serum eingerieben. Die notwendige Kontrolle wurde im jeweiligen Versuch mit physiologischer Na-Cl-Lösung vorgenommen, hier soll nur kurz über die Veränderungen berichtet werden, die schon allein durch das Ritzen der Haut, ohne irgendwelche Einreibung bewirkt werden. Nach 12 Stunden sieht man histologisch in ziemlich regelmäßigen Abständen Epitheldefekte, in denen die obersten Coriumfasern freiliegen. Diese zeigen keine Kernfärbung und sind vollkommen homogenisiert. Nach der Tiefe zu werden sie durch eine mäßige Menge von Leukocyten abgegrenzt, auch in den zur Epidermis führenden Gefäßen eine deutliche Leukocytose. Die *van Gieson*-Färbung zeigt, daß die homogenen Coriumfasern, statt rot, gelb gefärbt sind. Es entspricht dies der sog. fibrinoiden Degeneration von *Neumann* und von *Ricker*. Die allein durch die Methode gesetzten Hautschädigungen sind also schon recht erhebliche.

Hatten die genannten Manipulationen schon, wenn auch geringste histologisch wahrnehmbare Folgen, so mußte als nächstes die Wirkung der subcutan gespritzten physiologischen Kochsalzlösung untersucht werden. Zur Untersuchung wurden Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen herangezogen, jeweils 2 Tieren 0,5 ccm physiologischer Na-Cl-Lösung subcutan injiziert und nach 4 und 24 Stunden mikroskopisch untersucht.

Da bei allen Tieren die gleiche Reaktion auftrat, so können die Befunde zusammengefaßt werden. Makroskopisch blutet nach 4 Stunden das Gewebe stark, es scheint noch Kochsalzlösung unresorbiert vorhanden zu sein. Nach 24 Stunden ist keine makroskopische Veränderung wahrzunehmen. Mikroskopisch ist das Gewebe diffus von mäßig zahlreichen polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt, die blutreichen Gefäße stecken ebenfalls teilweise voll Leukocyten, unter denen sich einzelne in Emigration befinden. Nach 24 Stunden ist der Befund entschieden geringer, bei der Ratte sind die Leukocyten fast ganz verschwunden, beim Kaninchen finden sich noch einige mehr. Die Leukocyten sind durchweg neutrophile, bzw. beim Meerschweinchen und Kaninchen die diesen entsprechenden pseudoeosinophil gekörnten. Bei größeren Kochsalzmengen kommt es also zu einer geringen entzündlichen Reaktion des subcutanen Bindegewebes, die auch nach 24 Stunden, wenn auch erheblich zurückgegangen, doch noch nicht völlig geschwunden ist. Da dieser Befund überraschend schien, habe ich in 2 Fällen beliebiger Sektionen, bei denen kurz ante mortem noch subcutane Injektionen mit physiologischer Na-Cl-Lösung ausgeführt wurden, Hautstücke ausgeschnitten. Makroskopisch war das Gewebe noch stark flüssigkeitsdurchtränkt. Das histologische Bild — von graduellen Unterschieden abgesehen — war das gleiche wie im Tierversuch. Das durch die Kochsalzlösung auseinandergedrängte Gewebe ist durchsetzt von ziemlich zahlreichen neutrophilen Leukocyten, z. T. finden sich diese auch noch gehäuft in Gefäßen und Capillaren.

Daß die Quantität bei diesem Ergebnis eine Rolle spielt, geht aus einem Versuch hervor, bei dem einem Meerschweinchen 0,5 ccm frisch entnommenes Meerschweinchenserum subcutan injiziert wurde. Auch hier findet sich eine minimale Reaktion der Subcutis insofern, als sich nach 12 Stunden ein paar Leukocyten frei im Gewebe und in den Gefäßchen finden. Mir scheint, daß für diese minimalste Reaktion neben der Wirkung des individualfremden Serums nur der Reiz der mechanischen Schädigung bei der Injektion größerer Mengen verantwortlich gemacht werden kann. Auch *Dold* und *Rados* sahen bei ihren Entzündungsversuchen an der vorderen Augenkammer keine Entzündung bei Anwendung von homologem Serum bei Kaninchen und Meerschweinchen auftreten.

Deshalb wurden mit physiologischer Kochsalzlösung in geringerer Quantität noch weitere Kontrollversuche gemacht. Injiziert wurden 0,1 und 0,02 ccm und nach 1 und 24 Stunden mikroskopisch untersucht. Die Veränderungen waren fast gleich Null, es treiben sich ein paar vereinzelte Leukocyten im Gewebe herum, an der Depotstelle der Lösung selbst findet sich ein kleinstes Herdchen von ein paar Leukocyten, eine Reaktion, die also bei den später mitzuteilenden Ver-

suchen, bei denen die Serumverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt wurden und analog kleine Mengen der Lösung zur Anwendung kamen, vernachlässigt werden kann.

Die weiteren Untersuchungen geben Aufschluß über die primäre Wirkung injizierter Sera auf das normergische Tier und dienen zugleich als Kontrolluntersuchungen gegenüber denen beim sensibilisierten. Bekanntlich unterscheidet man zwischen primär giftigen und primär ungiftigen Seren. Als Prototyp der toxischen sei das Aalserum (*Mosso, Doerr* und *Raubitschek*) genannt, der atoxischen das Pferdeserum. Nach *Uhlenhuth* (zit. nach *Moro*) bewirken 0,5 ccm von Menschen-, Schaf-, Schwein- und Kaninchenserum beim Meerschweinchen lokale Infiltrate, während das Pferdeserum weder lokale noch allgemeine Wirkungen hat. *H. Pfeiffer* konnte zeigen, daß diese Seren durch ein- oder mehrstündiges Erhitzen auf 56° atoxisch werden.

Meine Kontrollen wurden an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten mit Hammelserum und Pferdeserum nicht erhitzt und eine Stunde auf 56° erhitzt angestellt. Dabei wurden wiederum, teils große, — 0,5 ccm — teils kleine Quantitäten — 0,1 oder 0,02 — Serum eingespritzt. Sowohl bei Pferde- wie bei Hammelserum kommt es zu einer diffusen Durchsetzung des Gewebes mit Leukocyten. Die Entzündung ist bei etwa 4 Stunden auf dem Höhepunkt und klingt dann langsam ab. Nach 24 Stunden finden sich neben den Leukocyten, die zum Teil Zerfallserscheinungen zeigen, vereinzelt größere, rund bis ovalkernige Elemente, die von sessilen Zellen abzustammen scheinen. Vereinzelt kommen Phagocytosen zur Beobachtung, größere Zellen, die Kerntrümmer und einzelne Erythrocyten enthalten, doch ist dieser Befund kein regelmäßiger. Vielleicht sind die Erscheinungen bei der Injektion von Pferdeserum etwas geringer, doch kann davon, daß das Normalpferdeserum — das mir die Firma *Behring* liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte — keine lokalen Reaktionen zur Folge hat, nicht die Rede sein. Auch hier kommt es, ebenso wie beim Hammelserum, an der Depotstelle des Serums zu einer kleinen Gewebsnekrose, in deren Bereich sich einige gehäufte Leukocyten finden.

Bei kleinen Quantitäten ist die Reaktion eine äußerst geringe. Beim Hammelserum findet sich eine kleine Menge von Leukocyten eine Stunde nach der Injektion frei im Gewebe, z. T. auch noch in Gefäßchen, auch nach 24 Stunden ist eine, wenn auch sehr geringe Leukocytenanzahl im Gewebe feststellbar.

Bei Injektion ebenso kleiner Mengen inaktivierten Serums kommt es zu einer cellulären Reaktion, die sich in keiner Weise von der bei Normalserum unterscheidet.

Im ganzen also ergeben die besprochenen Versuche, daß es ein *primär atoxisches Serum* in dem Sinne, daß es vom Körper ohne irgendeine

*Reaktion resorbiert wird, nicht gibt.* Bei der Wirkung auf das Gewebe spielt neben der Art der injizierten Flüssigkeit die Flüssigkeitsmenge eine Rolle, wie aus den Versuchen mit großen und kleinen Quantitäten physiologischer Na-Cl-Lösung hervorgeht. Das Hammelserum scheint einen etwas stärkeren Reiz auszuüben als das Pferdeserum. Bei kleinen Quantitäten findet sich ein verwertbarer gradueller Unterschied weder zwischen Hammel- und Pferdeserum, noch zwischen inaktiviertem oder nicht inaktiviertem Serum bei den Versuchen an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Das normergische Tier reagiert auf die erste subcutane Injektion von sterilem Pferde- oder Hammelserum mit einer resorptiven Entzündung, die durch eine diffuse Leukocytose des Gewebes, nach 24 Stunden nur noch durch spärliche Reaktion am sessilen Zellapparat charakterisiert ist. Als unmittelbare Folge der Schädigung traten an der Stelle der Injektion ganz kleine Nekroseherdchen auf, in deren Umgebung sich gehäufte Leukocyten fanden. Im übrigen war an dem Bindegewebe oder dem Epithel im Bereich der Injektion eine Schädigung nicht vorhanden.

Es ist notwendig, hier kurz auf die Veröffentlichungen von *E. F. Müller* und *Hartwich* einzugehen. *Müller* fand ebenso wie ich nach der subcutanen Injektion verschiedenster eiweißhaltiger Substanzen eine nach wenig Stunden beginnende Leukocyteneinwanderung. Die an der Depotstelle auftretende kleine Anhäufung von Leukocyten bezeichnet er als „Fixationsabsceß“, die leukocytäre Reaktion war nicht auf diese Stelle beschränkt, sondern in der Subcutis verteilt. Hier und da beobachtete er gleichfalls Phagocytose von Erythrocyten und Leukocyten, die in große mononucleäre Elemente aufgenommen waren. Er nimmt an, daß sie zum Abtransport der durch die injizierte Substanz geschädigten und so gewissermaßen körperfremd wirkenden Leukocyten dienen. Wie oben angeführt habe ich den Befund solcher Phagocytosen ebenfalls hier und da beobachtet, glaube aber nicht, daß er eine erhebliche Rolle spielt. Insbesondere war er auch bei den weiteren Versuchen nur sehr selten und inkonstant zu erheben, so daß ich glaube, ihn vernachlässigen zu können. Sowohl *Uhlenhuts*, *Müllers* als *meine* Untersuchungen stehen aber in direktem Gegensatz zu den ganz kürzlich veröffentlichten Beobachtungen *Hartwichs*, der am normergischen Tier Versuche mit Injektion u. a. von Eiweißkörpern anstellte. Er fand bei histologischer Untersuchung nach Injektion z. B. von Aolan oder Diphtherieserum keine geweblichen Veränderungen. *Müller*, der ebenfalls das Aolan zu Versuchszwecken injizierte, fand dagegen ebenso wie bei anderen eiweißhaltigen Substanzen, schon nach wenig Stunden eine erhebliche Leukocytose in der weiteren Umgebung des Antigendepots. Ein Kontrollversuch mit Albusol zeigte mir die völlig gleichen Bilder, wie ich sie bei den oben besprochenen Antigenen fand, d. h. eine resorptive Entzündung

mit Leukocytenextravasation, die schon 4 Stunden nach der Injektion vorhanden zu sein pflegt. *Röfle* sah ebenfalls bei subcutaner Injektion abgebauter Eiweißkörper — Albumosen, Pepton sowie von Caseosan — nach 2 Stunden bei Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen eine resorptive Entzündung auftreten.

Wir müssen also an der Tatsache festhalten, daß jedes der angewandten Antigene beim normergischen Tier subcutan injiziert, bereits eine deutliche entzündliche Reaktion in Cutis und Subcutis zur Folge hat.

### Versuchsreihe I.

Zur Erzielung des *Arthusschen Phänomens* hielt ich mich völlig an die zeitlichen und quantitativen Angaben von *Arthus*, nur daß, statt des Pferdeserums, Hammelserum zur Anwendung kam. Der Versuch wurde an 5 Kaninchen ausgeführt, bei jedem der Tiere Excisionen von verschiedenen Stellen vorgenommen, die in den Versuchsprotokollen gekennzeichnet sind. Vorweggenommen sei, daß bei allen Versuchstieren bei verschiedenster Vorbehandlung das Phänomen in klassischer Weise zur Ausbildung kam.

Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, sollen auch in den folgenden Versuchen, immer bei einem Tier der betreffenden Versuchsreihe, die histologischen Befunde ausführlich beschrieben werden, bei den anderen Versuchstieren genauer nur insofern, als sie von denen beim erst beschriebenen Tier abweichen. Die kritische Besprechung erfolgt aus dem gleichen Grunde stets am Ende der Versuchsreihe.

Zunächst mögen die Versuchsprotokolle folgen.

#### *Kaninchen 1*, grau, männlich.

Das ausgewachsene, 2230 g schwere männliche Tier wird intraperitoneal sensibilisiert durch Gaben von 2 ccm (1. Injektion 3 ccm) sterilen Hammelserums in Abständen von 5—6 Tagen. Die Injektionen werden gut vertragen, nach der vierten zeigt das Körpergewicht eine geringe Zunahme, nach der sechsten frißt das Tier nicht, sitzt still im Käfig, nimmt in 2 Tagen 170 g ab. Ein Monat nach Versuchsbeginn werden aus der Ohrvene zur Präcipitinreaktion 5 ccm Blut entnommen, die Reaktion ist 1 : 20 000 deutlich positiv und 1 : 30 000 negativ. 36 Tage nach der 1. Injektion, 9 Tage nach der letzten werden unter die Rückenhaut nahe dem Beckenrand subcutan 1 ccm steriles Hammelserum injiziert. Die Temperatur ist  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion unverändert. An der Haut treten feine blaurote Stippchen sowie ein nach 1 Stunde ausgeprochenes Ödem und Verschwellung auf, größer als der injizierten Serummenge entspricht; es dehnt sich in den nächsten Stunden erheblich aus. Die blauroten Stippchen bleiben bestehen. 10 Stunden nach der Injektion scheint die Schwellung etwas zurückgegangen, 24 Stunden nach der Injektion findet sich eine kleinhandtellergröße Hautaffektion, deren Zentrum durch eine 3 : 1— $1\frac{1}{2}$  cm große tiefblaurot gefärbte eingesunkene Hautpartie gebildet wird. In der Umgebung ist die Haut geschwollen, teigig hyperämisch, in der hyperämischen Zone finden sich blaurote Fleckchen. Die Hautpartie ist auf der Unterlage — der Muskelfascie — verschieblich, beim Verschieben hat man das Gefühl, eine derbe starre Platte zwischen den Fingern zu bewegen. Die ganze erkrankte Hautpartie wird, nachdem 1 Stunde nach der

Subcutaninjektion ein kleines Stück excidiert worden war, nach 24 Stunden in toto anscheinend im Gesunden entfernt.

Der fernere Wundverlauf ist zunächst ungestört. Wohl findet sich am Tage nach der Operation ein Ödem der durch Nähte aneinandergebrachten Wundränder; es verschwindet aber in den nächsten Tagen. Das Körpergewicht nähert sich dem Anfangsgewicht. Das Tier ist lebhaft, frißt gut, die Operationswunde sezerniert nicht, die Wundränder sind verklebt, die Umgebung immer noch ein wenig fest.

8 Tage nach der Operation platzt die Wunde spontan oben und unten auf und entleert weiße käsige, bakterienfreie Massen. Der Rand ist bläulich verfärbt, dick aufgeworfen und derb infiltriert, der Grund der Wunde mit dicken unempfindlichen Borken bedeckt. Vier Tage später findet sich an der Operationsstelle ein Geschwür mit weißen, verkästen Massen, in der Umgebung des Geschwürs schwarze Pigmentierung. Einen halben Monat später ist es bis auf eine daumen-nagelgroße Stelle verheilt, mit Schorfen, die leicht bluten, bedeckt, auf Druck läßt sich immer noch wenig käsiges Material auspressen. Die Haut im Bereich der Operationsstelle ist völlig kahl. Das Körpergewicht ist dank sorgfältiger Fütterung höher als das Anfangsgewicht. 3 Monate nach Beginn des Versuchs, 14 Tage nach der letzten Beobachtung ist das Geschwür verheilt. Eine subcutane Injektion von 2,0 ccm Hammelserum auf der anderen — linken — Rückenseite ergibt keinerlei aufflammende Reaktion an der verheilten Geschwürsstelle. An der Injektionsstelle tritt ein Ödem auf sowie Rötung, beides klingt in einigen Tagen ab, ohne daß schwerere Veränderungen aufgetreten wären.

Excisionen wurden vorgenommen 1 Stunde, 24 Stunden und 8 Tage nach der zum Phänomen führenden Subcutaninjektion.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt nach 1 Stunde:

Das untersuchte Gewebstückchen besteht aus Epidermis, Corium, Subcutis und Hautmuskulatur. Die Oberhaut ist etwas gedehnt, die Epithelien sind unverändert. An den Haarbälgen fällt auf, daß die Kerne außerordentlich dicht gelagert sind, so daß sie zunächst vermehrt erscheinen. Die Kernstruktur ist nicht deutlich, sie färben sich sehr dunkel, gleichmäßig. Der auffallendste Befund zeigt sich an den Bindegewebsfasern des Coriums und der Subcutis. Was makroskopisch als starres Ödem imponierte, erweist sich hervorgerufen durch eine sehr starke Verquellung der Bindegewebsfasern, die auf ein Vielfaches ihres normalen Volumens verdickt sind. Dabei finden sich die Bindegewebskerne zum großen Teil an richtiger Stelle, schmal, spindelig, dunkelgefärbt, einige allerdings zeigen beginnende Zerbröckelung. Die Gefäßchen des untersuchten Gebietes sind prall mit Blut gefüllt, in zahlreichen von ihnen lassen sich die roten Blutkörperchen nicht mehr einzeln erkennen, das Gefäß scheint mit einer homogenen, mit Eosin gefärbten Masse angefüllt zu sein. Während die Gefäße des oberen Coriums fast nur rote Blutkörperchen enthalten, sind die kleinen Venen der Subcutis und an den Grenzen zur Hautmuskulatur mit Leukocyten vollgestopft, die teilweise wandgestellt, teilweise in Durchwanderung begriffen sind. Während die Gefäße und Capillaren dicht über der Hautmuskulatur ziemlich weit sind, fällt es schwer, die Capillaren in dem Gebiet des verquollenen Bindegewebes zu finden. Sie verschwinden fast völlig dadurch, daß die quellenden Bindegewebsfasern die Endothelreihen aneinanderdrängen, so daß kein Lumen mehr vorhanden ist (Abb. 1). Soweit in dem Gebiet der Verquellung Leukocyten die Gefäße verlassen haben, liegen sie nur in unmittelbarer Umgebung derselben, so daß man den Eindruck hat, daß das Ausschwärmen der Leukocyten ins Gewebe durch den Druck der quellenden Umgebung behindert wird. Wo eine Emigration schon stattgefunden hat, muß sie vor dem Eintreten der Verquellung vor sich gegangen sein. Die aus den Gefäßen ausgewanderten

Leukocyten zeigen durchweg, sobald sie das Gefäß verlassen haben, Degenerationserscheinungen bis zu völligem Zerfall. Die Kerne werden teilweise pyknotisch, zum Teil zerbröckeln sie, das Protoplasma färbt sich nicht mehr, die Granulierung wird in den spezifisch gefärbten Präparaten undeutlich. Bei den Leukocyten handelt es sich durchweg um solche mit feiner eosinophiler Granulierung, d. h. um die sog. pseudoeosinophilen, die den neutrophil granulierten beim Menschen entsprechen. Echte Eosinophile kommen so gut wie gar nicht zur Beobachtung. Die Bündel der Hautmuskulatur sind durch verquollenes Bindegewebe auseinandergedrängt, sie sind regelrecht eosinrot gefärbt, die Kerne unverändert. Die Querstreifung ist deutlich wahrnehmbar. Während die Bindegewebskerne in dem verquollenen Gebiet zum großen Teil unverändert scheinen, zeigen sie doch an einzelnen

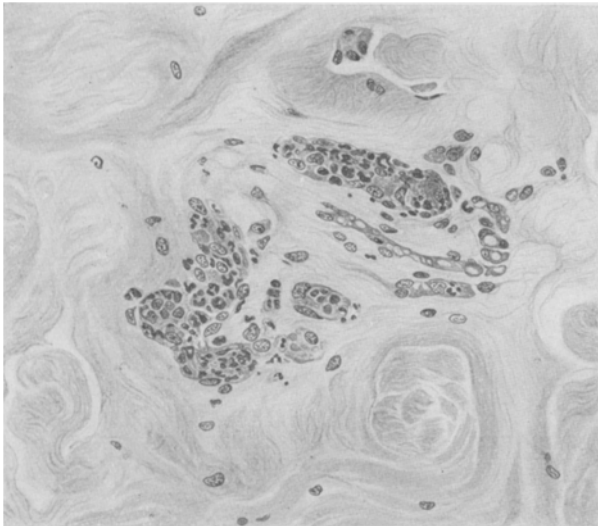


Abb. 1. Kan. 1. 1 Stunde nach der Erfolgsinjektion. Kompression der Gefäße, Verschwinden der Capillaren durch den Druck des quellenden Bindegewebes.

Stellen, besonders hie und da dicht unter dem Epithel, unregelmäßige wie geschrumpfte, zum Teil gezackte Konturen, einige sind zerfallen. Die Endothelkerne der Gefäße und Capillaren sind unverändert, auch in dem Gebiet, wo die Capillaren durch den Druck des umgebenden quellenden Gewebes verschwinden, zeigen die Kerne die gewöhnliche spindlige Form. In den peripheren Teilen des Excisionsstückes findet sich neben der Verquellung der Fasern ein diese auseinander drängendes deutliches Ödem.

Nach 24 Stunden:

Das Hautstück, das in toto excidiert wurde, wird in einige parallele Scheiben zerlegt. In der folgenden Beschreibung werden die Befunde von der Peripherie nach dem Zentrum des Herdes hin geschildert. Das excidierte Stück besteht aus Haut, Subcutis, Hautmuskulatur und dem darunter liegenden lockeren Bindegewebe bis zur Rückenmuskelfascie.

In der Peripherie sind die Bindegewebsfasern verquollen, aber nicht sehr hochgradig, sie sind durch Ödem auseinandergedrängt. Das Epithel ist stark gespannt, mit einer Hornschicht bedeckt, verdünnt, so daß es nur zweizeilig zu sein scheint.



Die Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt, die einzelnen Blutkörperchen sind deutlich konturiert. Daneben enthalten die kleinen Venen massenhafte Leukocyten, im Gewebe nach dem Gesunden zu eine ganz außerordentlich massige Leukocytose frei im Gewebe, besonders stark in der Gefäßumgebung. Unter der Oberhaut finden sich hie und da pustelartige, mit Eiter gefüllte Hohlräume. Die Gefäßleukocytose findet sich vorwiegend in den kleinen Venen der Subcutis, an der Grenze der Hautmuskulatur, hie und da kommen aber auch sichere kleine Arterien zur Beobachtung, mit randgestellten zahlreichen Leukocyten und durchwandernden solchen in der Wand. Auch hier handelt es sich bei den Leukocyten durchweg um die gewöhnlichen pseudoeosinophilen. An verschiedenen Stellen der Subcutis, besonders dicht unter dem Epithel, ist es zu Blutungen gekommen. Es finden sich in den Räumen zwischen den nur mäßig verquollenen Bindegewebsfasern massenhafte rote Blutkörperchen, zum Teil in Klumpen zusammenliegend, aber noch als

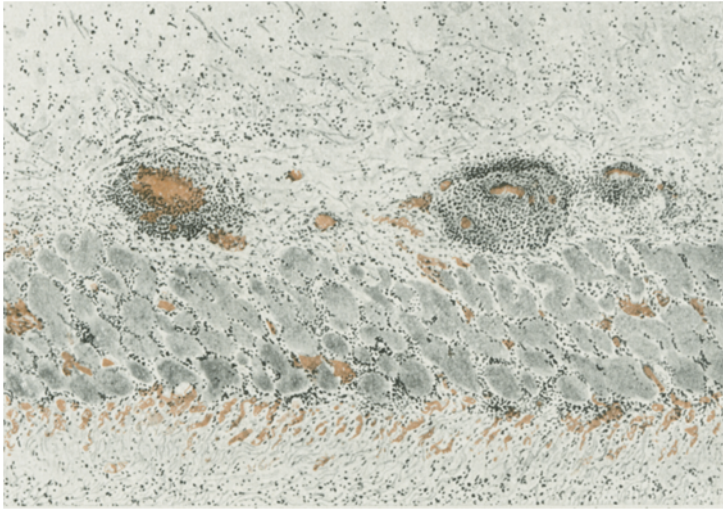


Abb. 2. Kan. 1. 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion. Gefäßleukocytose, Stase, beginnende Emigration. Farbenumschlag der nekrotischen Hautmuskulatur.

Anmerkung. Die tieferen — auf der Abb. dunkleren — Partien der Muskulatur sind bei Häm.-Eosinfärbung violettrot, die oberen — helleren — ganz mattrot.

einzelne Scheiben kenntlich. Während die Blutungen in der Subcutis mehr diffus ausgebreitet sind, haben sie im Corium mehr streifige Form. Besonders intensiv sind die Veränderungen an der Grenze zur Hautmuskulatur und in dem Bindegewebe unter dieser. Hier findet sich ein von Erythrocyten und Leukocyten dichtest durchsetztes Ödem, die Spalten der Muskulatur sind dicht von Leukocyten durchsetzt. Je mehr man sich dem Centrum nähert, desto schwerer verändert ist die Hautmuskulatur (Abb. 2). Sie ist homogen, zeigt weder Querstreifung noch fibrilläre Struktur mehr, keine Kerne. Am auffallendsten wirkt in den Hämalaun-Eosinpräparaten ein eigenartiger Farbenumschlag. Die Muskulatur ist fleckig gefärbt, und während sie in der Peripherie eine mehr violette Farbe zeigt, ist sie nach dem Centrum — d. h. der Hautoberfläche — zu eigentümlich matt-rot mit einem Stich ins Gelbliche gefärbt. Bei der *van Gieson*-Färbung tritt diese Farbenänderung nicht so deutlich hervor. In dem lockeren, von Leukocyten und Ödem durchsetzten Bindegewebe unter der Hautmuskulatur treten ganz

vereinzelt größere rundzellige Elemente in Erscheinung, größer als die Leukocyten mit runden oder mehr längsovalen, deutlich strukturierten Kernen und häufig mit vakuolisiertem Protoplasma. Das Protoplasma ist nicht granuliert. Einzelne dieser Zellen, die offenbar histiogener Natur sind, zeigen bereits wieder Degenerationserscheinungen an den Kernen, Pyknose und Schrumpfung derselben. Kleine Lymphocyten finden sich in den untersuchten zahlreichen Schnitten äußerst spärlich. Das Exsudat ist durchweg leukocyitär.

Im Zentrum des veränderten Herdes selbst ist das Bild ein ganz anderes und sehr charakteristisches. In vielen Gesichtsfeldern ist kaum ein Kern wahrzunehmen — im Gegensatz zu der Kernüberschwemmung in der Peripherie. Die Bindegewebsfasern des Coriums und der Subcutis sind in so hohem Maße verquollen, daß die Grenzen kaum zu erkennen sind. In vielen Gesichtsfeldern ist es nicht möglich, eine Capillare aufzufinden. Die Kerne der verquollenen Fasern fehlen zum Teil, zum Teil sind sie zerbröckelt, hier und da scheint einer unverändert. Bei sorgfältigem Suchen findet man gelegentlich kleine Reihen von pyknotischen Kernen, die ihrem Aussehen nach die Endothelkerne der geschwundenen Capillaren sind. Die Epidermis besteht aus einer Doppelzeile flacher Zellen mit geschrumpften, pyknotischen, zum Teil zerfallenen Kernen mit vakuoligem Protoplasma. Dicht unter dem Epithel finden sich Blutungen in ganz eigenartiger Anordnung. Dadurch, daß Blutkörperchen überhaupt nur zwischen den verquollenen Fasern in den engen Spalträumen Platz haben, entsteht ein eigenartiges Netz von ganz feinen streifigen Blutungen zwischen dem verquollenen Bindegewebe. Die größeren Gefäßchen der Subcutis sind mit Erythrocyten und Leukocyten gefüllt, manchmal sind sie nur durch Leukocytenanhäufungen markiert. Die Wand solcher Gefäße ist völlig nekrotisch, die Leukocyten selbst sind fast alle zerfallen, an manchen Stellen sieht man überhaupt nur Kerntrümmer. An einzelnen Gefäßen findet sich eben beginnende Thrombenbildung mit Fibrinausscheidung an der nekrotischen Gefäßwand. Zwischen den verquollenen Fasern finden sich frei im Gewebe überhaupt keine Leukocyten; wenn solche nach der Peripherie zu in den Gewebsspalten vereinzelt angetroffen werden, ist es nur deshalb möglich, weil die Verquellung der Fasern keine so hochgradige ist. Nach der Tiefe zu im Gebiet der Hautmuskulatur und unter dieser ist die Zahl der Leukocyten wieder größer; auch hier stecken die kleinen Venen in dichten Leukocytenmänteln, ihre Wand ist vielfach nekrotisch, aus den Gefäßchen hat es ins Gewebe geblutet.

Nach 8 Tagen (seit dem Beginn des Phänomens) zeigt der Wundrand Reste des Epithelbelags sowie starke Durchsetzung mit Leukocyten. Aus der Tiefe wächst nach dem Geschwürsgrund herauf ein kernreiches, junges, aus vielfach durchflochtenen Fasern bestehendes Narbengewebe, dessen Fasern untereinander in Verbindung zu stehen scheinen. Die Fasern sind keineswegs verquollen, sondern gut abgrenzbar und zeigen bei *van Gieson*-Färbung zum Teil schwache, zum Teil aber auch bereits deutliche Rotfärbung. In der Tiefe kommt man an einen abgekappten, durch einen dichten Leukocytenwall demarkierten Herd von nekrotischem Gewebe, der ebenfalls dicht von meist zerfallenen Leukocyten durchsetzt ist.

#### *Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes:*

Schon 1 Stunde nach der Injektion, die das *Arthus*sche Phänomen auslöst, zeigt ein ausgeschnittenes Hautstückchen Veränderungen, die weit über die beim nicht sensibilisierten Tier hinausgehen, Erscheinungen, die sowohl die Oberhaut und ihre Anhänge sowie Corium und Subcutis betreffen. Im Corium und den oberen Schichten der Subcutis steht im Vordergrund die starke Verquellung des Bindegewebes, die durch ihren mechanischen Druck einmal die Capillaren zum Schwinden bringt und dann die Einwanderung von Leukocyten aus der Peripherie verhindert. Die Epidermis ist abgeflacht, die Zellen der Haarbälge scheinen

vermehrt und dicht zusammengedrückt, und ein Teil der Capillaren in Corium und der Subcutis zeigt Stase in sehr zahlreichen Gefäßchen, vor allem an der Grenze zur Hautmuskulatur Leukocytose und Auswanderung von Leukocyten. Die Kerne an Gefäßen und Bindegewebe sind zum großen Teil noch unverändert. Die Leukocyten zerfallen sofort, wenn sie die Gefäße verlassen haben. Die Hautmuskulatur zeigt noch Querstreifung. Nach 24 Stunden hat sich ein sehr charakteristisches Bild entwickelt. Während sich in der Peripherie des Herdes — seitlich und nach der Tiefe zu — neben geringer Verquellung der Bindegewebsfasern ein starkes Ödem mit außerordentlich dichter Durchsetzung mit Leukocyten und Erythrocyten, hochgradige Leukocytose der Gefäße teilweise Nekrose der Gefäßwand findet, ist das Zentrum durch seine Kernarmut ausgezeichnet. Das Epithel ist zum Teil nekrotisch, die Bindegewebsfasern so stark verquollen, daß das aus den nekrotischen Gefäßen und Capillaren ausgetretene Blut in Form feiner netzartiger Züge in den schmalen Gewebsspalten liegt. Größere Gefäßchen innerhalb dieses Gebietes sind vollkommen nekrotisch und nur durch einen Wall oder Haufen von größtenteils zerfallenen Leukocyten markiert. Nur ganz wenig Leukocyten finden sich außerhalb der Gefäße in der nächsten Umgebung derselben, die verquellenden Bindegewebsfasern haben ihrem Vordringen ein Ziel gesetzt. Die Hautmuskulatur ist nekrotisch und zeigt einen eigenartigen Farbenumschlag. Die *van Gieson*-Färbung läßt erkennen, daß das verquollene Bindegewebe sich wie gewöhnlich deutlich rot färbt. Die zellige Reaktion ist stets gebildet von den gewöhnlichen pseudo-eosinophilen Leukocyten, Lymphocyten fehlen. Nur in der äußersten Peripherie treten spärliche histogene rund- oder ovalkernige protoplasmareiche Zellen auf.

8 Tage nach der Excision zeigt der Boden des entstandenen Geschwürs bereits ein junges, allerdings noch leukocytenreiches, netzartig verflochtenes Narbengewebe, das, wie die *van Gieson*-Färbung zeigt, zum großen Teil schon kollagenes Bindegewebe darstellt. In der Tiefe liegende kleine Nekroseherde sind durch einen dichtesten Leukocytenwall demarkiert.

*Kaninchen 2*, schwarz, männlich.

Ein ausgewachsenes männliches Kaninchen von 2080 g Gewicht erhält in Abständen von 5—6 Tagen 4 Injektionen Hammelserum subcutan, die beiden ersten je 2 ccm, die beiden letzten je 3 ccm. Nach der ersten Injektion ist die Injektionsmenge innerhalb 24 Stunden resorbiert; als die zweite Injektion vorgenommen wurde — nach 5 Tagen — war das Infiltrat völlig geschwunden, die Haut leicht abhebbar, doch erscheint sie etwas derb und trocken. Weitere 5 Tage später bei der dritten Injektion zeigt sich dasselbe Verhalten der Haut. Nach der dritten Injektion verschwindet das Infiltrat nicht, sondern am Tage der vierten Injektion ist die Haut in Fünfmarkstückgröße deutlich derb infiltriert. Am Tage der vierten Injektion ist nichts wahrzunehmen als die genannte Infiltration, die nach der Injektion von 3 ccm Hammelserum noch ausgedehnter ist. Am folgenden Morgen ist die ganze Hautpartie livid rot gefleckt, derb infiltriert, und 5 Stunden später ist eine schwere Hautveränderung in Handtellergröße da, die sich nach der Umgebung zu scharf abgrenzen läßt. Im Zentrum der Infiltration ein etwa fünfmarkstückgroßer Herd, der unregelmäßig begrenzt ist und livide Fleckung zeigt. Die Flecken sind teils grau-rot, meist aber dunkelblau-rot. Die diesen Fleck umgebende infiltrierte Zone ist leicht gerötet. Bei der Excision eines Hautstückchens scheint die Haut auf das 4—5fache verdickt, völlig starr, weiß, es fließt kein Tropfen Blut oder Flüssigkeit aus. Erst das Unterhautzellgewebe blutet, es fließt hier Flüssigkeit ab. In der starren Haut scheint keine Sensibilität vorhanden zu sein, das Tier zuckt erst beim Berühren der Muskelfascie, bis zu der das starre Ödem reicht.

Am nächsten Tag ist das Zentrum tiefschwarz-rot, eingesunken, pergamentartig derb, ganz ausgetrocknet, die Verfärbung hat sich ausgedehnt, sie mißt jetzt

im Durchmesser 8 cm. In der Peripherie erscheint die Infiltration nicht mehr so derb; in den nächsten 2 Tagen geht die Austrocknung weiter, die schwarz-rote Partie der Haut ist etwa 2 mm dick, pergamentartig hart, die Ränder sind erhaben und weisen feine hellrote Gefäßzeichnung auf. Die eingetrocknete Partie — trockene Gangrän — ist gegen die Umgebung und nach der Tiefe zu scharf demarkiert. Unter der Gangrän findet sich eine Höhle, in der die Muskelfascie bloßliegt.

Der Grund ist schmierig belegt, in dem Belag bakterioskopisch einige dicke grampositive Kokken, zum Teil in Diploform, offenbar eine Verunreinigung der Excisionswunden.

In der Folgezeit trocknet und schrumpft die zentrale Hautpartie immer mehr und legt sich der Unterlage wieder an. Eine 10 Tage nach Auftreten des Phänomens angestellte Präcipitinreaktion ist 1 : 20 000 schwach positiv.

16 Tage nach Auftreten des Phänomens beginnt sich der nekrotische Teil abzulösen, 2 Tage später ist er gelöst. Der Grund des Geschwürs ist teils sauber, teils findet sich eine feste käsige Masse, die mikroskopisch strukturlos ist und keine Bakterien enthält. Der Wundboden blutet bei leichtester Berührung, er ist mit sauberen dunkelroten Borken belegt.

Im weiteren Verlauf verkleinert sich die Wundfläche ständig, verschorft. In der Umgebung befinden sich mehrere verschiebliche atheromartige Knoten, die bei Incision dicke weiße, breiige bakterienfreie Massen entleeren. 6 Wochen nach dem Auftreten des Phänomens besteht noch eine daumennagelgroße verschorfte Fläche, die leicht blutet. Die Knoten bestehen reaktionslos weiter.

Nach 1 Monat ist das Geschwür völlig verheilt, ein paar kleine Knoten sind noch zu fühlen.

Eine subcutane Injektion von Menschenserum auf der anderen Rückenseite hat weder an der Injektionsstelle noch an der alten Hautstelle, die kahl geblieben ist, irgendeine Reaktion zur Folge.

Bei dem subcutan sensibilisierten Tier, bei dem die zum *Arthusschen Phänomen* führende Injektion an der gleichen Stelle gesetzt wurde wie die sensibilisierenden, wurden Hautstücke 34, 51, 61 Stunden und 4½ Tage nach der letzten Injektion excidiert. Weiterhin wurde aus dem Geschwürsboden nach 14 Tagen ein Hautstück untersucht. Nach 34 Stunden ergibt die Untersuchung der Peripherie: Die ganze Haut ist erheblich verdickt. Das Epithel ist gespannt, geglättet, zweischichtig, mit einer dünnen aufliegenden Hornschicht. Auch in dem makroskopisch als Grenzgebiet erscheinenden Gewebe finden sich mikroskopisch in Corium und Subcutis massenhaft gelapptkernige Leukocyten zwischen den mäßig verquollenen und durch Ödem auseinander gedrängten Bindegewebsfasern. Die Gefäße unmittelbar unter der Haut sind im Grenzgebiet außerordentlich stark gefüllt mit Erythrocyten und Leukocyten, in der adventitiellen Schicht massenhaft zerfallene und zerfallende Kerne. Innerhalb der Gefäße sind die roten Blutkörperchen als einzelne Scheiben deutlich zu erkennen. Je mehr man sich dem Zentrum nähert, desto häufiger findet sich die Wand durchsetzt, häufig nur einseitig oder partiell von Leukocyten und Kerntrümmern, so daß eine Art partieller Wandnekrose der Gefäße zustande kommt. In solchen Gefäßen sind Erythrocyten zum Teil optisch nicht unterscheidbar und bilden eine homogene rote Blutsäule. Nach dem Zentrum zu kommt man an Leukocytenhaufen, die nekrotische Gefäßchen überdecken, gelegentlich in solchen frische Thrombenbildung. Das Gewebe unterhalb der Hautmuskulatur zeigt ein sehr eigenartiges Bild. Die Gefäße sind prall gefüllt, die roten Blutkörperchen sind besonders in den Randteilen der Gefäße zu einer mehr gleichmäßig roten, dunkler gefärbten Masse verschmolzen. Die schwache Vergrößerung läßt in der Umgebung dieser Gefäße ebenfalls einen großen Kernreichtum erkennen. Die starke Vergrößerung zeigt aber, daß es sich hier um ein Zellbild handelt, grundverschieden von dem in den oberen Schichten der Haut. Die polymorphkernigen

Leukocyten treten in den Hintergrund. Nur an einzelnen Stellen finden sie sich zahlreicher, aber auch hier meist in Zerfall begriffen. Einzelne von ihnen sind ziemlich grob rot granuliert. Die übrigen Zellen zeigen einen meist großen runden oder längsovalen blasigen chromatinarmen Kern, häufig mit deutlichem Kernkörperchen und großem Protoplasmaleib. Diese Zellen liegen besonders häufig in der Umgebung der Gefäße und Capillaren; man sieht, wie sie sich hier aus den adventitialen Schichten der Gefäße herauslösen. Daneben sind aber auch die Bindegewebszellen mobilisiert, und es finden sich große, mit ovalem hellen Kern versehene Zellen von Fibroblastentyp. Manche von ihnen sind mehrkernig, hier

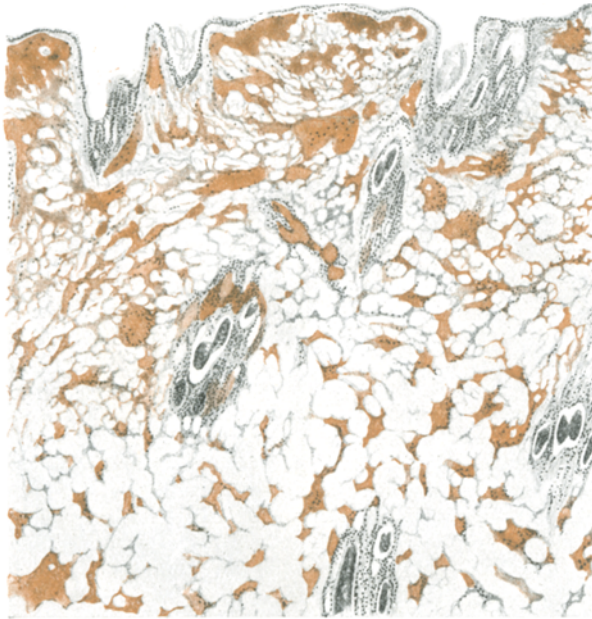


Abb. 3. Kan. 2. 34 Stunden nach der Erfolgsinjektion. Nekrose des Zentrums mit Blutungen, höchstgradige Verquellung des Bindegewebes.

und da begegnet man einer Mitose. Das Protoplasma dieser großen mobilisierten Zellen enthält nicht selten Vakuolen.

#### Zentrum:

Das Bild ist ein sehr eigenartiges und gleicht in allen wichtigen Punkten dem bei Tier I nach 24 Stunden beobachteten. Das Epithel ist stark abgeflacht und gedehnt, Corium und Subcutis hochgradig verquollen. Das ganze Gebiet besteht aus breiten, ziemlich homogenen, mit Eosin rosa gefärbten Bändern, an denen man bei starker Vergrößerung nur ganz vereinzelt noch eine Faserstruktur erkennen kann. Kerne finden sich fast nicht mehr; wenn, zeigen sie stärkste Schrumpfung. Zwischen diesen Bändern verquollenen Bindegewebes, besonders reichlich unter der Epidermis, feine Netze und Streifen von Blut, die sich in den schmalen Spalträumen zwischen den verquollenen Fasern ausbreiten (Abb. 3). An manchen Stellen nach der Peripherie zu weite, mit homogenem Blut gefüllte Capillaren, die noch einige Endothelkerne zeigen. Das frei im Gewebe liegende Blut läßt die einzelnen Blutkörperchen noch meistens erkennen. Die Haarbälge

zeigen noch Kernfärbung, aber auch hier sind viele Kerne pyknotisch, von bizarrer Form und geschrumpft. Der ganze Bezirk der Verquellung und Nekrose ist ausgesprochen zellarm, auch das Epithel hat an einzelnen Stellen seine Färbbarkeit fast ganz verloren. In der Subcutis einzelne Inseln von Zellanreicherung, doch sind die Kerne in solchen Herden, die sich um ein Gefäß herum zu finden scheinen, derart zerfallen und unregelmäßig, daß ihre Herkunft nicht mehr zu ermitteln ist. Die tiefen Schichten der Subcutis dicht unter der Hautmuskulatur, die Hautmuskulatur selbst und das darunter liegende lockere Bindegewebe sind sehr zellreich. Die Gefäße sind stark mit Blut gefüllt, zum Teil in Stase. Aber auch in der Umgebung solcher Gefäßchen, die noch deutlich Endothelauskleidung zeigen, ein Trümmerfeld von Kernen. Die Muskulatur ist sehr fleckig gefärbt, ihre Struktur verloren, die Muskelbündel sind durch Ödem auseinander gedrängt, in dem Bindegewebe zwischen den Muskelbündeln massenhaft Zellen. Auch hier nach dem Epithel zu die gleiche mattrote Färbung der Muskulatur. Die Zellinfiltration in der Tiefe ist nicht durch Leukocyten allein bedingt, sondern es finden sich wie in den Präparaten von der Peripherie zahlreiche histiogene Zellen. Doch zeigt eine große Zahl auch dieser mobilisierten Zellen bereits schwere Degenerationserscheinungen, ja sogar Zerfall der Kerne. An anderer Stelle zeigt die Subcutis absceßartige Nekrosen mit diffusen Blutungen untermischt, die auch wieder dicht von Kerntrümmern durchsetzt sind. Bei einzelnen dieser Absceßchen hat man den Eindruck, daß es sich ursprünglich um ein Blutgefäß gehandelt hat, das jetzt durch diese Masse aus Kerntrümmern, Leukocyten und Blut überdeckt ist. Tatsächlich läßt die Elasticafärbung Reste der *Elastica interna* an einzelnen Stellen der Peripherie solcher Herde erkennen.

Nach 51 Stunden:

Ausstriche aus den sezernierenden Hautwunden sind bakterienfrei. Die Excision geht vom Zentrum nach dem Gesunden zu. Das Bild im Zentrum hat sich nicht wesentlich verändert. Je mehr man sich der Peripherie und dem Gesunden nähert, desto deutlicher sind die Kerne der Haarbälge, der Haarbalgdrüsen und der dünnen Oberhaut gefärbt. Hier findet sich Ödem und die bandartige homogene Verquellung der Subcutis nebeneinander, die Oberhaut und ihre Anhangsgebilde zeigen gute Kernfärbung. In diesen Grenzbezirken sind auch die Bindegewebskerne noch gut gefärbt. Die leukocytäre Infiltration ist noch eine sehr dichte. Die Endothelien der Gefäße sind groß, geschwollen, zum Teil losgelöst, ebenso findet man losgelöste adventitielle Elemente und Fibroblasten. An der Grenze zur Hautmuskulatur auch hier wieder nekrotische Gefäßchen, deren Inhalt aus homogenen Massen sowie Kerntrümmern besteht. Die Gramfärbung zeigt, daß diese Herde bakterienfrei sind. Bei der *van Gieson*-Färbung sind die verquollenen Ränder mattrot. An einer Stelle wurde in der Subcutis ein größerer Hautnerv geschnitten, der wohl Kernfärbung, aber eine sehr starke Verquellung zeigte.

Nach 61 Stunden:

Das Bild ist gegenüber dem vorigen Tag nicht nennenswert verändert. Der Zellwall in der Umgebung der Nekrose ist dichter geworden, deutlicher abgesetzt, die mobilisierten Zellen sind zahlreicher geworden.

Nach  $4\frac{1}{2}$  Tagen:

Ausstriche aus der gelben dicken Masse am Geschwürsrand enthalten wenige dicke grampositive Kokken. Offenbar sind die klaffenden Excisionswunden verschmutzt.

Nach 14 Tagen sind die abgestoßenen Massen des Geschwürsgrundes steril.

Am Rand des Geschwürs zeigt das Epithel der normalen Haut nach der Tiefe gehende atypische Wucherungen. Das Gewebe in der Umgebung dieser enthält reichlich pseudo-eosinophile Leukocyten, die zum Teil Zerfallserscheinungen an

den Kernen aufweisen. Der Geschwürsgrund besteht aus einem Wall von zerfallenden und zerfallenen Leukocyten. Unter dem Geschwürsgrunde findet sich ein außerordentlich kernreiches, capillarenreiches junges Narbengewebe, das in den dem Geschwürsgrund zugewandten Partien Blutungen enthält und ziemlich reichlich von Leukocyten durchsetzt ist. Weiter entfernt vom Geschwürsgrund findet sich ein vielfach verästeltes junges Bindegewebe, dessen junge Fasern untereinander Synechien bilden. Die *van Gieson*-Färbung läßt erkennen, daß es sich bei dem neugebildeten Gewebe bereits um zum Teil fertiges kollagenes Bindegewebe handelt, dessen Fasern sich deutlich rot färben. Häufig beginnt die Bindegewebsneubildung von der Umgebung her ganz plötzlich, man möchte sagen, von einem ganz bestimmten Bindegewebsbündel aus, so daß die Abgrenzung des jungen Narbengewebes gegenüber dem normalen Bindegewebe der Umgebung eine sehr scharfe ist.

*Zusammenfassend* muß hervorgehoben werden, daß der Befund im Zentrum des Phänomens mit dem des Kaninchens I völlig übereinstimmt, nur daß die Nekrose weiter fortgeschritten ist. Abweichend ist der Befund in der tieferen Subcutis und den Bindegewebschichten unterhalb der Hautmuskulatur, wo außer dem entzündlichen Ödem und der Durchsetzung mit Leukocyten besonders in der Umgebung der Gefäße eine reichliche Mobilisierung histiogener Elemente nachgewiesen werden konnte. Sehr auffallend ist der Befund des im Geschwürsgrund aufgetretenen jungen, nach der Umgebung scharf abgesetzten Narbengewebes, dessen Fasern bereits Kollagen enthalten.

*Kaninchen 3*, schwarz, männlich.

Ein 2100 g schweres männliches, ausgewachsenes Kaninchen erhält subcutan 4 Injektionen von Hammelserum, die 3 ersten zu je 2 ccm, die vierte zu 3 ccm in die linke Rückenhaut in Abständen von 5—6 Tagen. Der makroskopische Verlauf ist der gleiche wie bei Kaninchen 2. 5 Tage nach der vierten Injektion besteht an der Injektionsstelle noch ein derbes Infiltrat von ziemlicher Ausdehnung. Nach Rasieren werden 5 Uhr nachm. in die andere rechte Rückenseite 0,8 ccm Hammelserum subcutan injiziert. Am folgenden Morgen, 16 Stunden nach der Injektion, findet sich ein großer, infiltrierter Herd, dessen Zentrum in einer Ausdehnung von 2,5 auf 3 cm, fleckig hell livide bis dunkelblau-rot verfärbt ist. Die Peripherie ist leicht gerötet. Der Herd zeigt gegenüber der anderen Seite, die sich nicht verändert hat, keine fühlbaren Temperaturunterschiede. Die Haut an der verfärbten Stelle ist zart, das Tier zuckt beim Fassen mit der Pinzette. Um der Eintrocknung vorzubeugen, wird die Hautstelle dick unter Fett gehalten. 24 Stunden später ist die Verfärbung dunkelrot, die Haut noch ziemlich zart, die Peripherie leuchtend rot. Nach weiteren 24 Stunden ist die Haut nicht mehr auf der Unterlage verschieblich, die Infiltration sehr derb, aus der klaffenden Excisionswunde fließt wenig klare Ödemflüssigkeit ab. Trotz des Einfettens ist die zentrale Partie immer mehr eingetrocknet, wird schwarzrot, pergamentartig, unempfindlich. Schon 5 Tage nach Beginn fängt die mumifizierte Hautpartie an, sich abzustößen, sie ist gegenüber der leicht geröteten Peripherie eingesunken. Um die zentrale Partie hat sich ein Spalt gebildet, in dem weiße käsig Massen frei liegen.

Das Tier hat an Körpergewicht abgenommen. Es findet sich ein ringförmiges Geschwür, in der Mitte die mumifizierte Hautpartie, an den offenen Stellen, etwas Sekretion, im Ausstrich amorphe Massen, ganz vereinzelte sehr plumpe Stäbchen und Kokken.

14 Tage nach Beginn der Hauterscheinung ist die nekrotische Hautpartie abgestoßen, und die borkige Geschwürsfläche, die teilweise käsig-weißen Grund zeigt, liegt frei. Das Geschwür sitzt auf der Unterlage fest, der Geschwürsrand ist aufgeworfen. In der Wundumgebung ist die Haut tiefschwarz pigmentiert, es wachsen junge, ganz schwarze Haare nach.



In der Folgezeit verkleinert sich die Wundfläche ständig, die Injektionsstelle ist tiefschwarz behaart, während die Injektionsstelle der linken Seite ganz kahl bleibt.

6 Wochen nach Beginn des Phänomens ist das Geschwür fast ganz, 10 Wochen danach völlig verheilt. In der Umgebung der Narbe ist ein atheromartiger verschieblicher Knoten zu fühlen. Eine erneute subcutane Injektion in das Ohr ergibt an der Injektionsstelle ein mehrere Tage anhaltendes Ödem, an den alten Injektionsstellen dabei keine Veränderung.

Bei dem auf der linken Rückenseite subcutan sensibilisierten Tier wurde das Phänomen durch Injektion in die Haut der rechten Rückenseite hervorgerufen und nach 16, 40 Stunden, 6 Tagen, 13 Tagen und 2 Monaten untersucht. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung von Grenze und Zentrum des erkrankten Gebietes ist in allen Punkten dem von Kaninchen 1 vergleichbar.

Nach 16 Stunden findet sich eine starke Verquellung der Fasern von Corium und Subcutis, im obersten Corium Stase und vereinzelte streifige Blutungen. Darunter eine kernarme Zone, in der eine völlige Ischämie herrscht. Die Bindegewebskerne sind zum Teil erhalten, zum Teil geschädigt. Die Peripherie ist auch hier wieder gekennzeichnet durch massenhafte Leukocyten in teilweise nekrotischen Gefäßwänden und deren Umgebung, die zum größten Teil zerfallen sind.

Nach 40 Stunden ist der Prozeß auf dem Höhepunkt. Das Epithel ist nekrotisch, das oberste Corium von einem feinen Netz von Blutungen durchzogen, in dem die einzelnen Erythrocyten gut erhalten und gefärbt sind. Gegenüber der vorigen Beobachtung ist insofern eine Änderung eingetreten, als das das zellarme Zentrum umgebende Gebiet auf das dichteste von Leukocyten durchsetzt ist, desgleichen die Hautmuskulatur und die darunter gelegene Bindegewebsschicht. An der Grenze von Subcutis zur Hautmuskulatur finden sich zahlreiche, dicht von Leukocyten ummantelte Gefäße, deren Wand teilweise oder ganz nekrotisch ist, die Leukocyten größtenteils zerfallen.

Nach 6 Tagen finden sich in den käsigen Massen ein paar Kokken.

Nach 15 Tagen ist der ganze Schorf abgestoßen, der Geschwürsgrund liegt frei. Eine Excision aus dem Rande des Geschwürs läßt starke Verhornung des Epithels, aber keine atypischen Tiefenwucherungen erkennen. Aus der Tiefe kommt ein junges, aus durcheinandergeflochtenen Bindegewebszügen bestehendes Narbengewebe, das nur nahe der Oberfläche einen dichten Leukocytenwall zeigt. In der Tiefe findet sich ein durch ebensolches Bindegewebe abgekapselter Nekroseherd, der sich im Schnittpräparat bakterienfrei erweist. Da jedoch eine Woche vorher im Ausstrich aus der käsigen Masse einige Kokken gefunden wurden, so soll hier auf den Befund nicht eingegangen werden; bei Kaninchen 4 wird er genauer zu besprechen sein.

Nach 2 Monaten findet sich an der Stelle des verheilten Geschwürs die Epidermis dünn, ohne regelrechte Schichtung, Haare und Haarbälge fehlen. Unter der Epidermis liegt ein äußerst straffes kernarmes Narbengewebe, das keine Leukocyten oder andere ortsfremde Zellen enthält.

*Kaninchen 4*, schwarz, männlich.

Ein männliches, nicht sehr großes Tier von 1650 g Gewicht erhält 3 mal in Abständen von 5—6 Tagen je 2-, 3 mal auch 3 ccm Hammelserum intraperitoneal. Die Injektionen wurden gut vertragen, der Bauch ist stets weich, das Körpergewicht nimmt trotz Haferzulage etwa 100 g ab. Die Präcipitinreaktion ergibt 6 Tage nach der 6. Injektion in der Verdünnung 1 : 20 000 stark positives Resultat. Am 9. Tag nach der 6. Injektion erhält das Tier je 0,6 ccm Hammelserum in Rücken und Ohr. Eine Temperaturänderung tritt nach der Injektion nicht auf. Im Lauf des Tages bildet sich besonders am Ohr sehr starkes Ödem aus, am folgen-



den Tag ist das Ohr geschwollen, blaurot, im Zentrum der Infiltration am Rücken ein bläulicher Schimmer. Der Zustand am Ohr bleibt der gleiche, am Rücken bildet sich eine Hautnekrose, unter der man eine teigige Geschwulst, die auf der Unterlage schlecht verschieblich ist, durchfühlt. Diese subcutane Veränderung ist erheblich größer als die Hautnekrose. Bei der Excision zeigen sich die gleichen käsigen weißen Massen wie bei den anderen Versuchstieren.

12 Tage nach der subcutanen Injektion sind die Excisionswunden des Ohres fast verheilt, am Rücken besteht ein markstückgroßes offenes Geschwür mit derb infiltrierten Rändern, aus dem sich weiße Massen auspressen lassen. Weitere 14 Tage später ist das Ohr verheilt, das Geschwür des Rückens fast geschlossen. Am Rücken und Ohr keine Behaarung im Bereich der Injektionsstellen. In der Nähe des Geschwürs, das 6 Wochen nach Auftreten völlig verheilt ist, nach der Flanke zu gesenkt, findet sich ein gut haselnußgroßer atheromartiger Knoten, der verschieblich und offenbar nach allen Seiten, auch nach dem Geschwür zu, abgeschlossen ist. Bei der Entfernung desselben erkennt man einen in derbes Bindegewebe eingehüllten Knoten, der sich ganz leicht in toto ausschälen läßt. Er wird in isotonischem Formol fixiert.

Bei dem intraperitoneal vorbehandelten Tier wurde die Erfolgsinjektion sowohl in die Rückenhaut als in die Haut des Ohrs vorgenommen. Die Rückenhaut wurde nach 6 und 24 Stunden, das Ohr nach 10 Stunden ausgeschnitten. Die mikroskopischen Befunde desselben getrennt besprochen werden, weil es am Ohr nicht, wohl aber am Rücken zur Ausbildung der Nekrose kam. 6 Wochen nach der Subcutaninjektion wurde einer der unter der Rückenhaut entstandenen atheromartigen Knoten untersucht.

Nach 6 Stunden bereits findet sich am Rücken die hochgradige Verquellung der Fasern, die aber noch gefärbte unveränderte Kerne zeigen. Das Bild ist das gleiche wie in den anderen Beobachtungen, entsprechend der früheren Excision, in den Gefäßchen und ihren Wänden ganz besonders reichliche Leukocyten, während noch nicht sehr viele die Gefäße verlassen haben. Auch hier im Gebiet der Verquellung Ischämie und keine Leukocyten.

Nach 24 Stunden zeigt eine Randexcision keine anderen Bilder als bei den übrigen Tieren. Dieselbe Streckung und Verdünnung des Epithels über dem hochgradig gequollenen Corium und der Subcutis, in der Umgebung dieser zellarm erscheinenden Gebiete massenhafte Leukocyteninfiltrationen, besonders in der Umgebung der Gefäße, deren Wand in einem Fall eigenartig hyalinisiert erscheint. Die Muskulatur zeigte in diesem Randgebiet noch erhaltene Querstreifung.

Ohr nach 10 Stunden:

Bei Betrachtung der Präparate fällt sofort auf, daß die Verquellung der Fasern des Bindegewebes fast völlig fehlt. Oberhalb des Ohrknorpels findet sich ein ganz außerordentlich starkes Ödem. Auch hier ist das Gebiet des Ödems sehr zellarm, die einzelnen Bindegewebsfasern sind auseinandergedrängt, scheinen teilweise zerrissen. Innerhalb des Ödems scheinen die kleinen, zum Teil dicht mit Leukocyten ummantelten Gefäße frei zu schweben. Im ödematösen Gebiet findet sich kein Blut, die Gefäße sind leer oder mit Leukocyten verstopft, streckenweise sind die Capillaren durch das Ödem zusammengedrückt, ihre Wände liegen aufeinander, Lumen findet sich nicht. In dem Ödem sind feine fädige Massen ausgeschieden, nach der Spezialfärbung Fibrin. Elastische Fasern finden sich nur außerordentlich wenige. In der Umgebung dieses Ödems hat ein massenhafter Austritt von Leukocyten stattgefunden; in den Gefäßen selbst, die hier blutreich erscheinen, nur mehr wenige Leukocyten. Die kleinen Venen, ganz selten auch eine kleine Arterie, stecken in dichten Mänteln von großenteils zerfallenden

Leukocyten. *May-Grünwald-* und *Giemsa-Färbung* ergibt bei den Leukocyten, soweit sie gut erhalten sind, die gleichen feinen roten Granulationen wie bei den anderen Versuchen. Blutungen ins Gewebe fehlen, Stase findet sich in der Peripherie des Herdes in einigen Capillaren.

Nach 6 Wochen:

Der subcutan gelegene verschiebbliche Knoten wird von der Haut her umschnitten, ohne ihn an irgendeiner Stelle zu verletzen. Nach Fixierung wird er in der Mitte geteilt und Totaldurchschnitte durch den ganzen Knoten angelegt.

Das mikroskopische Bild ist folgendes:

Die Epidermis zeigt über dem Knoten regelrechte Schichtung, es folgt das Corium, das keine Zellvermehrung und keine pathologischen Zellen aufweist. Die Subcutis ist etwas narbig, derbfaserig und bald konzentrisch zu dem Knoten geschichtet. Hier finden sich bereits frei im Gewebe sowie in den Gefäßen, in letzteren randgestellt, Leukocyten. In der unmittelbaren Umgebung des Knotens Reste der Hautmuskulatur mit großen Kernen sowie zahlreiche muskuläre Riesenzellen. Je mehr man sich dem Knoten nähert, desto zellreicher wird das Bindegewebe, und zwar finden sich alle Formen von spindeligen Zellen mit durcheinanderlaufenden Faserzügen, daneben auch polymorphkernige Leukocyten. Dann kommt der Herd, der zunächst nur wie ein Kernbrei erscheint. Er färbt sich mit Hämalaun-Eosin ziemlich intensiv, an den meisten Stellen kann man eben noch zerfallene gelapptkernige Leukocyten unterscheiden. Diese Kernmassen sind nun nicht gleichmäßig verteilt, sondern es finden sich in dem Knoten verschiedentlich Stellen, an denen man wie durch einen Schleier erkennen kann, daß es sich um ein nekrotisches, von zahlreichen, ebenfalls zerfallenen Leukocyten durchsetztes Gewebe handelt. Ringsherum ist der Knoten von einem jungen, zellreichen kollagenen Bindegewebe umgeben, dessen innerste Schichten ebenfalls noch nekrotisch sind. Die Gramfärbung sowohl wie eine bakteriologische Untersuchung von Inhaltsmassen ergibt die Keimfreiheit des Knotens.

*Kaninchen 5*, hellgrau, männlich.

Das 2050 g schwere männliche Tier erhält 3 Subcutaninjektionen von 2 mal 2 ccm, 1 mal 3 ccm Hammelserum, die erste in die linke, die anderen in die rechte Rückenhaut. Die erste wird mehrmals als Kontrolle ausgeschnitten. Die Einspritzungen wurden in Abständen von 5—6 Tagen gegeben, die Excisionswunden an der Stelle der Erstinjektion heilen innerhalb weniger Tage reaktionslos.

Schon 4 Tage nach der dritten Einspritzung findet sich im Zentrum des infiltrierten Gebietes eine daumenbreite, 3 Querfinger lange eingetrocknete derbe blaurote Hautpartie, die eingesunken ist, und deren Rand mehr hellrot erscheint. Die Infiltration geht in einen fingerbreiten Ring um die blau-rote Hautstelle herum und läßt sich nach dem Gesunden scharf abgrenzen. Bei den mehrfachen Excisionen aus dem Rücken kommt man durch eine Schicht starren Ödems von weiß-gelblicher Farbe, die bis zur Muskelfascie reicht. Am folgenden Tag ist die zentrale Partie noch mehr eingesunken, lederartig schwarz-rot, völlig mumifiziert, die Umgebung gerötet. 7 Tage nach der letzten Injektion werden 2 ccm unter die schwer erkrankte Hautstelle sowie ins Ohr parallel der Ohrvene injiziert. Schon 1 Stunde später hat sich am Ohr ein derbes Infiltrat gebildet, Ödem; bei Betrachten im durchfallenden Licht ist das ganze Gebiet glasig, blutleer. An einer Stelle 2 kleine Blutungen. Bald danach ist die Haut über dem Ohrödem blau-rot. Das ganze Gebiet wird mit dem Korkbohrer ausgestanzt, dabei kommt aus dem ödematösen Gebiet fast kein Tropfen Blut.

Auch die Infiltration unter der Rückenhaut ist erheblich fortgeschritten. Leider erweist sich der Wundinhalt, wohl infolge der häufigen Excisionen, als infiziert. Die zentrale Hautpartie trocknet wie bei den anderen Tieren immer

mehr ein. Die Umgebung der Ohrexcision ist derb infiltriert, blau-rot gefärbt. In den folgenden Tagen verändert sich das Bild kaum, der Allgemeinzustand des Tieres verschlechtert sich, es schont das rechte Hinterbein, das offenbar schmerzhaft ist. 3 Wochen nach Beginn des Versuches liegt das Tier tot im Käfig. Die Sektion ergibt eine fortgeleitete Eiterung am Schenkel, eine eitrige Bauchfellentzündung sowie eine frische Endocarditis verrucosa der Valvula tricuspidalis, eine Pneumonie des linken Unterlappens der Lunge.

Zum Versuch wurde Ohr und Rücken verwandt, Excisionen wurden untersucht 4, 5, 5½ Tage nach der dritten Injektion. Das Ohr wurde 9, 24 Stunden und 2 Tage nach der Injektion untersucht.

Nach 4 Tagen: Rücken, Zentrum:

Das Bild des Zentrums gleicht in seinen Einzelheiten so sehr dem bei den bisherigen Tieren, daß von einer erneuten Beschreibung abgesehen werden kann. Nach der Peripherie zu ist die ischämische Zone bereits durch einen sehr dichten Wall von großenteils zerfallenen Leukocyten abgesetzt.

In den peripheren Partien neben Ödem stärkste zellige Infiltration, auch hier wieder in den tieferen Schichten nicht nur Leukocyten, sondern auch in reichlicher Anzahl mobilisierte Zellen, die teilweise vom Bindegewebe, teilweise von den adventitiellen Zellen von Gefäßen und Capillaren herkommen.

Nach 5 Tagen ist das Zentrum noch mehr abgegrenzt, die Wucherung der sezesshaften Zellen hat noch erheblich an Umfang gewonnen. Die Fibroblasten sind vielgestaltig und zeigen feine Protoplasmaausläufer.

Ohr nach 9 Stunden:

Im Zentrum sind die Fasern des Bindegewebes stark verquollen, nicht so stark wie am Rücken, und daneben durch ein Ödem auseinandergedrängt. Die ödematöse Durchtränkung findet sich mehr nach dem Ohrknorpel, während die Verquellung der Fasern unter der Epidermis stärker ist. Die Epidermis ist gedehnt, an den Epithelzellen noch keine Veränderungen wahrnehmbar. In der Umgebung des beschriebenen Gebietes enthalten die Gefäße neben Blut reichlich wandgestellte Leukocyten; einige derselben, die bereits die Gefäßwand durchwandert hatten, sind im Gewebe sofort zerfallen. Die Capillaren zeigen zum großen Teil, aber nicht alle, Stase. Die Endothelkerne sind zum Teil klein, zum Teil geschwollen, an manchen Stellen sind die Endothelien abgestoßen. Der Knorpel bildet eine Grenze für die Veränderung. Im Bereich des Ödems finden sich feine, teils krümelige, teils fädige Massen, nach der *Weigertschen* bzw. *Masson*-Färbung reichlich Fibrin. Die elastische Faserfärbung läßt im Bereich des Ohrs nur wenig aufgelockerte elastische Fasern erkennen.

Nach 24 Stunden finden sich in der Peripherie und in dem Zentrum Nekrosen der Gefäßwände und ausgedehnte Blutungen unter der Epidermis. Hier sind die kleinen Gefäße prall mit Blut gefüllt, einzelne Erythrocyten kaum mehr kenntlich, daneben finden sich weite, mit homogener zellfreier Flüssigkeit gefüllte Lymphräume.

Nach 2 Tagen findet sich in vielen Punkten dasselbe Bild wie auf dem Höhepunkt der Erscheinungen bei den anderen Tieren, nur daß die Nekrose des Epithels fehlt und sich im Zentrum neben der Verquellung der Fasern stets noch Ödem findet. Die Gefäße unter der Epidermis sind strotzend mit Blut gefüllt, die ganze Epidermis ist unterblutet. Die Ausbreitung der Blutungen ist eine andere als am Rücken, viel diffuser, da die Spalten zwischen den Bindegewebsfasern infolge der fehlenden Verquellung viel weiter sind. Die Kerne zeigen durchweg Degenerationserscheinungen, die Wände zahlreicher Gefäße sind nekrotisch. Im ödematösen Gebiet sind eine Reihe von Bindegewebskernen noch gefärbt, an einzelnen Stellen große losgelöste einkernige Zellen mit wabigem, teilweise vielseitig verästelt

Protoplasma. Dicht oberhalb des Ohrknorpels kommt eine zellreiche Zone, in der besonders schön die Veränderungen der Gefäße zu beobachten sind. Die roten Blutkörperchen sind verschmolzen, die weißen durchweg zerfallen, die Gefäßwand stellenweise nekrotisch, in der Umgebung aber vielfach schon große wuchernde adventitielle Zellen, von denen sich einzelne in mitotischer Teilung befinden. Innerhalb des ödematösen Gewebes befindet sich ein längsgetroffenes Gefäß, das die gleiche Veränderung sehr schön zeigt. Die Leukocyten sind auch innerhalb des Gefäßes durchweg zerfallen, die Gefäßwand ist auf ganze Strecken hin kernlos, nur vereinzelte Kerne sind groß und geschwollen. Die roten Blutkörperchen sind zum Teil homogen verschmolzen.

Hier bildet der Ohrknorpel keine Grenze mehr. Unterhalb desselben fällt ein großer Zellreichtum auf, bei den Zellen handelt es sich nicht um Leukocyten, sondern um sehr zahlreiche losgelöste mobilisierte histiogene Zellen.

#### *Zusammenfassende Betrachtung der Versuchsreihe I.*

Die erste Versuchsreihe verfolgt die Absicht, am Kaninchen die genaue morphologische Grundlage des *Arthus*-Phänomens festzulegen.

Wie die angeführten Protokolle ergeben, kam bei allen 5 Versuchstieren gleichgültig, ob sie subcutan oder intraperitoneal vorbehandelt waren, das *Arthussche* Phänomen zustande. Bei der intraperitonealen Vorbehandlung wurde die siebente Injektion analog der *Arthusschen* Versuchsanordnung subcutan gegeben; bei den subcutan vorbehandelten Tieren trat bei einem schon im Anschluß an die dritte Injektion das Phänomen, bei einem anderen nach der vierten Injektion auf, bei einem dritten nach der fünften Injektion. Die verschiedene Art der Vorbehandlung wurde gewählt, um vergleichen zu können, ob sich Unterschiede im histologischen Bild bei subcutaner oder intraperitonealer Sensibilisierung ergäben. Bei subcutaner Vorbehandlung wurde wiederum zum Teil die Injektion stets an die gleiche Hautstelle gemacht bis zum Auftreten des Phänomens, z. T. wurde das Phänomen durch eine Injektion in die Haut der anderen Rückenseite hervorgerufen. Dadurch sollte ermöglicht werden, die Kumulationswirkungen, die die wiederholte Seruminjektion an der gleichen Stelle ja zweifellos hervorrufen muß, kennen zu lernen, insbesondere auch festzustellen, ob das Bild des Phänomens dadurch beeinflußt wird. Durch die Excision von Hautstückchen zu verschiedenen Zeiten — von 1 Stunde bis zu 2 Monaten — ist es möglich den Verlauf des ganzen Prozesses in lückenloser Folge klarzulegen. Es hat sich, da bei denselben Tieren mehrfache Excisionen nötig waren, nicht vermeiden lassen, daß bei einzelnen die Excisionswunden nach einigen Tagen mit Bakterien verunreinigt waren. Die Excisionswunden klafften, ein Nähen derselben war unmöglich, da die Fäden durchschnitten. Von der Naht wurde auch aus prinzipiellen Gründen, solange noch Excisionen in Frage kamen, abgesehen, um nicht die celluläre Reaktion auf den Fremdkörperreiz zu erzeugen. Wurden Bakterien gefunden, so schalteten die Ergebnisse selbst-

verständlich aus. Da es im einzelnen nicht regelmäßig erwähnt wurde, sei hier nochmals betont, daß alle mikroskopischen Präparate, die zur Verwertung herangezogen wurden, bakterienfrei waren. Neben der Rückenhaut, die sich ebensogut zum Versuch eignet wie die von *Arthus* und *Breton* benutzte Bauchhaut, wurde noch das Ohr zur Untersuchung verwandt mit dem gleichen Ergebnis wie bei *Arthus* — es kommt nicht zur Ausbildung des typischen Phänomens. Um so interessanter mußte es erscheinen, den Versuch zu machen, hierfür eine Erklärung zu finden. Die zur Erzeugung des Phänomens verwandten Serummengen habe ich z. T. absichtlich kleiner gewählt, als sie *Arthus* angibt, um nach Möglichkeit die in den Kontrollversuchen festgestellte mechanische Reizung des Gewebes auszuschalten, und zwar wurden 0,6 bis 3,0 ccm Serum gespritzt. Vorweggenommen sei, daß Unterschiede im histologischen Bild, die auf die Differenz der verwandten Quantitäten zurückzuführen wären, sich nicht fanden, bei der Anwendung von 0,6 ccm war lediglich die Ausdehnung des Phänomens eine geringere als bei großen Serummengen.

Bei einzelnen Kaninchen wurde nach einer gewissen Zeit noch einmal eine subcutane Injektion mit Hammelserum ausgeführt, um festzustellen, wie lange sich die maximale Empfindlichkeit hält. 6 Wochen nach Auftreten des Phänomens reagierte das Ohr des Tiers (Kan. 3) noch mit deutlichem Ödem, nach 3 Monaten die Rückenhaut (Kan. 1) mit einem geringen Ödem. Die Empfindlichkeit war also nach drei Monaten bereits erheblich herabgesetzt. Das würde mit der Angabe *Thomsens*, daß die erzielte Sensibilität nicht monate- oder jahrelang in gleicher Stärke anhält, sondern nach einem erreichten Maximum zunächst jäh, später langsam, abnimmt, übereinstimmen.

Bei einem Tier wurde eine subcutane Menschenseruminjektion vorgenommen, die keinerlei makroskopische Reaktion zur Folge hatte, eine Kontrolle auf die Spezifität des Phänomens.

Betrachten wir den zeitlichen Ablauf des Phänomens, so treten bei den intraperitoneal sehr hoch sensibilisierten — mit 6 Injektionen — Tieren die ersten makroskopisch wahrnehmbaren Erscheinungen bereits im Verlaufe einer halben Stunde auf, bei den subcutan Vorbehandelten dauerte es bis zu drei Tagen, in welchem Falle allerdings das Phänomen schon nach der dritten Injektion auftrat. Bis zur vollen Ausbildung des Geschwürs infolge Abstoßens der sequestrierten Hautpartie dauerte es einige, bis zu 12 Tagen. Das Geschwür selbst begann bald zu verheilen, wurde kleiner und heilte in etwa 6 Wochen bis 3 Monaten völlig ab unter Ausbildung einer glatten, sehr derben haarlosen Narbe.

Die histologischen Merkmale, die zusammen zum Bild des Phänomens führen, müssen zunächst im einzelnen besprochen werden, um zu einem zusammenfassenden Überblick des geweblichen Vorganges zu kommen.

Die in den Protokollen durchgeführte Trennung zwischen „Zentrum“ und „Peripherie“ des Herdes kann hier nicht in gleichem Maße berücksichtigt werden, weil einzelne der zu besprechenden Erscheinungen räumlich ineinander übergehen.

Als dem auffallendsten Befund sei mit der Besprechung der Verquellung der Bindegewebsfasern in Corium und Subcutis begonnen. Schon eine Stunde nach der subcutanen Injektion beim intraperitoneal hochsensibilisierten Tier ist sie in hohem Maße neben geringem Ödem vorhanden, um in den nächsten Tagen einen Grad zu erreichen, der es unmöglich macht, einzelne Fibrillen, ja stellenweise die verquollenen Faserbündel im histologischen Bild zu trennen. Dabei bleiben die Kerne ziemlich lange erhalten, allerdings findet man auch schon nach einer Stunde Gruppen zweifellos geschädigter Bindegewebskerne. Es geht also in dem Bindegewebe gerade da, wo das Antigen deponiert wird, ein Quellungsprozeß vor sich, der nicht nur mikroskopisch sichtbar ist, sondern zu makroskopisch sichtbarer Schwellung führt. Woher stammt die Flüssigkeit, die die Fasern des Bindegewebes so begierig an sich reißen? Drei Möglichkeiten sind vorhanden: aus dem injizierten Serum, aus dem Blut, aus dem Gewebe der Umgebung. Ob aus dem Serum selbst Flüssigkeit entnommen wird, kann nicht bewiesen werden; daß die Flüssigkeitsmenge zur Ausbildung der ausgedehnten Verquellung ausreicht, ist unmöglich, da der verquollene Bezirk erheblich größer ist, als der injizierten Serummenge entspricht. Als nächste Flüssigkeitsquelle kommt das Blut in Betracht. Tatsächlich besteht ja auch in den frühen Stadien ein Ödem sowie eine ausgesprochene Hyperämie, die schnell in Stase übergeht. Dabei tritt Blutflüssigkeit ins Gewebe über und wird von diesem begierig an sich gerissen. Daß auch dem umgebenden Gewebe Flüssigkeit entzogen wird, glaube ich aus folgendem herleiten zu können. Über dem Gebiet der Verquellung trocknet die Oberhaut in sehr kurzer Zeit zu pergamentartiger Härte ein. Da, wie gleich hervorzuheben sein wird, infolge der eingetretenen Ischämie kein Blut mehr in das Gebiet kommt, könnte es sich um eine Vertrocknung des Epithels durch Flüssigkeitsabgabe nach außen handeln, also um eine Verdunstungserscheinung. Aus diesem Grunde wurde bei einem Versuchstier die ganze Hautstelle unter dicker Fettschicht gehalten, trotzdem war in gleichen Zeitraum die völlige Austrocknung vorhanden wie bei den andern Tieren. Daraus scheint mir mit Sicherheit hervorzugehen, daß den Zellen der Oberhaut Flüssigkeit entzogen wird. Noch ein weiterer Befund dürfte im gleichen Sinne sprechen. Oben war darauf hingewiesen, daß die Zellen der Haarbälge vermehrt erschienen. Die genaue Untersuchung ergab jedoch, daß diese Vermehrung nur eine scheinbare ist, daß die Kerne pyknotisch, daß das Protoplasma vermindert war und so die Kerne mehr aneinandergerückt

erschienen. Worin der letzte Grund dafür liegt, daß die Bindegewebsfasern so flüssigkeitsbegierig werden, dafür gibt das histologische Bild keinen Anhaltspunkt. Auffallenderweise ist dies ja auch nicht an allen Stellen der Haut des Tieres in gleicher Weise der Fall, denn am Ohr kommt es überhaupt nicht zu einer so hochgradigen Verquellung der Bindegewebsfasern. Wohl sind auch hier die Fasern verquollen, daneben aber bleibt das Ödem, das am Rücken nur ganz kurz besteht, um dem Bild der Verquellung Platz zu machen, auch auf dem Höhepunkt der Erscheinungen bestehen. Darin liegt der Unterschied zwischen Befund an Ohr und Rückenhaut, daß die Schwellung am Rücken durch die Verquellung der Fasern, am Ohr vor allem durch ein ausgebreitetes Ödem bedingt ist. Der Grund für dieses Verhalten liegt vielleicht gerade in dem Unterschied des Quellungsvermögens des Bindegewebes.

Die besprochenen Vorgänge hängen aufs engste mit den Zirkulationsveränderungen in dem erkrankten Hautgebiet überhaupt zusammen. Stase und Ödem sind histologisch faßbar, sie treten außerordentlich früh auf; daneben kommt es am Rücken zu einer vollkommenen, tagelang anhaltenden Ischämie des verquollenen Gebietes. Diese wird z. T. mechanisch, z. T. durch Stase hervorgerufen und unterhalten durch das Verquellen der Bindegewebsfasern, die die Capillaren und kleinen Gefäße durch mechanischen Druck zum Verschwinden bringen. Der Beweis für diesen Vorgang ist durch die Beobachtung zu verschiedenen Zeiten und durch Vergleich mit dem Verhalten des normergischen Tiers zu erbringen. Bei diesem tritt eine geringe diffuse Durchsetzung des Injektionsgebietes mit Leukocyten auf. Zunächst sollte man das gleiche, nur in viel höherem Maße, hier erwarten, aber gerade das Gegenteil ist der Fall. Das gequollene Gebiet enthält kaum einen Leukocyten. Und doch haben diese den Versuch gemacht, in das Gebiet vorzudringen. Hierfür würde allerdings eine chemotaktische Anlockung von Leukocyten Bedingung sein, die durch den oben beschriebenen Versuch von *Metalnikow* als bewiesen gelten muß. Wir finden nämlich in dem verquollenen Gebiet hie und da kleine Gefäße eng mit Leukocyten vollgestopft, die Wand voller Leukocyten steckend, von denen schon einige ins Gewebe in unmittelbarer Nähe des Gefäßes ausgewandert sind. Je weiter man nach der Peripherie kommt, desto breiter wird der Leukocytenwall in der Umgebung der Gefäße. Die Leukocyten sind also aus den Gefäßen ausgewandert, ihrem Vordringen wurde aber durch das quellende Gewebe ein Halt gesetzt. Gleichzeitig beweist der besprochene Befund, daß die Verquellung nicht schlagartig in dem ganzen Gebiet einsetzt, sondern sich von einem Zentrum nach der Peripherie ausbreitet, sonst wäre im Gebiet der Verquellung der eben beschriebene Gefäßbefund nicht möglich. Ist die entwickelte Anschauung richtig, so mußten wir am Ohr, wo die hochgradige Verquellung

fehlt, im Bereich des Ödems auch Leukocyteninfiltration finden. Das ist in der Tat der Fall, allerdings sind die Leukocyten auch hier im Zentrum des Ödems spärlich. Die Erklärung dafür gibt einmal die Beschaffenheit der Leukocyten selbst, die beim Eindringen in den zentralen Herd rasch zerfallen, weiterhin aber die früh einsetzende Blutsperrre des ganzen Bezirks.

Als weitere Kreislaufstörung ist die Blutung im Zentrum des Herdes zu besprechen, die sich vorwiegend subepidermal und im Corium findet. Die Erklärung für diese Erscheinung ist schwierig. Zwei Möglichkeiten kommen als Ursache in Frage, die wohl beide zutreffen. Einmal blutet es aus den in Stase befindlichen Gefäßen. Daß solche Blutungen vorkommen, dort, wo die Stase sich vorübergehend löst, haben *Ricker* und *Regendanz* am lebenden Organismus gezeigt. Dann aber findet sich Stase nach der Peripherie zu nicht in allen Gefäßen. Da in dem ischämisch gesperrten Gebiet gegenüber der Umgebung ein Unterdruck herrscht, kann es aus den umgebenden Gefäßen in Richtung auf diesen Herd bluten. Dem Minderdruck infolge Ischämie wirkt aber der Quellungsdruck des Bindegewebes entgegen. Infolgedessen kommt es also nicht zu einer diffusen Durchblutung des Gewebes, sondern das Blut kann nur in die feinen, schmalen Spalten zwischen den verquollenen Bindegewebsbündeln eindringen, so daß es zu der eigenartigen spinnwebsartigen Verteilung des Blutes kommt. Wiederum erbringt der Vergleich mit dem Befund am Ohr den Beweis dafür. Denn ebenso, wie in der Peripherie des Herdes am Rücken, findet sich am Ohr eine diffuse Blutung in das ödematöse Gebiet. Außer der Kreislaufstörung sind für das Auftreten der Blutung die Schädigungen der Gefäßwand verantwortlich. In der Umgebung des zentralen Herdes sind zahlreiche kleine Venen und Capillaren vorhanden, deren Wände nekrotisch sind; die Endothelkerne sind zerbröckelt, die Elastica stellenweise nicht mehr nachweisbar. Blut findet sich in unmittelbarer Umgebung solcher Gefäße.

Die celluläre Reaktion in der Peripherie ist einheitlich. Im Gegensatz zu dem zellarmen Zentrum ist die Peripherie von Unmassen von Leukocyten durchsetzt, die Gefäße sind von solchen vollgestopft, an vielen Stellen sofort durch die massige Anhäufung von Leukocyten kenntlich. Bei diesen handelt es sich durchweg um die gewöhnlichen pseudo-eosinophilen Leukocyten, die den neutrophilen entsprechen.

Erwähnt werden muß ferner die eigenartige Umfärbung der Hautmuskulatur in den zentralen Partien des Phänomens. Die Muskelbündel sind homogenisiert, die Kerne fehlen, ebenso die Querstreifung, wie die fibrilläre Struktur. Bei Hämalaun-Eosinfärbung tritt eine eigenartige fleckige Beschaffenheit ein; die dem Epithel zugewandten Bündel zeigen einen eigenartigen mattroten Farbenton. Eine schollige Zerklüftung, wie



sie *Beneke* als charakteristische anaphylaktische Reaktion bei der quergestreiften Muskulatur beschreibt, fand sich nicht; auch muß hervorgehoben werden, daß in unmittelbarer Umgebung des zentralen Herdes die Querstreifung sofort wieder deutlich war.

Die Fibrinausscheidung war am Rücken sehr gering. Dagegen fanden sich am Ohr im Gebiet des Ödems reichliche Mengen von fädigem Fibrin.

Eine Erklärung bedarf noch die Bildung der subcutanen atheromartigen Knoten, wie sie im Anschluß an das Phänomen in der Umgebung des Geschwürs von diesem getrennt an den abhängigen Partien nach dem Bauche zu auftreten. Histologisch sind es bindegewebig abgekapselte, von massenhaften zerfallenen Leukocyten durchsetzte Gewebstekrosen, eingedickte Einschmelzungsherde. Bei ihnen handelt es sich im Prinzip um nichts anderes als um den Vorgang, der sich an der Oberfläche abspielt. Das ischämische Gewebe wird nekrotisch da, wo Teile des injizierten Serums sich im lockeren Bindegewebe der tieferen Subcutis durch ihr Eigengewicht und den Druck der Injektion nach den abhängigen Teilen gesenkt haben; es wird durch Leukocyten demarkiert, sehr bald wird der Herd durch Bindegewebe von der Umgebung her abgekapselt. Diese Abkapselung tritt schon sehr frühzeitig ein, wofür uns die Betrachtung der Heilungsvorgänge Anhaltspunkte gibt.

Wir sahen nämlich, daß die Proliferation des Bindegewebes in der Umgebung sehr früh beginnt, und daß die Ausbildung des Narbengewebes hier sehr rasch vor sich geht. Bereits nach 8 Tagen fanden wir im Geschwürsgrund und in der Geschwürsumgebung ein junges gefäß- und zellreiches Narbengewebe, dessen Fasern zum großen Teil schon nach 8 Tagen die Reaktionen fertigen kollagenen Bindegewebes gaben. Dieser Befund steht in gewissem Gegensatz zu der Angabe von *Arthus*, daß die entstandenen Geschwüre nur langsam heilen. Ich glaube aber, daß man die Ausdehnung des Prozesses — eine zur Muskulatur reichende Nekrose von einer Ausdehnung bis zu Handtellergröße und den fortwirkenden Einfluß des anaphylaktischen Vorgangs — bei der Beurteilung des zeitlichen Ablaufs der Heilung in Betracht ziehen muß. Denn bei geringer Größe des Geschwürs (Kaninchen 4) ist die Heilung bereits nach 6 Wochen völlig abgeschlossen. An der Narbenstelle bleibt das Epithel dünn, haarlos, unter dem Epithel findet sich ein straffes gefäß- und kernarmes Bindegewebe. An den Präparaten vom Geschwürsrand fällt die außerordentlich scharfe Grenze zwischen neugebildetem und altem präexistenten Bindegewebe auf. Man glaubt, in scharfer Linie jedes Bindegewebsbündel bezeichnen zu können, von dem die Proliferation des jungen Narbengewebes ausgeht. Dieser Befund spricht ganz entschieden für die scharfe Begrenzung des lokalen Erkrankungsprozesses, wie sie auch von *Arthus* und *Breton* beobachtet wurde.

Als letzter Punkt bleibt die Frage der Kumulationswirkung zu besprechen in den Fällen, in denen die Injektionen bis zum Auftreten des Phänomens in die gleiche Hautstelle vorgenommen wurden. Im Ablauf der Erscheinungen tritt keine Änderung auf, es ist aber möglich, histologisch den akuten Prozeß von den Folgen früherer Injektionen zu trennen. In der Peripherie, vor allem dem Bindegewebe zwischen Haut- und Rückenmuskulatur, ist die Zusammensetzung des zelligen Infiltrats eine andere, insofern als sich neben der massigen Leukocytose in der Umgebung der Gefäße Zellmäntel finden, die nicht aus Leukocyten bestehen. Die Zellen erweisen sich als mobilisierte, histogene, die z. T. vom Bindegewebe, z. T. von den adventitiellen Gefäßwandzellen herühren. Auch die Endothelien der Capillaren sind geschwollen und scheinen sich z. T. abzulösen. Daneben finden sich frei im Gewebe reichliche Zellen vom Typ der Fibroblasten, z. T. mit feinen Fasern. Diese Zellformen finden sich nur bei den zwei Tieren unmittelbar nach der Injektion, bei denen die Injektionen stets an die gleiche Stelle gesetzt wurden. Es ist somit sicher, daß sie als Gewebsreaktion gegenüber den vorangegangenen Injektionen aufzufassen sind und nicht zum Bilde des typischen Phänomens gehören.

Wurde im Vorausgegangenen der Versuch gemacht, das Phänomen in seinen Einzelheiten zu erklären, so erübrigt sich noch eine kurze Zusammenfassung des Gesamtvorgangs. Hatte die einmalige subcutane Injektion des Antigens lediglich eine leichte, rasch vorübergehende Entzündung zur Folge, so kommt es bei der Injektion gleicher Serum-mengen beim hochsensibilisierten Tier zu einer unmittelbar nach der Injektion einsetzenden lokalen Reaktion, die sich nach der Peripherie hin ausbreitet. Im Beginn völlige Absperrung des Herdes von der Blutbahn, Stase und Ödem mit beginnender Emigration von Leukocyten entwickelt sich schon in einer Stunde eine hochgradige Verquellung des Bindegewebes und hierdurch bedingte Ischämie des zentralen verquollenen Gebietes, die tagelang anhält und zur Nekrose führt. Gleichzeitig tritt in der Umgebung Ödem, Fibrinausscheidung sowie eine ganz massenhafte Emigration von Leukocyten auf, die, je näher sie dem zentralen Herd kommen, zerfallen. Die Epidermis trocknet zu einer pergamentartigen Platte ein, infolge der Zirkulationsstörungen und der Gefäßschädigungen kommt es zu ausgedehnten Blutungen, die sich in dem Gebiet der Verquellung netzartig verbreiten. Die zentrale nekrotische Partie, die schon in kurzer Zeit durch einen dichten Leukocytenwall abgegrenzt ist, wird in toto abgestoßen. Schon vor der Abstoßung geht am Geschwürsrand an scharfer Grenze eine Neubildung von Narbengewebe vor sich, das auffallend früh zu kollagenem Bindegewebe wird. Infolgedessen kommt es relativ frühzeitig zu einer völligen narbigen Verheilung des entstandenen großen Defektes.

*Im ganzen handelt es sich also um einen mächtigen Entzündungsvorgang von hämorrhagisch-exsudativem Charakter, durch den in kürzester Zeit der anaphylaktische Reaktionsherd vollkommen isoliert, abgegrenzt und ausgestoßen wird. Cellulär ist der Vorgang nicht spezifisch, seine Besonderheit liegt im raschen Ablauf der Erscheinungen, in ihrer Stärke und im Verhalten des Bindegewebes.*

### Versuchsreihe II.

In der zweiten Versuchsreihe wurden weiße oder gescheckte Ratten eigener Zucht in gleicher Weise vorbehandelt wie die Kaninchen der Versuchsreihe I, d. h. es wurde eine Hochsensibilisierung durch wiederholte, entweder intraperitoneale oder subcutane Injektionen vorgenommen und dann die Erfolgsinjektion subcutan ausgeführt, die betreffende Hautstelle in verschiedenen Zeitabständen ausgeschnitten und untersucht. Die genauen quantitativen Angaben sind im Versuchsprotokoll enthalten.

#### *Ratte 1.*

Das ausgewachsene junge männliche, 109 g schwere Tier erhält zunächst in Abständen von 4 Tagen je 2 ccm Hammelserum intraperitoneal, wird dann weiterhin in Abständen von 8—10 Tagen subcutan vorbehandelt. Es erhält jeweils 1—2 ccm steriles Hammelserum. Während die Infiltration von der 1. und 2. Subcutaninjektion nach 24 Stunden ziemlich verschwunden war, bleibt weiterhin eine Infiltration tagelang bestehen. 5 Tage nach der 5. Subcutaninjektion werden 1,0 ccm Hammelserum in die bisher injizierte, infiltrierte linke Hautstelle injiziert, gleichzeitig die gleiche Menge in die Haut der rechten, bisher nicht benutzten Rückenseite. Bei der Excision nach 1 Stunde ist das Unterhautzellgewebe auf beiden Seiten gleich stark infiltrierte; auf dem Schnitt erscheint es hart, glasig und sehr hell, fast weiß. Flüssigkeit und Blut laufen nur aus der Umgebung ab, das Tier zuckt erst, wenn das Messer auf die Rückenmuskelfascie kommt.

#### Mikroskopischer Befund nach 1 Stunde:

Rechte Rückenseite: Histologisch findet sich bereits nach 1 Stunde eine sehr erhebliche Reaktion, die zwischen Zentrum und Peripherie deutliche Unterschiede aufweist. Im Zentrum findet sich eine mäßige Verquellung der Fasern neben Ödem, das die verquollenen Fasern auseinanderdrängt. Im Zentrum besteht eine vollkommene Anämie, die Capillaren sind teils leer, ihre Wände liegen aufeinander. Stellenweise zeigen sich Stasen von Capillaren und kleinen Gefäßen, die Kerne derselben sind zackig geschrumpft, schlecht gefärbt, einzelne auch zerbröckelt. In der Umgebung solcher schwerst geschädigter Gefäße finden sich feine Blutausschüttungen ins Gewebe, in den unteren Schichten der Subcutis zwischen und unterhalb der Hautmuskulatur ist eine sehr starke celluläre Reaktion vorhanden, einzelne kleine Venen und zahlreiche Capillaren sind als Streifen und Anhäufungen massenhafter, zum großen Teil zerfallener Leukocyten kenntlich. An der Grenze zur ischämischen Zone sind die Leukocyten dicht um die Gefäßwände gehäuft, in den Herd eingedrungen sind nur ganz vereinzelte. In der weiteren Umgebung ist die Leukocyteninfiltration eine mehr diffuse, es scheint sich eine Demarkationslinie vorzubereiten. Das Epithel über dem Herd ist abgeflacht, die Papillen verstrichen, Veränderungen an den Epithelien sind noch nicht wahrzunehmen. Die Leukocyten sind, soweit sie nicht zerfallen sind und in ihrem Protoplasma Granulationen sich nicht mehr nachweisen lassen, neutrophil gekörnt, daneben finden sich

noch die physiologischerweise zahlreich, besonders in der Umgebung der Gefäße vorkommenden basophil punktierten Mastzellen, deren Veränderungen bei Entzündungs- und Heilungsvorgängen durch *Maximow* genau beobachtet sind.

Bei Betrachtung der Schnitte der linken Rückenseite fällt sofort eine stärkere zellige Infiltration auf. Die Veränderungen, wie sie auf der rechten Seite beschrieben wurden, finden sich auch in gleicher Weise hier; nur sind einzelne hochgradiger als auf der anderen Seite, beispielsweise die Verquellung der Bindegewebsfasern. Die Gefäße und Capillaren der Umgebung zeigen teilweise eine kolossale Hyperämie, teilweise ausgesprochene Stase. Im verquollenen Zentrum findet sich die gleiche Ischämie, das Verschwinden der Capillaren zwischen den verquellenden Fasern, wie es beim Kaninchen zur Beobachtung kam, nur daß hier ein Ödem daneben bestehen bleibt. Die Gefäßschädigungen sind außerordentlich schwer. Auch größere Venen sind nur durch einen Wall von Kerntrümmern kenntlich, die elastischen Fasern der Wand lassen sich zum Teil gar nicht mehr nachweisen. Die Gefäßwand ist stellenweise homogen nekrotisiert, bei *van Gieson*-Färbung gelblich gefärbt. Im Zentrum ist das Epithel erheblich abgeflacht, dünn, an einer Stelle sind die Epithelzellen zum Teil nekrotisch, ihre Kerne zerbröckelt oder geschrumpft. Bei der peripheren dichten Zellinfiltration handelt es sich im Gegensatz zur anderen Seite etwa nur zur Hälfte um Leukocyten. Die anderen Zellen sind große, teils rundkernige, teils ovalkernige Zellen mit großem Protoplasmaleib, ohne Granulierung, zum Teil mit Vakuolen. Gelegentlich finden sich solche Zellen als Mäntel um kleine Gefäße und Capillaren, sie scheinen sich von der Wand dieser loszulösen und nach der Umgebung abzuwandern. Die Bindegewebskerne auch in den verquollenen Gebieten sind durchweg gut erhalten, nur einzelne zeigen geschrumpfte, vieleckige Form und beginnende Zerbröckelung. Die Hautmuskulatur gibt die gewöhnliche Färbung, die Querstreifung ist überall deutlich zu erkennen.

Der Vergleich zwischen rechter und linker Rückenseite ergibt also als Reaktion auf die letzte Injektion die gleichen akuten Veränderungen, Stase, Verquellung der Fasern und Ischämie sowie Ödem, stärkste Leukocytenanlockung, Zerfall derselben beim Eindringen in den Herd, Nekrose von Capillaren und kleinen Gefäßen, Blutungen. Die linke Rückenseite, die vorher schon die mehrfachen Injektionen von Serum erhalten hatte, läßt daneben noch in der tieferen Subcutis intensive Mobilisierung am sessilen Zellapparat erkennen, die auf die früheren Injektionen zurückzuführen ist.

### *Ratte 3.*

Das 137g schwere weibliche Tier wird in Abständen von 6—8 Tagen intraperitoneal sensibilisiert, und zwar erhält es 7 Injektionen: 4 mal 2 ccm, 3 mal 1 ccm Hammelserum. 6 Tage nach der letzten Injektion erhält es 0,5 ccm Hammelserum unter die Rückenhaut. Nach 2 Stunden 10 Minuten Excision des Rückenstückes, das feste Infiltration zeigt und auf der Schnittfläche glasig erscheint, Schmerzempfindung wird beim Excidieren nicht geäußert. Die vernähte Excisionswunde verheilt in kurzer Zeit reaktionslos. Die Seruminjektionen wurden gut vertragen, der Allgemeinzustand war gut, das Körpergewicht des Tieres nahm bei guter Fütterung zu.

### Mikroskopischer Befund:

Das Hautstück zeigt im Zentrum hochgradige Verquellung der Fasern, die zum Verschwinden der Capillaren geführt hat, sowie ein hier nur geringes Ödem. Kleinere Gefäßchen finden sich von enormen Zellhaufen angefüllt, denen die Auswanderung durch die Verquellung erschwert ist, und die in der Umgebung der Gefäße sofort zerfallen (Abb. 4). Je weiter man nach der Peripherie kommt, desto mehr tritt die Verquellung in den Hintergrund. Hier findet sich

ein ausgedehntes, von Leukocyten durchsetztes Ödem, in dem die Fasern des Bindegewebes zum Teil frei zu schwimmen scheinen.

Die Gefäße und Capillaren sind prall mit Blut gefüllt, die Erythrocyten liegen außerordentlich dicht. Nur in der Peripherie enthalten die Gefäße Leukocyten, ihre Wand steckt aber dicht voll, die Gefäßwandzellen sowie die Capillar-endothelien sind vielfach nekrotisch. Die *May-Grünwald*- bzw. *Giemsa*-Färbung zeigt nur bei wenigen Leukocyten noch deutliche neutrophile Granulierung, die meisten sind zerfallen oder schwer degeneriert. Die Bindegewebszellen sind relativ gut erhalten, nur wenige geschädigt. Bei der *van Gieson*-Färbung färben sich die

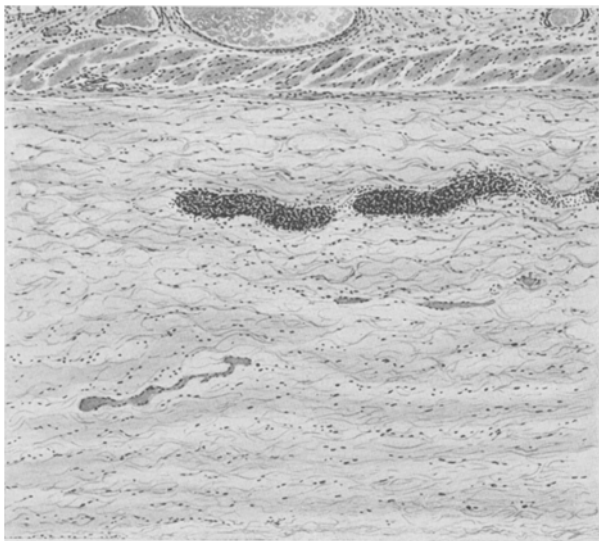


Abb. 4. Ratte 3. 2 Std. 10 Min. nach der Erfolgsinjektion. Ödem und Verquellung des Bindegewebes, Leukocytose der Capillaren.

verquollenen Fasern rot, mit einem Stich ins Gelbe, während die Muskulatur bei den verschiedenen Färbungen regelrechtes Verhalten zeigt.

#### Ratte 4.

Das 127 g schwere Tier wird subcutan sensibilisiert, und zwar erhält es in Abständen von 2 Tagen 5 mal je 2 ccm Hammelserum in die Rückenhaut. Nach der 3. bis 4. Injektion ist die Haut derb infiltriert, nicht wie gewöhnlich abhebbbar. Als 6. Injektion 2 ccm an dieselbe Hautstelle und gleichzeitig dieselbe Menge unter die Bauchhaut. Die Haut des Rückens ist sehr derb infiltriert, dem Gefühl nach auf das 4—5fache verdickt. Nach 9 Stunden sind Bauchhaut und Rücken deutlich infiltriert, der Rücken erheblich stärker. Die Excisionswunden heilen glatt. In der Folge erhält das Tier noch 3 weitere intraperitoneale Injektionen von je 2 ccm Hammelserum in Abständen von 7—10 Tagen, 5 Tage nach der letzten 0,5 ccm Hammelserum subcutan unter die noch nicht benützte Rückenhaut. Excision des Hautstückes, das deutliche Infiltration zeigt, 3 Stunden später. Es findet sich ein ausgebreitetes, starres Ödem, viel ausgedehnter und erheblicher als der Injektionsmenge entspricht.

Die Versuchsanordnung sollte einmal einen Vergleich zwischen Bauch- und Rückenhaut ermöglichen, dann wurde für den ersten Teil des Versuchs eine andere

Art der Sensibilisierung gewählt um festzustellen, ob sich Unterschiede im histologischen Bild nach Sensibilisierung mit kurzem oder mit langem Intervall zwischen den vorbereitenden Injektionen ergäben. Zunächst werden die Befunde an Rücken und Bauch des ersten Versuchsteiles, anschließend die an der unbenutzten Rücken-seite nach weiterer intraperitonealer Vorbereitung geschildert werden.

**Mikroskopischer Befund, Rücken, nach 2 Stunden:**

Die Subcutis ist durch Ödem auseinander gedrängt und dicht von Zellen infiltriert, ebenso die Muscularis und das unter dieser gelegene Bindegewebe. Bei starker Vergrößerung sind die Zellen zu einem sehr großen Teil gelapptkernige neutrophile Leukocyten, unter denen zahlreiche in Zerfall begriffen sind. Die Gefäße enthalten ebenfalls massenhaft Leukocyten, vorwiegend randgestellt und im Durchtreten begriffen. Ruhende Bindegewebskerne finden sich so gut wie nicht mehr, ebensowenig unveränderte Gefäßendothelien oder Adventitialzellen. Alle diese Zellen haben sich zu großen, zum Teil mehrkernigen Gebilden umgewandelt und liegen losgelöst frei im Gewebe. Ihr Protoplasma ist vielgestaltig, wabig und teilweise vakuolisiert, die Kerne teilweise pyknotisch. Ganz vereinzelt finden sich große Zellen, die rote Blutkörperchen oder Kerntrümmer phagocytirt haben. Die Granulafärbung ergibt in der Mehrzahl der Leukocyten eine deutliche neutrophile Punktierung. Eosinophile finden sich ganz selten einmal, auch hier reichlich basophile Mastzellen.

**Nach 4 Stunden:**

Die zellige Infiltration ist ebenso dicht, stellenweise sogar noch dichter geworden. Unter der Hautmuskulatur findet sich ein größerer Nekroseherd, der vorwiegend erhaltene und zerfallene Leukocyten aufweist. Sein Rand besteht aus nekrotisch stark verquollenem Bindegewebe, Elasticafärbung läßt nur noch Reste des elastischen Gewebes der ehemaligen Gefäßwand erkennen. In der Umgebung des nekrotischen Gefäßes Blutungen und dichte Leukocyteninfiltration. Ganz vereinzelt rundkernige lymphocytäre Elemente. Bindegewebs- und Endothelkerne sind stark geschwollen. Die Gefäßchen sind immer noch reichlich mit Leukocyten gefüllt. Die Bindegewebsfasern der Subcutis sind wenig verquollen. Der Zellcharakter hat sich nicht geändert. Die Gramfärbung ergibt negatives Resultat.

**Bauch nach 2 Stunden:**

Der Unterschied zwischen der alten Injektionsstelle am Rücken und der neuen am Bauch ist nach 2 Stunden ein ganz erheblicher. Auffallend ist am Bauch ebenfalls die starke Lockerung und das ausgedehnte Ödem der Subcutis. Die Gefäße der Subcutis sind intensiv mit Leukocyten gefüllt, die im Durchwandern begriffen sind. Auch frei im Gewebe finden sich schon eine ganze Reihe von Leukocyten. An einer Stelle am Rand im Bereich einer kleinen Vene viele zerfallene solche. Die Bindegewebskerne ebenso wie die Endothelien der Capillaren auch an den prall mit Leukocyten vollgestopften Capillaren zeigen keine Veränderung; lediglich einzelne Bindegewebskerne sind groß, mit hellem deutlich strukturiertem Kern.

**Nach 9 Stunden:**

Die Veränderungen sind in der Zwischenzeit sehr stark geworden. An einer Stelle findet sich unter der Hautmuskulatur ein total nekrotisches kleines Gefäß, in dessen Innern sich verschmolzene Erythrocyten finden, und dessen Umgebung mit roten Blutkörperchen durchsetzt ist. Die Wand steckt voller gelapptkerniger Leukocyten, die zum größten Teil in Zerfall sind. Auch sonst ist alles auf das dichteste von neutrophilen Leukocyten durchsetzt. Verglichen mit dem Präparat am Rücken zu gleicher Zeit sind die akuten Veränderungen — Ödem, Leukocyteninfiltration, Gefäßwandschädigung — mindestens ebenso intensiv.

Nur fehlt an der Bauchhaut die Reaktion der fixen Bindegewebszellen, Endothelien und Adventitialzellen.

## 2. Teil des Versuchs:

Excision 3 Stunden nach der Subcutaninjektion, nach vorangegangenen weiteren Intraperitonealinjektionen:

Subcutis und Corium zeigen starkes Ödem neben Verquellung von Fasern. Besonders in der Umgebung der Gefäße, die mit Erythrocyten vollgestopft und zum Teil in Stase sind, außerordentlich starke Durchsetzung mit neutrophilen Leukocyten; am auffallendsten ist ein Herd von mehreren kleinen Gefäßen dicht unterhalb der Hautmuskulatur, in dem die in Stase befindlichen Gefäße aufs dichteste ummantelt sind von Leukocyten und Trümmern von solchen; auch die Gefäßwände stecken voll von ihnen. Unter den Leukocyten ganz selten auch ein eosinophiler. Die Endothelien der so ummauerten Gefäße sind teilweise gar nicht auffindbar, zum Teil etwas gequollen und unregelmäßig geformt. Die Reaktion ist im ganzen eine sehr starke und insbesondere an die Gefäße gebunden. An einzelnen kleinen Venen tritt die Gefäßwand als hyaline nekrotische Masse hervor. Das Ödem zeigt besonders unterhalb der Hautmuskulatur in der Umgebung der oben beschriebenen, mit Leukocyten ummantelten Gefäßchen reichliche feine, fädige Fibrinausscheidung.

Der erste Teil des Versuches ergibt für die Bauchhaut eine erhebliche Überempfindlichkeit, die durch das Auftreten eines entzündlichen Ödems, Hyperämie, teilweise Stase und Leukocytenemigration bereits nach 2 Stunden gekennzeichnet ist. Die vorbehandelte Rückenstelle läßt die gleichen Befunde erheben, nur daß neben den akuten Veränderungen sich ältere finden, die auf die früheren Injektionen zurückzuführen sind. Das sind vor allem die Zellvermehrungen durch Mobilisierung der sessilen Zellen, durch die die zellige Infiltration hier viel dichter erscheint als am Bauch. Nach 9 Stunden ist der Prozeß an der Bauchhaut von höchster Intensität, die Faserverquellung bleibt allerdings gering. Das entzündliche Ödem ist sehr stark, am auffallendsten die schwer geschädigten, zum Teil nekrotischen Wände der Gefäße und Capillaren mit ihren dichten Leukocytenmänteln.

Im 2. Teil des Versuchs am höher sensibilisierten Tier ist die Reaktion nach 3 Stunden erheblich intensiver als nach 2 Stunden an der eben besprochenen Bauchhaut. Die Verquellung des Bindegewebes, die Ausbreitung des Ödems ist erheblicher, die zellige Reaktion ist außerordentlich dicht und massig, die Zirkulationsstörungen in erhöhtem Maße vorhanden. Ganz besonders schwer sind die Gefäßveränderungen in dem ödematösen Gebiet unter der Hautmuskulatur, wo sich auch reichliche Fibrinausscheidung nachweisen läßt.

## Ratte 5.

Das 102 g schwere männliche Tier erhält 7 subcutane Injektionen von Hammelserum in 6—10 tägigem Abstand; es kommt zur Ausbildung eines Infiltrates, das bis zur nächsten Injektion jeweils fast geschwunden ist, nur erscheint die Haut etwas derber und ist weniger leicht verschieblich. 6 Tage nach der letzten Injektion erhält das Tier 0,5 ccm Hammelserum subcutan in die andere, bisher nicht zur Injektion verwandte Seite. Nach 15 Stunden wird die rechte Rückenseite herausgeschnitten. Es findet sich ein ausgesprochenes, mehrere Millimeter dickes ödematöses Infiltrat, die Schnittfläche ist feucht, weißglänzend, fast blutleer.

Da die mikroskopische Untersuchung nur in einem von den vorigen Befunden abweicht, kann sie in Kürze besprochen werden.

Nach 16 Stunden:

Das Oberflächenepithel ist gespannt, in Corium und Subcutis starkes Ödem. An einer Stelle eine kleine Nekrose der Subcutis, die nach der Tiefe zu durch einen Wall teils zerfallener Leukocyten abgegrenzt ist. Während das Ödem zellarm ist,

die Capillaren dieses Gebietes leer sind, findet sich in den tieferen Schichten der Subcutis in der Hautmuskulatur und unter dieser eine dichte zellige Infiltration. In der Hautmuskulatur ein kleiner Absceß, in dessen Bereich die Muskulatur nekrotisch ist und keine Struktur mehr zeigt. Die Zellinfiltration wird bewirkt durch polymorphkernige neutrophile Leukocyten. Es finden sich bereits in den tieferen Subcutisschichten einzelne mobilisierte Fibroblasten und Adventitiazellen. Die Gefäße enthalten teilweise noch recht reichliche Leukocyten, ihre Endothelien sind geschwollen, großblasig und haben helle Kerne. In den leeren Capillaren und kleinen Gefäßen des ödematösen Gebietes finden sich gelegentlich der Wand anhaftend gehäuft kleine, mit Eosin gelbrot gefärbte, zweifellose Blutplättchen, während das Gefäßchen sonst nur eine homogene, ganz blaßrosa gefärbte Masse enthält, aber keine roten Blutkörperchen.

*Ratte 6.*

107 g schwer, männlich, erhält im Abstände von 6—10 Tagen 7 intraperitoneale Injektionen von je 1—2 ccm Hammelserum. 6 Tage nach der 7. Injektion erfolgt

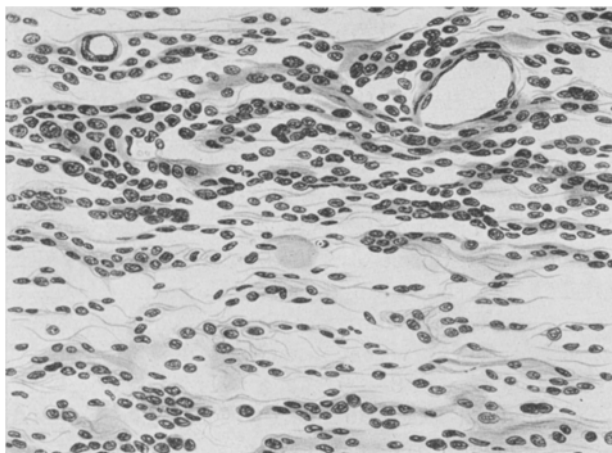


Abb. 5. Ratte 6. 21 Stunden nach der Erfolgsinjektion. Reichliche Mobilisierung von Bindegewebszellen in der Umgebung des Reaktionsherdes.

eine subcutane von 0,5 ccm unter die Rückenhaut, die nach 21 Stunden ausgeschnitten wird. Makroskopisch ist das excidierte Hautstück stark geschwollen, ödematös, das Tier äußert beim Einschneiden kein Zeichen des Schmerzes.

Mikroskopisch ergibt sich nach 21 Stunden ein Befund, der genauerer Beschreibung bedarf.

In der Peripherie findet sich ein mäßig hochgradiges Ödem, das die Bindegewebsfasern, die nur wenig verquollen sind, auseinander drängt. Die Injektion scheint tiefer gelegen zu haben als bei den vorigen Versuchstieren, denn das Ödem findet sich erst in größerer Tiefe, auch die cellulären Erscheinungen beginnen erst über der Hautmuskulatur und setzen sich bis auf die Rückenmuskelfascie fort. Nur im Zentrum reicht das Ödem bis zur Epidermis, die etwas abgeflacht ist. Der Befund an den Gefäßen ist der gleiche wie bei den bisher besprochenen Versuchstieren, ebenso die Leukocyten durchsetzung, die hier vielleicht etwas diffuser ist. Die dichte Infiltration ist auch entsprechend der späteren Zeit der Excision weiter in die Umgebung der Gefäße vorgedrungen.



Über der Hautmuskulatur fällt sofort eine außerordentlich kernreiche Schicht auf, in der die Kerne aber regelmäßig gelagert sind. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß es sich bei diesen um ziemlich große Zellen mit längsovalen, gut strukturiertem Kern handelt, mit einem Protoplasma, das viele feine Ausläufer zeigt. Bei diesen Zellen handelt es sich zweifellos um mobilisierte Bindegewebszellen, die in starker Vermehrung begriffen sind (Abb. 5). Sogar feine neugebildete Fäserchen finden sich bereits, die nach *van Gieson*-Färbung schwach gelb gefärbt sind. Während im Ödembereich sich neben der Leukocyteninfiltration Fibrinausscheidung in mäßigem Grade findet, fehlt diese in der zuletzt beschriebenen Zellschicht. Neben diesen Zellen von Fibroplastentyp treten ein paar große Rundzellen auf, die Endothelzellen der Capillaren sind zum Teil geschwollen, einzelne Endothelzellen losgelöst. Auch adventitielle Zellelemente finden sich an den Capillarwänden, die große helle Kerne und reichliches Protoplasma zeigen. Verglichen mit dem Befund der in gleicher Weise vorbehandelten Ratte 1, bei der die Excision nach 1 Stunde erfolgte, beobachtet man nach 16 Stunden vor allem eine lebhaft Mobilisation der ortsständigen Zellen.

### *Zusammenfassende Besprechung der Versuchsreihe II.*

In der zweiten Versuchsreihe sollte an Ratten die Überempfindlichkeit der Haut bei mehrfacher Sensibilisierung geprüft und mit den Veränderungen der Kaninchenhaut beim *Arthusschen* Versuche verglichen werden.

Schien es schon bei Versuchsreihe I geboten, verschiedene Arten der Sensibilisierung anzuwenden, um das anaphylaktische Phänomen durch Vergleich und durch Ausschalten von Nebenwirkungen rein erfassen zu können, so wurde dies für Versuchsreihe II unbedingte Notwendigkeit, da Untersuchungen über lokale Anaphylaxie bei der weißen Ratte noch nicht vorgenommen wurden. Die Sensibilisierung geschah in Abständen von 8—10 Tagen teils intraperitoneal, teils subcutan, die Erfolgsinjektion wurde nach den sensibilisierenden Injektionen subcutan am Rücken (in einem Fall am Bauch) vorgenommen bei subcutaner Vorbehandlung in die zur Vorbehandlung benutzte Hautstelle und in die Rückenhaut der anderen Seite.

Schon nach einer Stunde ist die Reaktion — etwa verglichen mit der Injektion der gleichen Serummenge beim normergischen Tier — makroskopisch sehr deutlich, mikroskopisch außerordentlich eindrucksvoll. Es würde zu Wiederholungen führen, wollte ich die einzelnen morphologischen Bilder, so wie es bei den *Arthus*-Kaninchen geschah, noch einmal analysieren. Denn aus der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung geht die grundsätzliche Gleichheit der Vorgänge bei den beiden Tierarten bereits hervor. Nur die Abweichungen müssen kurz gewürdigt werden.

Es handelt sich auch hier um eine sofort einsetzende Sperre des Herdes der anaphylaktischen Reaktion von der Blutzirkulation durch Stase; entzündliches Ödem tritt fast unmittelbar nach der Injektion auf. Auch die Verquellung der Bindegewebsfasern ist eine sehr deutliche,

allerdings muß hervorgehoben werden, daß sie niemals so hohe Grade erreichte und so das histologische Bild beherrschte wie beim Kaninchen. Auch war sie nicht ständig bei allen Tieren in gleichem Maße vorhanden, sondern bei dem einen oder anderen (vgl. die Versuchsprotokolle) nur ganz gering. Entsprechend stand das ausgebreitete Ödem mehr im Vordergrund, das mehr Leukocyten enthielt als beim Kaninchen. Immerhin war die Zelldurchsetzung eine sehr spärliche im Vergleich mit der dichtest infiltrierten Umgebung, so daß also auch hier das Bild des zellarmen Zentrums mit nur wenigen zerfallenen Leukocyten und des Demarkationsgebietes mit dichtester zelliger Infiltration in gleicher Weise wie beim Kaninchen in Erscheinung trat. Die celluläre Reaktion als solche — die Leukocytose — wurde ausschließlich von polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten gebildet. Entsprechend den zeitlichen Unterschieden bei der Excision ergibt sich eine Steigerung der Erscheinungen, die beim höchst sensibilisierten Tier schon nach 3 Stunden auf dem Höhepunkt sind. Verquellung, Ödem, Stase, Ischämie im Zentrum, Gefäßwandschädigungen, Capillarnekrasen, Zerfall der dichtest um Gefäße gehäuften Leukocyten, Kernschädigungen an den fixen Bindegewebszellen kennzeichnen den Höhepunkt. Daneben treten Blutungen auf, nicht so ausgedehnt wie beim Kaninchen und in anderer Ausbreitung als dort, da ja die höchstgradige Faserverquellung fehlt. Die Fibrinausscheidung ist bei einzelnen Ratten erheblicher als beim Kaninchen. Nach 16 Stunden sind die Erscheinungen die gleichen, doch kann man schon die ersten Mobilisierungsvorgänge am Bindegewebsgefäßapparat beobachten. Ganz auffallend weit fortgeschritten ist diese Mobilisation bereits nach 21 Stunden. Hier findet sich eine Zone erheblich vermehrter fibroplastischer Elemente mit feinen Protoplasmafortsätzen und feinen Faserbildungen in der Umgebung des Reaktionsherdes, also der Anfang der geweblichen Absperrung des Herdes, die Fortsetzung der sofort eingetretenen Gefäßsperrung.

Das Ergebnis des Vorversuchs bei Ratte 4 scheint mir nicht unwichtig zu sein. Hier war in ganz kurzen Abständen die Sensibilisierung erfolgt, die Erfolgsinjektion ebenfalls schon nach drei Tagen. Am Rücken, wo die Kumulationswirkung deutlich zutage trat, war auch hier schon nach 2 Stunden die Reaktion sehr deutlich, während an der Bauchhaut nach 2 Stunden vorwiegend ein entzündliches Ödem nachzuweisen war. Erst nach 4 bzw. 9 Stunden waren die Erscheinungen zu dem Grad gelangt, wie bei den hochsensibilisierten Tieren nach 2—3 Stunden. Ob für diesen Unterschied im zeitlichen Ablauf des Prozesses die kurze Inkubationsdauer und der noch nicht in vollem Maße eingetretene anaphylaktische Zustand verantwortlich ist, oder ob es sich dabei um spezifische Ursachen der Reduktion der Eiweißüberempfindlichkeit — *Doerr* — handelt, muß noch durch weitere Versuche aufgeklärt werden.

Als gewichtigster Unterschied muß gegenüber der vorigen Versuchsreihe hervorgehoben werden, daß es bei der Ratte *nicht* zum *Arthusschen* Phänomen kommt, wenn man nämlich unter dieser Bezeichnung das Auftreten der Haut- und Subcutisnekrose und die Geschwürsbildung versteht. Dann dürfte man aber streng genommen nur von einem „*Arthusschen* Phänomen der Rücken- bzw. Bauchhaut des Kaninchens“ sprechen, denn am Ohr des Kaninchens kommt es ja überhaupt nicht zur Nekrose. Und die Erscheinungen, wie sie das Ohr des hochsensibilisierten Kaninchens zeigt, sind ohne weiteres in Ausdehnung, Intensität, zeitlichem Auftreten mit denen an der Rücken- und Bauchhaut der Ratte vergleichbar. Der Unterschied liegt *ausschließlich* in der beim Kaninchen an der Rücken- und Bauchhaut auftretenden exorbitanten Verquellung der Bindegewebsfasern mit ihren Folgen. Hatten wir schon beim Kaninchen durch Vergleich mit den Vorgängen am Ohr angenommen, daß die über Tage unverändert fortbestehende Verquellung der Fasern mit der durch sie bedingten völligen Ischämie Ursache des Auftretens der Nekrose am Rücken und des Ausbleibens derselben am Kaninchenohr ist, so scheint mir diese Anschauung durch die Versuchsreihe an Ratten gestützt zu werden. Denn auch hier wie am Kaninchenohr findet sich *neben* Verquellung das entzündliche Ödem. Ein Unterschied in der Empfindlichkeit der Gewebe ist selbstverständlich auch in Betracht zu ziehen, doch führt diese Betrachtung wieder in die gleiche Richtung. Nach den histologischen Befunden scheint ja die höhere Empfindlichkeit z. T. gerade in der größeren Flüssigkeitsavidität des Bindegewebes ihren Ausdruck zu finden.

Der tatsächliche Unterschied ist also ein gradueller. Seine Folge ist allerdings eine verschiedene. Denn an der Rücken- und Bauchhaut des Kaninchens kommt es zur Sequestrierung des ganzen anaphylaktischen Reaktionsherdes, während am Kaninchenohr und Rattenrücken die geschädigten und zugrunde gegangenen Zellen durch Resorption beseitigt werden müssen. Aus den angeführten Gründen glaube ich, *die bei der Ratte durch mehrfache Sensibilisierung hervorgerufene auf die Erfolgsinjektion auftretende lokale Reaktion der beim Kaninchen gleichsetzen zu können, und bezeichne sie im Anschluß an Rößle als hyperergische Entzündung bei Anaphylaxie.* Wird diese Bezeichnung im folgenden angewandt, so ist darunter die durch ihr rasches Einsetzen, hohe Intensität und raschen Ablauf gekennzeichnete Entzündung zu verstehen.

Während die beiden soeben besprochenen Versuchsreihen am hochsensibilisierten Tier ausgeführt wurden, folgen jetzt einige an Meerschweinchen, Hund und Menschen mit einmaliger Sensibilisierung mit hohen und geringen Reinjektionsdosen bei der Erfolgsinjektion.

### Versuchsreihe III.

Der Versuch wurde an 6 Meerschweinchen angestellt, ein 7. diente als Kontrolle. Die Sensibilisierung wurde bei allen Tieren intraperitoneal mit 0,01 Hammelserum vorgenommen, ohne daß die Tiere irgendwelche Erscheinungen danach zeigten. Die Erfolgsinjektion erfolgte bei je 2 Tieren nach 4, 6 und 8 Tagen unter die Haut — 0,2 ccm —, die Excisionen wurden stets 2 bzw. 4 Tage nach der Erfolgsinjektion vorgenommen. Makroskopisch war es leicht möglich, die Stelle der Reinjektion auch nach 4 Tagen aufzufinden, da im Gegensatz zum Kontrolltier eine deutliche Schwellung und eigenartige steife Beschaffenheit der Haut wahrzunehmen war. Die Excisionen bluteten erst in den tieferen Schichten. Die Ausbreitung der teigigen Schwellung war beträchtlich größer, als der Quantität des injizierten Serums entsprach. Bei dem normergischen Kontrolltier wurde eine subcutane Seruminjektion vorgenommen und nach 4 Tagen excidiert. Das Ergebnis der Kontrolluntersuchung war:

Haut und Subcutis zeigen vollkommen regelrechte Verhältnisse. In der Umgebung von Capillaren in der Gegend der Hautmuskulatur finden sich etwas reichliche Zellen von Fibroplastentyp mit ovalem bis rundlichem Kern, nicht granuliertem Protoplasma. Leukocyten finden sich nirgends. Die Blutgefäße und Capillaren enthalten mäßig reichlich Blut und sind ganz frei von Leukocyten.

*Meerschweinchen 3*, weiblich, 700 g.

Erfolgsinjektion nach 4 Tagen, Excision nach 2 Tagen.

Das Bindegewebe des Coriums und der Subcutis ist erheblich verquollen, in den tieferen Schichten dicht über der Hautmuskulatur sind die Fasern durch Ödem etwas auseinandergedrängt. Das Gebiet der Verquellung ist vollkommen blutleer, die Capillaren sind erdrückt, eine Leukocytenauswanderung hat nicht stattfinden können, da das verquollene Bindegewebe derselben Widerstand entgegensetzt. Abgegrenzt wird diese Schicht nach der Hautmuskulatur durch einen Wall von Zellen, die regellos dicht die tiefe Subcutis durchsetzen. Schon in den tieferen Schichten des Verquellungsgebietes, da, wo Ödem nebenher vorhanden ist, war eine geringe Leukocytenauswanderung vor sich gegangen. Der genannte, nicht sehr dichte Zellwall besteht nur zu einem geringen Teil aus Leukocyten, die fast ausschließlich ganz fein eosinophil punktiert sind. Überwiegend finden sich große Zellen mit hellen, längsovalen Kernen von Fibroplastentypus, zum Teil mit feinen Protoplasmaausläufern. Daneben wenig kleine Lymphocyten. Um die Capillaren herum liegen große Zellelemente, die sich von der Wand loszulösen scheinen, mit hellen, großen, gut strukturierten Kernen und nicht granuliertem, selten von Vakuolen durchsetztem Protoplasma. Die Endothelien der Capillaren und kleinen Venen sind geschwollen, groß, protoplasmareich mit hellen längsovalen Kernen. Die vorhandenen Leukocyten zeigen teilweise zerfallende Kerne, nicht selten findet man nur noch Kerntrümmer von ihnen. Ganz vereinzelt treten große einkernige Elemente auf, die in ihrem Protoplasma rote Blutkörperchen und Kerntrümmer phagocytiert haben. Kam also hier unter der zellarmen Zone der Verquellung eine zellreichere Grenzzone, so war das gleiche der Fall dicht unter dem Epithel. Das Epithel selbst ist etwas abgeflacht, die Kerne der Haarbälge sind dunkel gefärbt. Unter dem Epithel liegen mäßig zahlreiche pseudoeosinophil gekörnte Leukocyten meist in Zerfall, auch hier die oben beschriebenen größeren einkernigen Elemente. Die Bindegewebskerne dieses Gebietes sind sehr dunkel, erscheinen

etwas geschrumpft. In den Gefäßen zum Teil reichliche Leukocyten. Im verquollenen Gebiet sind die Bindegewebskerne teilweise gut erhalten, zum Teil sind sie geschrumpft, zeigen bizarre, zackige Formen. Ganz vereinzelt finden sich unter Leukocyten echte eosinophile. Bei der Giesonfärbung zeigt das verquollene Bindegewebe deutliche Rotfärbung.

*Meerschweinchen 8*, weiblich, 600 g.

Vorbehandlung wie bei Meerschweinchen 3, Excision nach 4 Tagen.

Im Vergleich mit Meerschweinchen 3 finden sich die Kerne des Epithels über der immer noch verquollenen Hautpartie verändert, sie erscheinen ganz hell, leer. Die Schichtung in zellreiche Schicht unter der Epidermis, zellarme Zone der Verquellung und zellreiche über der Hautmuskulatur besteht noch, eine nennenswerte Veränderung ist nicht eingetreten. Die Zahl der Leukocyten ist entschieden etwas zurückgegangen, an den einkernigen Elementen sind feine Faserbildungen wahrnehmbar. Von der obersten Coriumschicht aus dringen die jungen Zellen nach der Zone des verquollenen Bindegewebes vor.

*Meerschweinchen 11*, weiblich, 500 g.

Erfolgsinjektion nach 6 Tagen, Excision nach 2 Tagen.

Da sich im Prinzip nichts Neues findet, kann die Besprechung des histologischen Bildes sich hier, wie bei den folgenden Tieren der Versuchsreihe auf die Hervorhebung der Unterschiede beschränken.

Im Gegensatz zu Meerschweinchen 8 ist die Verquellung nicht so gleichmäßig, sondern unregelmäßig. Im Vergleich mit Meerschweinchen 3 ist die Leukocyteninfiltration sowohl im obersten Corium als über der Hautmuskulatur erheblich dichter, die Leukocyten sind zum großen Teil zerfallen, vielfach finden sich nur noch Kernreste. Die mobilisierten Zellen von Bindegewebe und Adventitia sind sehr reichlich, in der Umgebung mancher Gefäße dichte Mäntel aus solchen Zellen.

*Meerschweinchen 21*, weiblich, 600 g.

Vorbehandlung wie bei Meerschweinchen 11. Excision nach 4 Tagen.

Am Epithel ist eine deutliche Schädigung wahrnehmbar, die Zellen der Keimschicht sind klein, unregelmäßig geschrumpft, ihre Kerne pyknotisch, gezackt, ohne sichtbare Struktur. Die verquollene Zone, in der sich so gut wie keine Leukocyten finden, ist sehr ausgeprägt, vollkommen blutleer. Die Gefäße dicht über der Hautmuskulatur in der zellreichen Zone sind prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Art der Zellvermehrung ist die gleiche, nur daß die Zahl der mobilisierten und emigrierten Zellen größer ist als bei Meerschweinchen 3 und 8.

*Meerschweinchen 33*, weiblich, 580 g.

Erfolgsinjektion nach 8 Tagen, Excision nach 2 Tagen.

Die Veränderungen sind gegenüber denen bei den vorigen Versuchstieren erheblich stärker. Die Verquellung ist ausgesprochen, doch finden sich ein paar Leukocyten zwischen den Faserbündeln, die Zone über der Hautmuskulatur ist besonders dicht von Zellen durchsetzt. In der Subcutis neben kleinen Herden von zerfallenen Leukocyten Blutungen. Die Epithelzellen, insbesondere auch die Zellen der Keimschicht, sind vakuolisiert. Unmittelbar subepithelial liegen sehr zahlreiche zerfallene polymorphkernige Leukocyten, daneben mobilisierte Fibroplasten und größere rundkernige Zellen. In der tiefen Cutis bestehen die angehäuften Zellen etwa zur Hälfte aus Leukocyten, zur anderen Hälfte aus mobilisierten ortständigen Zellen. Vor allem treten bereits zahlreiche Zellen von Fibroplastentyp mit feinen Faserbildungen auf. Kleine Lymphocyten finden sich nur ganz vereinzelt.

*Meerschweinchen 34*, männlich, 550 g.

Vorbehandlung wie Meerschweinchen 33, Excision nach 4 Tagen.

Auch hier finden sich noch zahlreiche Leukocyten unter dem Epithel und in der tiefen Subcutis, doch stehen entschieden im Vordergrund die sehr zahlreichen

mobilisierten histiogenen Zellen. In der tieferen Subcutis wenig ausgeschiedenes Fibrin.

### *Zusammenfassende Besprechung der Versuchsreihe III.*

Die Versuchsreihe sollte über verschiedene Punkte Aufschluß geben. Einmal wurden die Tiere während des Versuchs regelmäßig gemessen, ohne daß irgendeine Temperaturschwankung im Anschluß an die Injektionen nachweisbar gewesen wäre. Ferner sollte die Art der lokalen anaphylaktischen Erscheinungen an der Meerschweinchenhaut bei nur einmaliger Sensibilisierung mit geringen Serummengen festgestellt werden. Weiterhin sollte sie darüber Aufschluß geben, ob sich die längere Inkubation bis zur Erfolgsinjektion histologisch bemerkbar macht. Aus diesem Grunde wurde immer bei 2 Tieren der Termin der Erfolgsinjektion um 2 Tage hinausgeschoben. Ein Kontrollversuch auf den Grad der Anaphylaxie wurde 8 Tage nach der intraperitonealen Sensibilisierung mit 0,01 Serum an einem Versuchstier vorgenommen. Das Tier erhielt 0,00015 Serum intravenös und reagierte darauf mit sofortigem schwerem, jedoch nicht tödlichem Schock. Drittens sollte der Versuch Aufschluß geben über den zeitlichen Ablauf der Veränderungen, deshalb wurden jeweils nach zwei und vier Tagen Excisionen ausgeführt. Überblicken wir die oben im einzelnen besprochenen Befunde in ihrer Gesamtheit, so ergibt sich als einheitliches Bild das Auftreten einer Verquellung der Fasern der Subcutis und Ischämie dieses Gebietes, ohne daß die Fasern ihre färberischen Eigenschaften verändern, oder daß es zu einer Nekrose kommt, wenn auch Schädigungen an einem Teil der Bindegewebskerne wahrzunehmen sind. Erst nach 4 Tagen dringen in diese Zone ein paar Leukocyten ein, was nur bei beginnender Entquellung denkbar ist. Umgeben ist dieser Herd von zellreichem Demarkationsgebiet. Der Zellreichtum wird hervorgerufen durch pseudoeosinophile Leukocyten und mobilisierte histiogene Zellen. Der Prozeß stellt also eine hyperergische Entzündung bei Anaphylaxie dar, die aus dem akuten Stadium bereits in das der Reparation übergegangen ist.

War damit die Grundlage gegeben, um Unterschiede in morphologischer Beziehung beurteilen zu können, so gibt mit Bezug auf die Frage, ob Unterschiede je nach der Dauer der Inkubation bestehen, die Versuchsreihe, wie aus den mitgeteilten Befunden hervorgeht, eindeutige Auskunft. Je mehr sich die Inkubationszeit dem Optimum des Anaphylaxieversuchs, d. h. je mehr sich das Tier seinem Überempfindlichkeitsmaximum nähert, um so intensiver ist die Reaktion und um so beschleunigter der Ablauf. Läßt sich das erstere ohne weiteres aus der Dichte und Massigkeit des Zellinfiltrates schließen, so geht das zweite daraus hervor, daß bei dem Tier mit längster Inkubationsdauer bei der

Excision nach 4 Tagen gegenüber dem mit kürzerer die Zahl der mobilisierten Zellen erheblich größer ist, sowie daß bereits eine deutliche Faserbildung eingesetzt hat.

#### Versuchsreihe IV.

Schon in den vorangegangenen Versuchsreihen hatte sich der Wunsch bemerkbar gemacht, zu verfolgen, was aus dem eingespritzten Antigen wird. Dies war, da es sich um eine farblose Flüssigkeit handelte, bisher unmöglich. So wurde der Versuch gemacht, die Versuchsreihe III in gleicher Anordnung mit Trockenserum zu wiederholen, da sich die Anwendung des Trockensersums bei den Versuchen von *Fröhlich* sehr bewährt hatte. Das Serum wurde in flache Schalen ausgegossen, die spaltförmig geöffnet in den Brutschrank von 37° bis zur Trocknung gestellt wurden. Dann wurden die Serumschüppchen zu weiterer Verwendung losgekratzt. Dabei mußte von vornherein auf eine exakte Dosierung verzichtet werden, auch vom Wägen wurde, um möglichst alle Gelegenheit zu Verunreinigungen zu vermeiden, abgesehen. Vor dem Versuch wurde mit einem beliebigen Serumschüppchen eine Sterilitätsprobe angestellt.

Allein schon bei dem Versuch war es schwierig, die Schüppchen unter die Haut zu bringen. Mit der Schere wurde eine feine Hauttasche gemacht und in diese mit Pinzette oder Glasnadel das Serumschüppchen eingeschoben. Dies war deshalb schwierig, weil Blut, Serum und Instrument sofort miteinander verklebten, so daß es häufig notwendig war, eine größere Wunde zu setzen, um das Serum sicher einzuführen. Blutete die Hautwunde stark, so bestand die Gefahr, daß das Serumschüppchen herausgespült wurde.

Da sich mikroskopisch ebenfalls die Unbrauchbarkeit der Methode herausstellte, kann die Versuchsreihe kurz besprochen werden. Es tritt stets eine stark eiternde Hautwunde auf, so daß es nicht möglich ist, zu entscheiden, was auf das Trauma, was auf Überempfindlichkeit zurückzuführen ist. Hervorgehoben sei einzig, daß auch hier die Faserverquellung eine sehr intensive war, und daß die im Gewebe liegenden Serumschüppchen auch nach 4 Tagen noch dicht beklebt waren mit einer Unzahl meist zerfallener polymorphkerniger pseudoeosinophiler Leukocyten. Die für diese Versuchsreihe gestellte Frage muß also in anderer Weise angegangen werden.

#### Versuchsreihe V.

An 2 Hunden wurde mit 0,01 Pferdeserum eine subcutane Sensibilisierung vorgenommen, bei einem der beiden Tiere wurden je 0,01 Serum gleichzeitig in beide Oberschenkel injiziert, die eine Injektionsstelle wurde nach einer Stunde als Kontrolle ausgeschnitten. Die Reinjektion erfolgte 4 Wochen später, und zwar wurden 0,05 ccm einer starken Verdünnung des Pferdeserums in physiologischer Na-Cl-Lösung

subcutan eingespritzt. Hund 1 bekam in 0,05 ccm Lösung 0,0005 ccm Pferdeserum, Hund 2 in gleicher Lösungsmenge den zehnten Teil davon. Da nach der Reinjektion bei Hund 1 schon nach 15 Minuten deutliche Reaktion vorhanden war, wurde excidiert, bei Hund 2 wurde das Hautstück nach einer Stunde herausgenommen. Es braucht nicht hervor gehoben zu werden, daß die Excision wie bei allen Versuchen ohne Lokalanästhesie ausgeführt wurde.

*Hund 1, Prinz, Dobermannrüde.*

Kontrolle, Excision nach 1 Stunde.

Bei der Excision sind makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar.

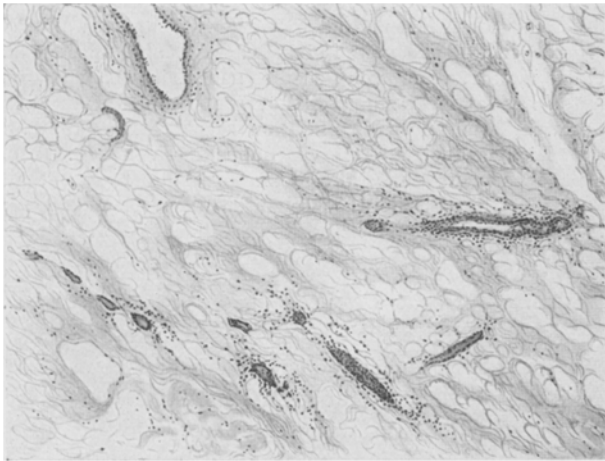


Abb. 6. Hund 1. 15 Minuten nach der Erfolgsinjektion. Ödem, Leukocytose der Gefäße, beginnende Auswanderung.

Mikroskopisch zeigen weder Epithel noch Corium noch Subcutis pathologische Veränderungen. In den Gefäßchen an einzelnen Stellen bei sorgfältigem Suchen ein paar Leukocyten zu viel, auch einige solche, die gerade aus den Gefäßen ausgewandert sind. Die Gefäßendothelien sind unverändert. Im ganzen ist die Veränderung sehr gering und entspricht ganz dem histologischen Bild bei den übrigen Serumkontrollen, die oben besprochen wurden.

Nach einer Inkubationszeit von 4 Wochen erfolgte die subcutane Reinjektion unter die Haut des Oberschenkels mit der oben genannten starken Verdünnung. Bereits nach 15 Minuten war eine Quaddel von fast 2 cm Durchmesser aufgetreten, die etwa 3—4 mm über das Hautniveau vorragte. Die sofort ausgeführte Excision ergab folgendes histologisches Bild:

Das Epithel ist etwas abgeflacht, die Zellen unverändert. Die Fasern der Subcutis und des Coriums scheinen etwas verquollen und sind durch Ödem auseinandergedrängt. Schon unmittelbar unter der Oberhaut sind die Capillaren und kleinen Venen mit Leukocyten vollgestopft und enthalten keine Erythrocyten mehr. Ein Teil der Leukocyten ist bereits ins Gewebe ausgetreten. Die Capillarendothelien zeigen teilweise gewöhnliches Verhalten, teilweise sind sie etwas geschwollen, die Kerne aufgehellte. Besonders stark ist die Veränderung in der Subcutis (Abb. 6). Hier besteht ein starkes Ödem, das die Fasern auseinander-



drängt, die Capillaren und kleinen Venen sind teilweise ganz vollgestopft mit Leukocyten, eine Reihe von Leukocyten sind bereits ins Gewebe ausgetreten. Die Capillaren und kleinen Venen enthalten keine oder nur ganz wenige Erythrocyten. Die ausgetretenen Leukocyten sind größtenteils sofort zerfallen. Die Leukocyten zeigen bei Spezialfärbung feine neutrophile Granulierung.

*Hund 2, Lotte.*

Vorbehandlung wie bei Hund 1. Eine halbe Stunde nach der Reinjektion mit stärkster Verdünnung ist eine geringe Schwellung der Injektionsstelle wahrzunehmen, die nach 1 Stunde kaum zugenommen hat.

Mikroskopisch ergibt sich folgendes Bild:

Die Papillen sind etwas verstrichen, das Epithel ist unversehrt, im Corium fallen schon mit schwacher Vergrößerung kleine Zellanhäufungen auf, die sich bei starker Vergrößerung als Gefäßchen erweisen, die zahlreiche Leukocyten enthalten, und deren Endothelien und adventitielle Zellen geschwollen sind. In der Umgebung finden sich Leukocyten frei im Gewebe, allerdings nicht sehr zahlreich, und einige Kerntrümmern, von denen es zum Teil nicht zu sagen ist, ob sie von Leukocyten herkommen, zum Teil könnten es auch pyknotische und zerfallene Bindegewebskerne sein. Die Bindegewebsfasern sind gegenüber dem Vergleichspräparat leicht gequollen, etwa von doppeltem Volumen. In der Subcutis zeigen die Gefäßchen nicht sehr zahlreiche randgestellte Leukocyten sowie Auswanderung derselben, zum Teil liegen schon ziemlich reichlich Leukocyten frei im Gewebe. Einzelne Bindegewebskerne sind regelrecht gefärbt, andere sind groß geschwollen hell, längsoval.

#### *Zusammenfassende Besprechung der Versuchsreihe V.*

Reihe V sollte die Untersuchungen über hyperergische Entzündung auf den Hund erweitern. Die Versuche ergeben beim sensibilisierten Tier nach einer 4wöchigen Inkubation eine bei stärkster Verdünnung noch makroskopisch deutlich wahrnehmbare Reaktion. Bei Hund 1 findet sich *bereits nach 15 Minuten eine erhebliche exsudative Entzündung mit Leukocytose der Gefäße und Auswanderung von Leukocyten*, die außerhalb der Gefäße rasch zerfallen. Die Verquellung der Bindegewebsfasern ist gegenüber dem Kontrollpräparat vorhanden, doch ist sie in ihrem Ausmaß bei geringem Grade schwer exakt zu erfassen. Eine Fibrinausscheidung war bei Hund 1 in geringem Grade nachzuweisen. Die Kreislaufverhältnisse sind schwierig zu beurteilen. Stase ließ sich nicht beobachten, doch fiel auf, daß auch in solchen Capillaren, in denen neben den Leukocyten für Erythrocyten Platz gewesen wäre, keine roten Blutkörperchen lagen, daß sie neben Leukocyten offenbar Plasma enthielten. Vielleicht handelt es sich bei diesem Bild doch um etwas Analoges, wie es *Fröhlich* am Mesenterium des sensibilisierten Frosches beobachtete und als „Plasmalücken“ bezeichnete.

#### **Versuchsreihe VI.**

Selbstversuch.

Dieser hatte den Zweck, die Versuche auch auf den Menschen auszudehnen und die Erscheinungen am Menschen zu beobachten, um sie mit denen der anderen Versuchsreihen vergleichen zu können.

Nach subcutaner Sensibilisierung durch 0,1-Normal-Pferdeserum in beide Oberarme — eine Injektion wurde als Kontrolle nach 1 Stunde ausgeschnitten — erfolgte 1 Monat später die Reinjektion subcutan von 0,05 ccm Pferdeserum in die Haut des Oberarmes, Excision 1 Stunde später.

Während die erste Injektion keinerlei Symptome machte — auch histologisch nur eine ganz geringe Leukocytenauswanderung —, trat nach der Reinjektion schon innerhalb 1 Stunde eine juckende, pfennigstückgroße Schwellung auf, die zentral bleich, peripher intensiv gerötet war und bei der Excision besonders in der geröteten Peripherie sehr schmerzhaft war. Das Zentrum der Schwellung war beim Herausschneiden viel weniger empfindlich, die Peripherie blutete stark. Die Excisionswunden heilten rasch ab unter Ausbildung breiter keloidartiger Narben.

Mikroskopisch ist die Epidermis etwas gedehnt, ihre Kerne unverändert. Corium und Subcutis zeigen ein deutliches Ödem sowie besonders an der Grenze zum subcutanen Fettgewebe deutliche Verquellung. Die Gefäße, die mäßig reichlich Erythrocyten enthalten, zeigen in großer Zahl wandgestellte Leukocyten, zahlreiche stecken in der Wand, und besonders im Gebiet des lockeren Fettgewebes sind sie frei ins Gewebe ausgetreten. In das Gebiet des verquollenen Bindegewebes sind sie nur spärlich eingedrungen, außerhalb der Gefäße zeigen sie zum großen Teil bereits Zerfallserscheinungen. Die spezifische Färbung ergibt eine neutrophile Granulierung der Leukocyten. Im Corium fallen gelegentlich weite, mit homogener Masse gefüllte Lymphgefäße auf; das verquollene Gebiet zeigt fast keine Blut enthaltende Capillare. In der Subcutis, nach dem Fettgewebe zu, treten stellenweise in die Umgebung der Capillaren feine Diapedesisblutungen auf. Eine Fibrinausscheidung ließ sich mit den angewandten Färbemethoden nicht nachweisen.

Es findet sich also beim sensibilisierten Menschen *schon eine Stunde nach der Erfolgsinjektion eine intensive exsudative Entzündung von leicht hämorrhagischem Charakter mit Ödem, Verquellung der Bindegewebsfasern und starker Leukocytose.*

Um die Dauer des anaphylaktischen Zustandes der Haut zu prüfen, wurde nach 6 Wochen eine erneute subcutane Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum unter die Haut des Oberarmes vorgenommen. Die Reaktion setzte etwa eine Stunde nach der Einspritzung ein. Die Haut war gerötet, es bildete sich ein derbes tiefes Infiltrat aus, das innerhalb 24 Stunden die Ausdehnung eines kleinen Handtellers — etwa 5 cm Durchmesser — annahm, juckte, aber nicht spontan schmerzhaft war. Von einer erneuten Excision wurde abgesehen. In weiteren zweimal 24 Stunden ging die Schwellung zurück. An den Narben der früheren Excisionen war dabei keinerlei Reaktion wahrzunehmen. Dagegen flackerte ein fast abgeheiltes Formolekzem der linken Hand wenige Stunden nach der Injektion auf, zeigte flammende Röte sowie frisch aufgetretene Bläschen-eruptionen. Dieser Befund soll doch erwähnt werden, obwohl er nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit den für den Versuch gestellten Fragen steht.

Hatten die bisher besprochenen Versuchsreihen den Zweck, die Art der anaphylaktischen Reaktion beim hoch- und einmalsensibilisierten

Organismus bei verschiedenen Tieren festzustellen, so folgen jetzt einige, die über quantitative und zeitliche Verhältnisse des Einsetzens der anaphylaktischen Lokalreaktion Aufschluß geben sollen. Auch hier wurde sowohl am hochsensibilisierten sowie am einfachsensibilisierten Tier experimentiert. Die Versuche sollen über quantitative und zeitliche Reaktionen gleichzeitig Aufschluß geben, d. h. es wurde bei den Tieren, bei denen die Erfolgsinjektionen mit kleinsten Dosen stärkster Serumverdünnung ausgeführt wurden, gleichzeitig Excisionen zu verschiedenen frühen Zeiten nach der Injektion vorgenommen. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei vorweggenommen, daß drei Verdünnungen zur Anwendung kamen, die in den einzelnen Versuchen als I, II und III bezeichnet sind. Verdünnung I entspricht einem Serumgehalt von 0,005 Serum in 0,05 physiologischer Kochsalzlösung, Verdünnung II von 0,0005 und Verdünnung III von 0,00005 ccm Serum in der gleichen Menge Kochsalzlösung.

#### Versuchsreihe VII.

Fünf ausgewachsene Kaninchen wurden durch je 5 intraperitoneale in Abständen von 6—8 Tagen gegebene Einspritzungen von 0,5 ccm sterilem Hammelserum sensibilisiert, die Probeeinspritzung geschah nach weiteren 14 Tagen. Da in den vorigen Versuchsreihen keinerlei gegenseitige Beeinflussung von mehrfachen Einspritzungen am gleichen Tier wahrgenommen wurden, erfolgten Einspritzungen gleichzeitig bei einem Tier an verschiedenen Hautstellen. In technischer Beziehung wurde auch die *Ponndorfsche* Methode angewandt, in einem Fall die Einträufelung in die Conjunctiva. 2 Tiere der Versuchsreihe hatten schon zu dem 3 Monate vorher abgeschlossenen *Arthusschen* Versuch gedient. Eine Sensibilität bestand nicht mehr, auch wurden die intraperitonealen Einspritzungen von diesen Tieren ebenso gut ohne jede Erscheinung vertragen — außer Kaninchen 8 — wie von den andern. Wenn in den Versuchsprotokollen Zeitangaben „nach der Einspritzung“ vorkommen, so ist stets damit die subcutane Erfolgseinspritzung gemeint.

##### *Kaninchen 1*, grau, männlich.

Das Tier erhält am Rücken nach *Ponndorf* eine Einreibung mit Verdünnung I, am linken Rücken zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung. Während bei der Serumeinreibung flammende Röte auftritt, rötet sich die andere Rücken- seite nur leicht. In rechten und linken Oberschenkel werden subcutan 0,05 ccm von Verdünnung II eingespritzt.

Das Ausschneiden am rechten Bein erfolgt 25 Minuten nach der Einspritzung, makroskopisch ist die Hautstelle geschwollen und blutet bei der Excision erst in den tieferen Subcutisschichten.

Mikroskopisch findet sich ein Ödem, das die Fasern, die vielleicht etwas verquollen sind, auseinanderdrängt. Es ist eine starke, mehr gleichmäßige Durchsetzung mit Leukocyten vorhanden, die zum großen Teil Zerfallserscheinungen zeigen. Einige Capillaren sind mit Erythrocyten vollgestopft, die teilweise homogen

verschmolzen sind. Im ganzen sind die Erscheinungen recht hochgradige, im Vergleich mit Kontrollen beim normergischen Tier.

Die Excision am linken Bein erfolgte  $1\frac{1}{4}$  Stunde nach der Injektion. Mikroskopisch findet sich eine deutliche Verquellung der Fasern, die durch Ödem stark auseinandergedrängt sind. Besonders stark ist das Ödem unter der Epidermis, die stellenweise wie abgehoben erscheint. Das mag seinen Grund darin haben, daß die Injektion möglichst dicht unter die Oberhaut gesetzt wurde, um bei den minimalen injizierten Mengen mit Sicherheit den Injektionsherd zu finden. Die Capillaren des Coriums sind teils leer, teils enthalten sie homogen gewordene rote Blutsäulen. Die celluläre Reaktion hat sich erheblich verstärkt.

Die Excision am rechten Rücken — *Ponndorf* — geschah  $1\frac{1}{4}$  Stunde nach der Applikation. Bei der Excision fand sich starke dunkle Rötung, beim Einscheiden ein deutliches Ödem und mäßig starke Blutung.

Mikroskopisch ist die Haut in ziemlich regelmäßigen Abständen scarifiziert, die Subcutis und das Corium sind stark geschwollen. Die Gefäße sind vollgestopft mit Leukocyten, die zum Teil bereits die Gefäßchen verlassen haben. Außerhalb derselben zeigen sie vielfach Degenerationserscheinungen sowie teilweise Zerfall. Nur vereinzelt finden sich größere einkernige Zellen mit blasigen runden, vielfach aber auch geschrumpften und ganz unregelmäßigen Kernen. Die Gefäßreaktion geht durch die ganze Subcutis durch bis auf die Hautmuskulatur, selbst hier noch zeigen die Leukocyten unmittelbar nach Verlassen der Gefäße große Neigung zum Zerfall. An den scarifizierten Stellen selbst ist der Befund der gleiche wie an den Kontrollpräparaten.

Die zu gleicher Zeit ausgeschnittene linke Rückenseite blutet bei der Exeision stark, sie zeigt aber mikroskopisch ganz ähnliche Veränderungen wie bei der anderen Seite, nur daß sie graduell erheblich geringer sind.

Gleichzeitig mit den Erfolgseinjektionen wurde dem Tier 1 Tropfen Serum Verdünnung I in den Conjunctivalsack eingeträufelt. Nach  $1\frac{1}{4}$  Stunde wird ein Stück der stark geröteten und geschwollenen Conjunctiva ausgeschnitten. Ein in das andere Auge eingeträufelter Tropfen physiologischer Kochsalzlösung hatte keinerlei Reaktion zur Folge. Mikroskopisch findet sich eine außerordentlich starke Auflockerung sowie Ödem und dichteste Zellinfiltration. Die Conjunctiva enthält in mäßiger Menge kleine Lymphknötchen, deren Zellen unverändert sind. Die conjunctivalen Gefäße stecken außerordentlich dicht voll polymorphkerniger Zellen, und zwar läßt sich die Wandstellung derselben in Richtung nach der Oberfläche deutlich erkennen. Im übrigen ist das ganze Ödemgebiet sehr dicht von Leukocyten durchsetzt, die zum Teil schon in das Epithel der Conjunctiva eingewandert sind. Die Kerne des Epithels sind zum Teil schlecht gefärbt, in ihrer Form verändert.

*Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:*

Schon nach 25 Minuten findet sich ein entzündliches Ödem sowie eine leichte Verquellung der Bindegewebsfasern, die nach  $1\frac{1}{4}$  Stunde sehr deutlich ist. In dieser Zeit ist es auch in einigen Coriumcapillaren zur Stase gekommen, andere erscheinen völlig leer. Die Durchsetzung mit Leukocyten ist eine mehr diffuse, die Leukocyten sind größtenteils zerfallen. Am ortsständigen Zellapparat sind keine Veränderungen wahrzunehmen.

Bei der Applikation nach der *Ponndorfschen* Methode machten sich sehr störend die Wirkungen geltend, die Folge der Technik sind. Trotzdem unterscheidet sich die anaphylaktische Reaktion von der Kontrolle deutlich durch ihre Stärke.

Die stärkste Reaktion zeigt die Conjunctiva. Der Versuch ist in zweierlei Richtung von Wichtigkeit. Einmal beweist er die starke Überempfindlichkeit der Conjunctiva beim hochsensibilisierten Kaninchen. Ferner zeigt er in schöner

Weise die chemotaktische Anlockung in Richtung auf die Epitheloberfläche. Denn der Versuch unterscheidet sich ja grundsätzlich insofern von den anderen, als das Serum nicht injiziert, sondern nur mit der epithelialen Oberfläche in Verbindung gebracht wurde. Der Versuch beweist aber, daß das Antigen durch die Schleimhaut hindurch aufgesaugt wird und erst in der Tiefe wirkt, ohne daß das Epithel geschädigt wird.

*Kaninchen 3.*

Das Tier erhält in die rechte und linke Rückenseite sowie in rechte und linke Schenkelhaut je 0,05 ccm Verdünnung III. Nach 15 Minuten wird die rechte Rückenseite, die ganz leicht geschwollen ist, ausgeschnitten.

Mikroskopisch läßt sich ein geringes Ödem nachweisen. Einzelne Gefäßchen der Subcutis sind prall mit Erythrocyten gefüllt, andere sind mit Leukocyten, die sich in Auswanderung befinden, vollgestopft. Frei im Gewebe finden sich noch so gut wie keine Leukocyten. Die Hautmuskulatur zeigt deutliche Querstreifung. Die nach 20 Minuten excidierte Haut des rechten Oberschenkels zeigt die gleichen — im ganzen doch sehr geringfügigen — Veränderungen wie der rechte Rücken.

Am linken Rücken eine Stunde nach der Injektion ausgeschnitten, ist makroskopisch kaum eine Veränderung wahrzunehmen, da die Injektionsstelle im Bereich einer alten Narbe — von früherem Versuch — liegt. Mikroskopisch findet sich ein deutliches Ödem der tieferen Schichten der Subcutis und Auseinanderdrängen der im übrigen unveränderten Hautmuskulatur. Die celluläre Reaktion ist sehr gering und an die Gefäße gebunden. Der linke Schenkel — Excision nach 1½ Stunden — ist deutlich ödematös geschwollen, die Haut blutet nicht, das Tier äußert keine Schmerzempfindung. Mikroskopisch findet sich ein sehr deutlich subepidermoidales Ödem, das die Oberhaut abhebt, sowie eine geringe, aber deutliche Verquellung der durch das Ödem auseinandergedrängten Bindegewebsfasern. In der Subcutis prall mit Leukocyten gefüllte Gefäße, zum Teil in Stase, das Gebiet des Ödems ist fast völlig anämisch. Die wenigen außerhalb der Gefäße liegenden Leukocyten sind zum Teil zerfallen. Die Endothelkerne der mit Leukocyten gefüllten Capillaren sind teilweise schlecht gefärbt, geschrumpft und scheinen zum Teil zu fehlen.

Im ganzen ergibt der Versuch, daß bei Verdünnung III schon nach 15 Minuten eine, wenn auch geringe, anaphylaktische Reaktion vorhanden ist, die aber erst nach 1½ Stunden erheblicher wird.

*Kaninchen 6, hellgrau, weiblich, 2105 g.*

Das Tier erhält in die beiden Schenkel 0,05 ccm von Verdünnung II, am Rücken eine Einreibung mit Verdünnung I nach *Ponndorf*.

Nach ½ Stunde wird die Haut des rechten Schenkels, die im Bereich der Injektion deutliche ödematöse Schwellung zeigt, ausgeschnitten. Das Ödem ist viel ausgedehnter, als der eingespritzten Serummenge entspricht.

Am linken Schenkel ist nach 1½ Stunden ein starkes ausgebreitetes Ödem vorhanden, beim Einschneiden blutet es nicht. Das Epithel ist durch Ödem abgehoben, die Subcutis zeigt in den blutleeren Capillaren große Mengen von Leukocyten, aber auch schon außerhalb der Gefäße zahlreiche solche. Das Ödem ist erheblich, die Verquellung der Bindegewebsfasern nicht sehr deutlich.

Das nach *Ponndorf* behandelte Stück der Rückenhaut zeigt das gleiche Bild wie bei Kaninchen 1.

*Kaninchen 7, grau, männlich.*

Das Tier erhält in beide Rückenseiten und Schenkel 0,05 ccm der Verdünnung III. Schon nach 15 Minuten ist makroskopisch ein Ödem erkennbar, das in 1—1½ Stunden zu einer ziemlich beträchtlichen derben Verschwellung führt. Beim Durchschneiden blutet die Schnittfläche kaum, es fließt etwas Flüssigkeit ab.

Mikroskopisch ergibt sich ganz der gleiche Befund wie bei dem Vergleichstier Kaninchen 3, d. h. es findet sich eine deutliche exsudative Entzündung, Verquellung der Fasern von Cutis und Subcutis, wenn diese auch im Verhältnisse zum *Arthusschen* Phänomen gering ist. Hervorzuheben wäre der Befund, daß sich am linken Rücken 1 Stunde nach der Excision in der Subcutis einige kleine Arterien finden mit ganz engem Lumen, die sich offenbar in stärkster Kontraktion befinden.

*Kaninchen 8*, schwarz, männlich.

Das Tier ist in den letzten Wochen vor der Erfolgsinjektion krank, frißt schlecht, magert ab. Trotzdem wird der Versuch ausgeführt. Das Tier erhält in Rücken beiderseits 0,05 ccm der Verdünnung I, in die Beinhaut von Verdünnung II.

Am rechten Rücken ist nach 20 Minuten kaum eine Veränderung wahrzunehmen, mikroskopisch findet sich eine leichte Auflockerung des Coriums. Die leukocytaire Reaktion ist minimal.

Am linken Rücken ist nach 1 Stunde das Ödem stärker, ebenso histologisch die zellige Reaktion. Die Gefäße und Capillaren von Corium und Subcutis sind leicht mit Erythrocyten gefüllt.

Auch in der Haut der Schenkel sind die Veränderungen geringe. Das Tier ging am Tage nach der Injektion ohne irgendwelche auffälligen Erscheinungen zugrunde, die Sektion ergab eine ausgedehnte Kokzidiose.

Als Vergleich mit den anderen Versuchstieren ist das Ergebnis nicht zu brauchen, die Veränderungen bleiben an Stärke sogar hinter denen bei den anderen mit Verdünnung III behandelten Tieren zurück. Interessant ist der Fall deshalb, weil offenbar infolge der Erkrankung die Antikörperentwicklung eine ganz geringe war, so daß die anaphylaktische Reaktion fast negativ ausfiel.

#### *Zusammenfassung.*

Die Versuchsreihe gibt auf die Fragestellung mit Bezug auf geringe Dosen stärkster Verdünnung und zeitliche Verhältnisse eindeutige Antwort. Beim hochsensibilisierten Tier kommt es bei einer Verdünnung von 0,0005 Serum, subcutan injiziert, noch zu einer deutlichen entzündlichen Reaktion, die schon nach 15 Minuten sichtbar ist und sich in 1½ bis 2 Stunden steigert. Die Versuche mit der *Ponndorfschen* Methode ergeben ebenfalls eine starke entzündliche Reaktion, doch muß die Technik für die vorliegenden Versuche als nicht geeignet bezeichnet werden, da, wie die Kontrolluntersuchung gezeigt hat, schon durch die Technik allein, sehr grobe histologische Veränderungen gesetzt werden.

#### **Versuchsreihe VIII.**

Die Versuchsreihe wurde eingeschaltet, um am hochsensibilisierten Tier die Wirkung des 1 Stunde auf 56° erhitzten Hammelserums zu prüfen. Bei beiden Versuchstieren — Ratten — wurden die vorbereitenden sowohl wie die Erfolgsinjektionen mit inaktiviertem Hammelserum ausgeführt. Zur Anwendung kamen Verdünnung I, II und III, bei einem Tier wurde eine Versuch mit der *Ponndorfschen* Methode gemacht.

*Ratte 10*, weiß, weiblich.

Erhält 3 Wochen nach der letzten von 4 intraperitonealen Injektionen in

beide Rückenseiten 0,05 cem von Verdünnung I, in beide Oberschenkel die gleiche Menge von Verdünnung II.

Nach 25 Minuten ist am rechten Rücken makroskopisch eine leichte Schwellung bemerkbar, die aber mikroskopisch nicht deutlich in Erscheinung tritt. Deutlicher ist die celluläre Reaktion in der Subcutis in Form von Randstellung von Leukocyten in den Gefäßen und beginnende Emigration. Doch finden sich Leukocyten nur in unmittelbarer Umgebung der Gefäße. Nach 1 Stunde ist histologisch ein leichtes Ödem vorhanden, die Leukocytenzahl hat sich vermehrt.

Auch der linke Schenkel — Verdünnung II — zeigt nach 2 Stunden deutliches Ödem, an einer Stelle eine kleine Nekrose der Oberhaut (Rasierschädigung?), die durch Leukocyten demarkiert ist. Eine dichte Durchsetzung des subcutanen Bindegewebes mit Leukocyten, die sich besonders auch noch randgestellt in den Gefäßen finden. Die Infiltration ist bedeutend stärker als in den anderen Hautstückchen des gleichen Tieres.

*Ratte 11*, die in gleicher Weise wie Ratte 10, nur subcutan, vorbehandelt ist, wird an der rechten Rückenseite nach der *Ponndorf*methode mit Verdünnung I eingerieben, an der linken Rückenseite mit physiologischer Kochsalzlösung Kontrollereinreibung.

Die *Ponndorf*reaktion ist als minimal zu bezeichnen, was sich an Veränderungen findet, ist wohl auf die Technik zurückzuführen, da sich das gleiche auch auf der anderen Seite findet. Ein Befund erscheint jedoch erwähnenswert. Im Bereich der Scarificationen der Oberfläche sind die obersten Coriumfasern bei Hämalaunosinfärbung homogen rot.

Bei *Gieson*färbung ergibt sich isoliert eine ausgesprochene Gelbfärbung dieser Fasern, die frei an der Oberfläche liegen. An einer solchen Stelle sieht man ein aufgerissenes Epithelfetzchen, unter dem sich ein Rest Corium findet. Die freiliegenden Fasern des Coriums sind nach *van Gieson* deutlich gelb, während das Restchen von Epithel bedeckten Bindegewebes leuchtend rote Farbe zeigt. Hier handelt es sich um die sog. fibrinoide Degeneration des Bindegewebes (*Neumann, Ricker*).

An der Haut der Oberschenkel ist nach  $\frac{1}{2}$  Stunde ein makroskopisch eben sichtbares Ödem vorhanden, das nach 2 Stunden zugenommen hat. Mikroskopisch ist es nicht nachweisbar. Nach 2 Stunden ist am linken Schenkel eine reichliche Wandstellung und ziemlich reichliche diffuse Leukocytose des Gewebes vorhanden.

Der Versuch ergibt demnach, daß bei Anwendung von inaktiviertem Serum ein Unterschied in der anaphylaktischen Lokalreaktion gegenüber der Verwendung von Normalserum nicht besteht. Bei der hochsensibilisierten Ratte liegt die Grenzkonzentration bei Verdünnung II. Verdünnung III gibt auch noch eine, aber doch erst nach 2 Stunden wahrnehmbare geringe Reaktion.

Ein gewisser Gegensatz zwischen makroskopischen und mikroskopischem Befund liegt darin, daß makroskopisch auch bei Verdünnung III schon nach einer halben Stunde eine geringe ödematöse Verschwellung der Haut des Oberschenkels im Bereich der Injektionsstelle zu beobachten war, die sich dem mikroskopischen Nachweis entzieht.

#### Versuchsreihe IX.

Die Versuchsreihe sollte zeigen, ob und welche Veränderungen beim subcutan oder intraperitoneal mit einmaliger Injektion vorbehandelten

Tier innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Erfolgsinjektion von 0,01 Serum eintreten. Die Excisionen, die sofort nach der Injektion gemacht wurden, ergaben eine starke Hyperämie einzelner Gefäßchen sowie hier und da etwas zahlreiche Leukocyten in denselben. Doch sind diese Veränderungen deshalb nicht zu beurteilen, weil zur Erleichterung der Excision und, um das Abfließen des injizierten Serums zu verhindern, das Gewebe mit Kohlensäureschnee leicht vereist wurde. Es taute jedoch so schnell auf, daß bei der Excision meist schon makroskopisch eine einsetzende Hyperämie sichtbar wurde. Nach 10 Minuten war bei einem der 4 Versuchstiere — Ratte 8 — eine eben beginnende celluläre Reaktion nachweisbar. Um eine kleine Vene herum finden sich einige ausgewanderte neutrophile Leukocyten, z. T. stecken sie noch in der Gefäßwand. Auch in der oberen Subcutis finden sich einige solche Gefäßchen, doch ist die Reaktion so minimal, daß es erst nach sorgfältigem Suchen gelingt, sie aufzufinden.

Der Versuch ergibt also, daß die ersten histologisch wahrnehmbaren Veränderungen etwa nach 10 Minuten sichtbar werden.

#### Versuchsreihe X.

Die letzte Versuchsreihe wurde an 2 Kaninchen, 4 Meerschweinchen und 4 weißen Ratten angestellt, etwa in gleicher Art wie die Versuchsreihe VII, nur daß die Tiere nur einmal intraperitoneal mit 0,01 Pferdeserum sensibilisiert wurden. Als Verdünnungen wurden die gleichen gewählt wie in Versuchsreihe VII, auch hier werden sie mit I, II, III bezeichnet. Somit sollte untersucht werden, ob die Empfindlichkeit der genannten Tiere rassenmäßig eine verschiedene ist.

*Kaninchen 9*, grau, weiblich.

Erhält in rechten Rücken und rechten Schenkel subcutan 0,05 ccm von Verdünnung II, in die andere Seite 0,1 ccm der gleichen Verdünnung.

Das Hautstück des rechten Rückens wird nach 23 Minuten ausgeschnitten. Makroskopisch ist ein leichtes Ödem vorhanden, mikroskopisch ist die Subcutis etwas aufgelockert, die Capillaren des Coriums sind eng, zum Teil verschlossen. In einigen Gefäßchen in der Wand und in der Umgebung ein paar Leukocyten, doch ist die Reaktion minimal.

Auch die zu gleicher Zeit excidierte linke Rückenseite zeigt nur ganz geringe Reaktion, doch ist die Zahl der frei im Gewebe liegenden Leukocyten eine größere.

Während am rechten Bein auch nach 1 Stunde die Reaktion nur ganz wenig stärker ist, ist sie am linken Schenkel schon makroskopisch deutlich. Es finden sich in der ödematösen Subcutis leicht mit Leukocyten ummantelte Capillaren und Venen, daneben Leukocyten in ziemlich reichlicher Menge im Gewebe, die zum Teil in Auflösung und Zerfall begriffen sind. Vielleicht sind die Bindegewebsfasern etwas verquollen, doch ist bei den geringen Graden sehr schwer mit Sicherheit eine Verquellung festzustellen.

*Kaninchen 10*, grau, weiblich.

Erhält in gleicher Weise die subcutanen Injektionen, nur unter Anwendung von Verdünnung III.



Es erübrigt sich eine genaue histologische Beschreibung, da die Befunde gegenüber Kaninchen 9 nur graduell verschieden sind. Nach 25 Minuten ist keine nennenswerte Reaktion aufgetreten. Nach 1 Stunde zeigt die Haut des linken Schenkels enge leere Capillaren, ein leichtes Ödem sowie eine geringe leukocytaire Reaktion. Für das durch einmalige Injektion sensibilisierte Kaninchen befinden wir uns also mit einer Serummenge von 0,0005 an der Reaktionsgrenze. Erst nach 1 Stunde wird eine geringste als hyperergische Entzündung zu bezeichnende Reaktion wahrnehmbar. Bei Verdünnung II — 0,001 cem — ist sie nach 1 Stunde auch makroskopisch deutlich.

*Meerschweinchen 46, weiblich.*

Erhält in die Haut beider Oberschenkel 0,05 cem der Verdünnung I. Schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde ist ein deutliches Ödem vorhanden, das nach 1 Stunde auch am linken Bein noch deutlicher wird.

Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde zeigt die Subcutis starkes Ödem, die kleinen Gefäße enthalten zahlreiche wandgestellte Leukocyten in beginnender Auswanderung. Eine Verquellung der Bindegewebsfasern ist nicht sicher wahrnehmbar. Die Reaktion ist gering, aber insbesondere das Ödem deutlich.

*Meerschweinchen 40, männlich.*

Erhält unter die rechte Rücken- und Schenkelhaut 0,05 cem von Verdünnung II, unter die der linken Seite 0,1 der gleichen Verdünnung injiziert. Nach 17 Minuten zeigt sich am Rücken makroskopisch Ödem, mikroskopisch findet sich ein Ödem der Subcutis, leichte Verquellung der Fasern sowie besonders in den Gefäßchen der oberen Subcutis und des Coriums eine sehr starke Leukocytose der Gefäße. Die Leukocyten liegen teils der Gefäßwand an, teils stecken sie in derselben oder befinden sich schon frei im Gewebe, wo sie zum größeren Teil zerfallen. Die Endothelzellen der Gefäße zeigen nur ganz vereinzelt Schwellung ihrer Kerne. Auch an den Bindegewebskernen ist keine Reaktion wahrzunehmen. Am linken Rücken, wo die doppelte Quantität injiziert wurde, ein ausgesprochenes Ödem, Abflachung des Epithels sowie in zahlreichen Gefäßchen der Subcutis in verschiedenen Höhen deutliche Leukocytenvermehrung und Auswanderung derselben. Auch hier scheinen diese, wo sie massenhaft um Gefäße herum liegen, z. T. sehr schnell zu zerfallen. Bei *May-Grünwald*-Färbung erkennt man deutlich die pseudoeosinophile Körnelung der Leukocyten. Nach 1 Stunde ist gegenüber den Veränderungen am rechten Rücken am rechten Bein keine erhebliche Änderung eingetreten. Nur enthalten die Gefäße selbst weniger Leukocyten als dort, die Mehrzahl derselben steckt in der Gefäßwand oder ist bereits ausgewandert. Häufiger als in den anderen Präparaten finden sich in den Maschen des Bindegewebes größere einkernige Elemente mit ziemlich reichlichem Protoplasma.

Linkes Bein: Zeigt ebenfalls starkes Ödem, die zellige Reaktion ist deutlich, wenn auch nicht sehr intensiv. Nur an einer Stelle der Subcutis einige Gefäße mit sehr dichter Wandinfiltration mit Leukocyten, auch hier in der Umgebung schon reichlich Leukocyten frei im Gewebe.

*Meerschweinchen 44, männlich.*

Erhält von Verdünnung III in rechte Rücken- und Beinhaut 0,05 cem, in die der anderen Seite die doppelte Menge. Makroskopisch ist nach  $\frac{1}{2}$  Stunde an der rechten Seite nicht viel wahrzunehmen, mikroskopisch ist das Bindegewebe vielleicht eine Spur aufgelockert, doch kann von einem Ödem nicht die Rede sein. In der Subcutis kleine Blutungen. Die Gefäße der Subcutis sind mit roten Blutkörperchen gefüllt, und einzelne derselben zeigen starke Überfüllung mit Leukocyten sowie Auswanderung derselben ins Gewebe. Doch ist die Reaktion gegenüber der von Meerschweinchen 40 als minimal zu bezeichnen.

Nach 1 Stunde ist an dem rechten Bein die Veränderung sehr viel erheblicher, insbesondere findet sich stellenweise recht dichte leukocytaire Reaktion. Lediglich das Ödem ist histologisch nicht so stark ausgesprochen. Die im Gewebe befindlichen Leukocyten sind zum großen Teil in Zerfall, neben Leukocyten finden sich kaum andere Zellelemente.

Am linken Rücken, wo die doppelte Quantität injiziert wurde, ist nach  $\frac{1}{2}$  Stunde geringes Ödem vorhanden. Die leukocytaire Reaktion ist deutlich da in Form von Leukocytose der Gefäße und Emigration in die Umgebung. Der Befund ist erheblicher als am rechten Rücken.

Die Reaktion am linken Bein ist deutlich in den verschiedensten Schichten der Subcutis sowie im Corium. Die Verquellung der Fasern ist nicht deutlich, Leukocyten finden sich teilweise schon ziemlich reichlich im Gewebe.

*Meerschweinchen 45, männlich.*

Obleich schon in der vorigen Versuchsreihe die *Ponndorf*-methode als nicht zweckmäßig für die vorliegende Art der Versuche bezeichnet wurde, soll doch der Vollständigkeit halber der Versuch besprochen werden. Eingerieben wurde unverdünntes Pferdeserum. Auch hier wurde gleichzeitig an der anderen, linken, Seite ein Kontrollversuch mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt.

Mikroskopisch ergab sich nach 1 Stunde folgendes. Rechter Rücken: Die Oberhaut ist regelmäßig scarifiziert und im Bereich der Lücken reichliche Leukocyten. Auch die Gefäße des Coriums und der obersten Subcutis zeigen starke Leukocytose und Auswanderung. Die Fasern der Subcutis sind verquollen, und überall finden sich zwischen ihnen reichlich Leukocyten frei im Gewebe. Die Hautmuskulatur, in deren Bereich sich noch Leukocyteninfiltration findet, zeigt überall gute Querstreifung, auch unterhalb derselben noch Leukocytose.

Der linke Rücken zeigt ähnliche Veränderungen, doch sind sie ganz erheblich geringgradiger als auf der rechten Seite.

Der Versuch am Meerschweinchen ergibt eindeutig eine hohe Empfindlichkeit dieses Tieres gegenüber minimalsten Antigendosen, selbst bei nur einmaliger Sensibilisierung und bei stärkster Verdünnung. Wenn auch bei Verdünnung III die Veränderungen nach  $\frac{1}{2}$  Stunde noch als minimal zu bezeichnen sind, so werden sie doch nach 1 Stunde sehr deutlich. Bei 0,01 cem von Verdünnung III ist sie nach 1 Stunde noch intensiver. Die Reaktionsgrenze liegt also beim Meerschweinchen tiefer als beim Kaninchen.

*Ratte 17, weiß, weiblich.*

Erhält in rechten Rücken und rechten Schenkel 0,05 cem von Verdünnung I, in die andere Seite die doppelte Quantität. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde sind makroskopisch kleine Quaddeln wahrzunehmen, nach 1 Stunde sind sie etwas größer geworden. Mikroskopisch findet sich am rechten Rücken ein deutliches subepidermales Ödem, das die Bindegewebsfasern auseinanderdrängt, einige Fasern scheinen verquollen. Die Capillaren sind eng, leer. Eine celluläre Reaktion findet sich noch nicht. Nach 1 Stunde ist eine deutlichere, aber immer noch geringe celluläre Reaktion vorhanden.

*Ratte 18, Schecke, männlich,*

die in gleicher Weise wie Ratte 17, nur mit Verdünnung II, vorbehandelt wurde, zeigt auch nach 1 Stunde so minimale Veränderungen, daß sie gleich Null zu setzen sind.

Für die Ratte liegt also die Überempfindlichkeitsgrenze bei Sensibilisierung durch eine einmalige intraperitoneale Injektion bei der Verdünnung I — 0,005 cem Serum, die nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde eine histologisch nachweisbare Reaktion zur Folge hat. Sehr eindrucksvoll ist gerade in diesem Versuch die Leere und Enge der Capillaren trotz minimaler Serumdosen.

### *Zusammenfassendes Ergebnis der Versuchsreihe X.*

Die Versuche an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten nach Sensibilisierung durch einmalige Injektion ergeben, daß die Empfindlichkeit dieser Tiere gegenüber hohen zur Erfolgsinjektion verwandten Serumverdünnungen verschieden ist. Am empfindlichsten erweist sich das Meerschweinchen, bei dem selbst bei Verdünnung III allerdings erst nach 1 Stunde eine deutliche hyperergische Entzündung wahrnehmbar ist. Für das Kaninchen liegt die äußerste Überempfindlichkeitsgrenze bei 0,0005 Serum der Verdünnung II, bei der Ratte tritt sogar nur bei Verdünnung I, und zwar erst eine Stunde nach der Injektion eine deutliche Reaktion auf. In zeitlicher Beziehung ergibt sich, daß die Reaktion, je stärker die Verdünnung, entsprechend mehr Zeit bis zu ihrer Ausbildung braucht.

### **E. Versuchsergebnisse.**

Bei der zusammenfassenden Besprechung der 10 Versuchsreihen macht sich von vornherein das Bedürfnis nach einer Gruppierung geltend. Diese wird durch die eingangs gestellten zwei Fragen erleichtert, von denen die erste — die Frage nach der Qualität und Intensität der lokalen anaphylaktischen Reaktion bei verschiedenen Tieren — durch Versuchsreihe I—VI, die zweite — die Frage nach dem zeitlichen Ablauf und den quantitativen Bedingungen — in Versuchsreihe VII—X Beantwortung finden soll. Da zu Ende einer jeden Versuchsreihe bereits die Ergebnisse zusammengefaßt sind, auf die Einzelheiten eingegangen wurde, kann hier sofort mit der zusammenfassenden Besprechung begonnen werden.

Das *Arthussche* Phänomen beim Kaninchen trat mit Regelmäßigkeit nach mehreren Injektionen — gleichgültig, ob die Vorbehandlung subcutan oder intraperitoneal geschah — an der Rückenhaut auf, ein Phänomen, das durch zwei Merkmale besonders gekennzeichnet ist, durch *seine Intensität* und durch *seinen stürmischen Ablauf*. An der Haut des Rückens — oder Bauches — die beim unvorbehandelten Tier auf eine große Antigendosis mit einer nur mikroskopisch wahrnehmbaren leichten resorptiven Entzündung antwortet, setzt nach entsprechender Vorbehandlung bei der Erfolgsinjektion mit der gleichen oder geringeren Dosis — es wurde bis auf 0,6 ccm Antigen von 2 ccm heruntergegangen — fast momentan eine beim höchstsensibilisierten Tier schon nach 16 bis 24 Stunden demarkierte schwerste hämorrhagisch-nekrotisierende exsudative mit eigenartigen Veränderungen am Bindegewebe einhergehende Entzündung ein, die im weiteren Verlauf zur Geschwürsbildung führt. Der Vorgang spielt sich, wie noch einmal hervorgehoben werden soll, vollkommen steril ab. Vergleichen wir damit die Reaktion bei der weißen Ratte, die in gleicher Weise vorbehandelt wurde, so fällt sofort

als wichtigster Unterschied auf, daß es bei diesem Tier nicht zur zentralen Nekrose und zur Geschwürsbildung kommt. Darin liegt freilich ein erheblicher Unterschied, doch, wie mir scheint, kein prinzipieller. Denn auch hier finden sich alle die oben besprochenen Einzelheiten des mikroskopischen Bildes wie Verquellung des Bindegewebes, Stase, Nekrose von Capillaren und Gefäßen, entzündliches Ödem, Leukocytose usw. Aber wir hatten ja beim Kaninchen gesehen, daß eine Nekrose am gleichen Tier, das sie am Rücken in ausgedehntem Maße zeigte, am Ohr nicht zustande kommen kann, sondern daß die Veränderungen am Kaninchenohr ohne weiteres mit denen am Rücken bei der Ratte zu vergleichen sind. Schon oben ist auf die große Wahrscheinlichkeit hingewiesen worden, daß dieser Unterschied mit der Ausdehnung des Ödems und der Verquellung des Bindegewebes zusammenhängen muß. Denn am Kaninchenrücken, wo die Bindegewebsfasern die gesamte erreichbare Flüssigkeit gierig, schon innerhalb der ersten Stunde nach der Erfolgsinjektion, an sich reißen, so daß bald ein Ödem nur noch in der Peripherie nachzuweisen ist, tritt die Nekrose auf, am Ohr des Kaninchens und Rücken der Ratte, wo sich neben Verquellung das Ödem findet, kommt es nicht zur Nekrose. Daraus geht zunächst hervor, daß Ödem und Verquellung scharf auseinandergehalten werden müssen. Als zweites ist zu erwägen, ob der Unterschied in der Flüssigkeitsavidität des Bindegewebes auf einer verschiedenen Empfindlichkeit des Bindegewebes beruht, oder ob vielleicht die Zirkulationsverhältnisse eine Rolle spielen. Für letzteres könnten die interessanten, bisher wenig beachteten Befunde *Auers* einen Anhaltspunkt geben.

*Auer* sensibilisierte Kaninchen durch mehrfache Pferdeseruminjektionen von 4 ccm, teils intramuskulär, teils intraperitoneal und reinjizierte den Tieren 10 ccm Pferdeserum intraperitoneal nach 15 bis 21 Tagen, zu einer Zeit, zu der die intravenöse Injektion bei 4 von 6 Tieren Schocktod zur Folge hatte. Rieb er innerhalb von 3 Stunden nach der Reinjektion das Ohr der Versuchstiere 15—30 Sekunden lang mit reinem Xylol ein, so kam es an den Einreibungsstellen zu schwerem Ödem, das in 7—10 Tagen zur Nekrose der Ohrspitze führte. *Auer* glaubt, daß es sich hier um eine primäre anaphylaktische Reaktion handelt, daß sich unter besonderen Bedingungen der Organismus mit dem Antigen selbst „injizieren“ kann. Wir müssen annehmen, daß die Haut bei den hochsensibilisierten Versuchstieren *Auers* auf eine Subcutaninjektion mit dem *Arthusschen* Phänomen reagiert hätten, d. h. also, daß in reichlichem Maße zellständiger Antikörper vorhanden gewesen wäre, mit dem das neu injizierte Antigen zusammengetroffen wäre. *Auer* hat aber die Erfolgsinjektion intraperitoneal gegeben und kurz hinterher am Ohr durch Einreiben von Xylol eine Schädigung hervorgerufen, die zunächst in einer — jedem Experimentator bekannten —

höchstgradigen Hyperämie bestand, dann aber eine Schädigung zur Folge hatte, die ganz dem makroskopischen Bilde des *Arthusschen* Phänomens entsprach. Durch die Xylolschädigung wurde also dem an Antikörper reichen Gewebe infolge der Hyperämie plötzlich eine so große Menge Antigen zugeführt, daß es zum lokalen anaphylaktischen Prozeß kam. Es wäre also nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß es durch eine irgendwie hervorgerufene Hyperämie am Ohr des Kaninchens auch bei subcutaner Reinjektion durch Zuführung erhöhter Antigenmengen mit dem strömenden Blut gelänge, eine Nekrose, d. h. das gleiche Phänomen wie am Rücken zu erzeugen. Dieser Frage muß noch experimentell nachgegangen werden. Vorläufig ist sie noch nicht eindeutig zu beantworten. Denn wie aus den später zu besprechenden Versuchen hervorgeht, sind die Empfindlichkeitsunterschiede bei der anaphylaktischen Reaktion bei verschiedenen Tieren erhebliche.

Wir sahen also bei der hochsensibilisierten Ratte eine lokale hyperergische Entzündung auftreten, die in ihren einzelnen Erscheinungen durchaus der beim Kaninchen entspricht, sich nur in ihren Auswirkungen graduell unterscheidet, insofern als es nicht zu so hochgradiger Verquellung der Bindegewebsfasern und nicht zur Nekrose kommt. Dies Ergebnis ist grundsätzlich wichtig. Wie bei der Besprechung der Wahl der Versuchstiere bereits gesagt wurde, finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben, daß Ratten nicht anaphylaktisch werden, denen allerdings die von *Arthus* entgegensteht.

In letzter Zeit gelang es *Longcope* nicht — die Arbeit ist mir nicht im Original zugänglich —, weiße Ratten gegen Pferdeserum zu sensibilisieren. Er konnte aber die Bildung von Präcipitinen nachweisen, die am 3. bis 4. Tage nach der Antigeninjektion bereits nachweisbar waren und bis zum 6. bis 8. Tage anstiegen, um dann rasch abzufallen. In einem von mir angestellten Kontrollversuch — Ratte 2 — konnte ich 8 Tage nach der letzten von mehreren sensibilisierenden Injektionen *in vitro* keine Präcipitine nachweisen. *Longcope* zieht aus seinen Befunden den Schluß, daß Ratten wohl Präcipitine bilden, daß diese aber bei der weißen Ratte nicht mit dem anaphylaktischen Antikörper identisch sind, da ein anaphylaktischer Schock bei verschiedenster Versuchsanordnung nicht zu erzielen war. Aus meinen Versuchsergebnissen ergibt sich nun die Alternative: Entweder ist das bei der Ratte nachgewiesene dem beim Kaninchen grundsätzlich gleichende Hautphänomen keine lokale Anaphylaxie oder die Angabe von *Arthus*, daß die Ratte ebenfalls anaphylaktisch wird, besteht zu Recht. Ich glaube mich auf Grund meiner Versuchsergebnisse dahin entscheiden zu müssen, daß die beobachtete Reaktion in Analogie zu der beim Kaninchen als anaphylaktisch aufzufassen ist.

Die Versuche an Meerschweinchen, Hund und Mensch müssen insofern anders beurteilt werden, als nur eine einmalige sensibilisierende Injektion vorgenommen wurde. Beim Meerschweinchen ist das Auftreten des *Arthusschen* Phänomens nach wiederholten Seruminjektionen sicher gestellt, wenn auch nicht so konstant wie beim Kaninchen. Beim Selbstversuch wurde aus begreiflichen Gründen von mehrfacher Sensibilisierung abgesehen. Aber auch hier sind wenigstens klinisch nach wiederholten Seruminjektionen Erscheinungen beobachtet worden, die dem *Arthusschen* Phänomen nahe- oder gleichkommen. Der Versuch am Hunde hat insofern besonderes Interesse, als bei diesem die allgemeine Anaphylaxie sichergestellt, eine lokale aber nach *Doerr* noch nicht beobachtet ist.

Wiederum müssen wir auf die als besonders wichtig bezeichneten Kriterien beim *Arthusschen* Phänomen zurückgreifen. Da ergibt nun der Meerschweinchenversuch, daß schon nach einmaliger sensibilisierender Injektion im Gefolge der Reinjektion Ödem, Verquellung, Kreislaufstörungen, leukocytaire Reaktion auftreten, und daß sich diese Erscheinungen, je länger die Inkubationszeit dauert, bis zu einem Optimum steigern. Gerade die Faserverquellung des Bindegewebes ist beim Meerschweinchen besonders ausgesprochen. Auch das spricht wieder im Sinne der oben dargelegten Auffassung, daß die Faserverquellung mit der Nekrose in engem Zusammenhang steht, da ja das Meerschweinchen neben dem Kaninchen das einzige Versuchstier ist, bei dem es bei mehrfacher Sensibilisierung zur Nekrose kommt.

Auch bei Hund und Mensch kommt nach einmaliger Sensibilisierung eine hyperergische Entzündung zustande, nur daß sie histologisch insofern abweicht, als die Verquellung der Bindegewebsfasern nur eine geringe ist. Hier ergibt sich eine technische Schwierigkeit insofern, als es sehr schwer ist, die Verquellung der Fasern bei geringem Grad einwandfrei zu beurteilen. Von einer Mikromessung wurde deshalb in den vorliegenden Versuchen abgesehen, weil erst sorgfältige Kontrolluntersuchungen über den Einfluß von Fixierung und Einbettungsverfahren auf das Faservolumen angestellt werden müssen. Bei der Beurteilung der feineren Grade der Verquellung war ich also auf Schätzung und auf den Vergleich mit unter gleichen Versuchsbedingungen angestellten Kontrollen angewiesen. Besonders ausgesprochen war bei Hund und Mensch das entzündliche Ödem, das beim Hund 1, obgleich bei der Erfolgsinjektion das Serum in starker Verdünnung gegeben wurde, schon nach 15 Minuten so intensiv war, daß die Excision, um dieses früheste Stadium festzuhalten, schon so früh nach der Erfolgsinjektion vorgenommen wurde. Tatsächlich ergab dann auch die histologische Untersuchung eine für diese kurze Zeitspanne sehr beträchtliche Entzündung in Gestalt von Ödem und leukocyitärer Reaktion.

Die Kreislaufstörungen, die bei den einzelnen Versuchen bereits hervorgehoben wurden, bedürfen ebenfalls noch einer kurzen Besprechung. Bei ihnen ergibt sich die Schwierigkeit der Beurteilung darin, daß das histologische Bild nur eine Momentaufnahme darstellt, während die Beobachtung am lebenden Organismus dem Film zu vergleichen ist. Deshalb müssen die histologischen Bilder mit Beobachtungen am lebenden Organismus verglichen werden. Da geben nun die Untersuchungen von *Fröhlich* am Mesenterium des sensibilisierten Frosches wertvolle Ergänzungen. Er konnte unter der Einwirkung des Antigens eine fast momentan einsetzende Stase, in der Folge eine Dilatation der Gefäße feststellen. Der Herd der anaphylaktischen Reaktion wurde vollkommen von der Blutbahn isoliert. Die *Fröhlichschen* Beobachtungen konnte ich bei einigen Versuchen am Froschmesenterium in vollem Umfang bestätigen. Auch die Bilder unserer Versuche sprechen ganz im gleichen Sinne. Die Stase war insbesondere beim hochsensibilisierten Tier histologisch nachweisbar, ebenso die Ischämie des zentralen Bezirks. Das von *Arthus* als charakteristisch bezeichnete anaphylaktische Ödem war gleichfalls ein regelmäßiger Befund. Die Entstehung von „Plasmalücken“, wie *Fröhlich* sie am Froschmesenterium sah, läßt sich am histologischen Bilde nicht verfolgen. Ein Befund, der so zu deuten wäre, wurde oben besprochen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß es auch an der Haut bei der lokalen Anaphylaxie zu einer Gefäßsperrre des Reaktionsgebietes kommt.

In diesem Zusammenhang ist es notwendig, sich mit den Anschauungen von *Ricker* und *Regendanz* über den Einfluß des Nervensystems auf die Zirkulationsstörungen auseinanderzusetzen. *Fröhlich* kommt auf Grund seiner Untersuchungen, da er die Verquellung der Nerven am Froschmesenterium beobachten konnte, zu der Anschauung, daß als Ursache für die Auslösung der Reaktion wahrscheinlich spezifische Nervenschädigungen in Betracht kommen. In meinen Versuchen konnte ich in einem Fall an einem kleinen Hautnerven eine Verquellung konstatieren, daraus verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen, ist natürlich unmöglich, da ja bei der Ausdehnung des Ödems auch die Nerven von der Durchtränkung betroffen werden. Auffallend ist allerdings, daß bei meinen Versuchen die Schmerzempfindlichkeit der Versuchstiere — einschließlich des Selbstversuchs — im Bereich der zentralen Ischämie herabgesetzt, bei einzelnen Tieren sogar aufgehoben war.

Die *Rickersche* Stasenlehre läßt sich nur am lebenden Organismus nachprüfen, es scheint mir nur nicht damit vereinbar zu sein, daß man im gleichen Capillargebiet sowohl Capillaren in Stase und ohne solche findet.

Die celluläre Reaktion war in allen Versuchsreihen völlig die gleiche. Die das Gewebe durchsetzenden, in den Gefäßen beobachteten massen-

haften Leukocyten waren stets die gleichen neutrophilen, bzw. beim Meerschweinchen und Kaninchen die den neutrophilen entsprechenden pseudoeosinophil granulierten Blutzellen. Mit diesem Befund ist ein negatives Ergebnis der Versuche gekennzeichnet. Die Untersuchungen *Rößles* hatten zu der Erwartung Veranlassung gegeben, in der Art der cellulären Reaktion einen Indicator für die allergische Entzündung zu finden. Die Vergleiche zwischen normergischem und anaphylaktischem Tier ergaben jedoch mit Bezug auf die Art der Leukocyten keinen Unterschied.

Bei der Beurteilung des Ablaufes des Entzündungsprozesses muß die Reaktion des sessilen Zellapparates herangezogen werden. Die Versuche haben gezeigt, daß die Reparationsvorgänge in ihrem frühen zeitlichen Auftreten ebenso eindrucksvoll sind wie das frühe Einsetzen der Reaktion selbst. Bei der Ratte sahen wir schon nach 21 Stunden sehr zahlreiche mobilisierte Fibroblasten in breiter Schicht in der Umgebung des Entzündungsherdos auftreten, beim Kaninchen war schon nach 8 Tagen ein junges Narbengewebe vorhanden, dessen Fasern bereits die Reaktion kollagenen Bindegewebes gaben. Also schon unmittelbar nach dem Eintritt der Gefäßsperrung in dem Gebiet der anaphylaktischen Reaktion wird das umgebende Bindegewebe aktiv und setzt die durch die Gefäßsperrung begonnene Absperrung des Krankheitsherdos gewissermaßen fort. Der Ablauf des Entzündungsprozesses ist also auch mit Bezug auf die Reparation ein beschleunigter. Auch insofern läßt sich der beschleunigte Ablauf der entzündlichen Reaktion nachweisen, als zu bestimmten Zeiten ausgeschnittene Hautstücke im Meerschweinchen- und Rattenversuch bei zunehmender Überempfindlichkeit — entsprechend der optimalen Inkubationsdauer — nicht nur Intensitätssteigerung, sondern auch zeitliche aufweisen. Die Entzündung tritt früher nach der Erfolgsinjektion auf und erreicht schneller ihr Intensitätsmaximum.

Wir können also die eingangs gestellte erste Frage zusammenfassend in folgender Weise beantworten:

*Die örtliche anaphylaktische Reaktion besteht in einer hyperergischen Entzündung, d. h. einer bei verschiedenen Tieren konstanten, mit Bezug auf das angewandte Antigen spezifischen, in ihren Erscheinungen gleichen, aber dem Grade nach verschiedenen Entzündung, die durch ihren raschen Ablauf gekennzeichnet ist. Im Vordergrund der auftretenden Erscheinungen stehen die Gefäßsperrung des Reaktionsgebietes, das Ödem, die Verquellung der Bindegewebsfasern und die leukocytaire Reaktion. Beim hochsensibilisierten Tier hat die Entzündung häufig hämorrhagischen Charakter. In cellulärer Beziehung ist eine spezifische Reaktion nicht vorhanden.*

Die zweite, eingangs gestellte Frage, nach den zeitlichen und quantitativen Verhältnissen der hyperergischen Entzündung bei Anaphylaxie ist für die einzelnen Versuche am Schluß der betreffenden Reihe beantwortet und bedarf hier nur der vergleichenden Besprechung. Auch hier



sollen der Übersichtlichkeit halber die gleichen Bezeichnungen für die angewandten Verdünnungen beibehalten werden.

Beim hochsensibilisierten Tier — Versuch an Kaninchen und Ratten — ergibt sich ein Unterschied insofern, als das Kaninchen höhere Empfindlichkeit zeigt. Noch bei Verdünnung III ist nach 15 Minuten eine beginnende, in  $1\frac{1}{2}$  Stunde deutlich makroskopisch und mikroskopisch in Erscheinung tretende entzündliche Reaktion nachweisbar, während die Grenze für die Serumkonzentration bei der Ratte bei Verdünnung II liegt. Allerdings war auch bei Verdünnung III noch makroskopisch eine ganz geringe ödematöse Schwellung vorhanden, die sich aber der mikroskopischen Betrachtung entzieht. Bei einmaliger Sensibilisierung ist innerhalb der ersten 10 Minuten keine Veränderung nachweisbar. Unter den Versuchstieren besteht zwischen Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten ein deutlicher Unterschied. Das Meerschweinchen erweist sich gegenüber der Verdünnung III noch deutlich — allerdings erst nach Ablauf einer Stunde — überempfindlich, während die Grenze für das Kaninchen bei Verdünnung II liegt. Bei der Ratte ist mit Verdünnung I nach einer Stunde noch eine deutliche Reaktion zu erzielen.

Störend machte sich hier, wo die cellulären Veränderungen nur ganz geringe sind, geltend, daß oft die makroskopisch sichtbare ödematöse Schwellung im histologischen Bild nicht nachweisbar ist.

Betrachten wir rückschauend die Versuche in ihrer Gesamtheit und ihre Ergebnisse, so stellen sich zwei Lücken heraus, die in der Natur der morphologischen Betrachtung liegen, die aber für das vorliegende Problem von besonderer Bedeutung sind. Sie liegen einmal in der Betrachtung und Beurteilung der nervösen, ferner in der der humoralen Vorgänge. Daß die histologische Untersuchung über die Art der nervösen Vorgänge nichts auszusagen imstande ist, wurde oben dargelegt.

Gerade die Frage der humoralen Vorgänge scheint aber für die lokale Anaphylaxie von größter Bedeutung zu sein. Das konstanteste aller beobachteten Symptome bis zur Anwendung der höchsten Verdünnungen war das Ödem, das makroskopisch bei den letzten Versuchen eben sichtbar, histologisch nicht nachzuweisen war.

In ihrer Gesamtheit ist die anaphylaktische lokale Reaktion im Gegensatz zu den Vorgängen beim normergischen Tier nur durch den Ablauf des Entzündungsprozesses charakterisiert. Der Ablauf ist ein enorm beschleunigter, die Intensität erheblich gesteigert. Die Erwartung, für die hyperergische Entzündung bei Anaphylaxie auch morphologisch spezifische Merkmale zu finden, hat sich nicht erfüllt.

## F. Schluß

Es versteht sich von selbst, daß bei den jetzt abgeschlossenen Versuchsreihen eine ganze Anzahl neuer Probleme auftauchten, denen

weiter nachgegangen werden muß. Unter diesen, die z. T. schon vorher gekennzeichnet sind, ist von großer Bedeutung die Frage der Lokalisation der örtlichen Anaphylaxie überhaupt. Es konnte gezeigt werden, daß die histologische Betrachtung des *Arthusschen* Phänomens beim Kaninchen, verglichen mit den lokalen anaphylaktischen Erscheinungen bei anderen Tierarten, nur graduelle Unterschiede ergibt; in bezug auf ihr Wesen sind die gefundenen Veränderungen zweifellos mit denen beim *Arthusschen* Phänomen wesensgleich. Da ich glaube, hiermit den Nachweis erbracht zu haben, daß bei jeder der untersuchten Tierarten, welche spezifisch sensibilisiert wird, mit demselben Antigen eine stets wesensgleiche lokale entzündliche Reaktion hervorgerufen werden kann, so halte ich eben diese hyperergische Entzündung für den Ausdruck einer lokalen Anaphylaxie. Man wird nur aus der ungewöhnlichen Raschheit, mit der die hyperergische Entzündung einsetzt, schließen dürfen, daß der „lokale Schock“ in Erregungen und Lähmungen der reizbaren Teile des Gefäßsystems besteht. Die physiologischen und anatomischen Unterlagen für die Gefäßsperrung, die Ödembildung sind nicht vollständig geklärt. Die rassenmäßigen Unterschiede in der hyperergischen Entzündung, wie z. B. die Beschränkung des typischen *Arthusschen* Phänomens auf Rücken- und Bauchhaut des Kaninchens sowie des Meerschweinchens (des Menschen?), welche zweifellos mit der Fähigkeit der Verquellung des Bindegewebes zusammenhängt, sprechen vielleicht für die Beteiligung auch anderer Gewebelemente außerhalb des Gefäßapparates an der lokalen Überempfindlichkeit. Daneben spielt für den rassenmäßigen Unterschied auch die Menge des vorhandenen Antikörpers eine Rolle, denn obwohl bei den vergleichenden Versuchen zur Sensibilisierung die gleiche Antigenmenge zur Anwendung kam, war doch der Erfolg bei den einzelnen Tierarten ein graduell verschiedener. Daß zum Auftreten des typischen *Arthusschen* Phänomens daneben nicht nur eine bestimmte Menge verankerten Antikörpers Bedingung ist, sondern auch eine genügende Menge von Antigen notwendig, ergibt sich ebenfalls aus meinen Versuchen mit zahlenmäßiger Sicherheit. Denn während bei den Kaninchen der Versuchsreihe I noch bei 0,6 ccm reinjizierten Antigens eine Nekrose auftrat, war dies bei den ebenso hoch sensibilisierten Tieren der Versuchsreihe VII schon bei der Verdünnung I nicht mehr der Fall.

Es war schon darauf hingewiesen worden, daß die Versuche keine Aufklärung über den Sitz der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper erbrachten. Auch die Präzipitinreaktion führt hier nicht weiter. Wir haben auf das sorgfältigste auf das Auftreten von Präzipitaten in den histologischen Präparaten geachtet, da *Loewit* die Möglichkeit anerkennt, daß es auch in vivo ähnlich wie in vitro zu einer anfänglichen Niederschlagsbildung kommen könne. Wir haben nichts gefunden, was

in diesem Sinne spräche. Die Untersuchungen von *Michaelis* und *Oppenheimer* sprechen ja auch entschieden dagegen, daß sich der Vorgang der Präcipitation in vivo ebenso abspielt wie in vitro. An Stelle dieser in vitro auftretenden Niederschlagsbildung kommt es in vivo, wie *Loewit* sagt, eben zur Ausbildung von Erscheinungen der akuten oder chronischen Anaphylaxie. Die hiermit in Zusammenhang stehende Frage der Identität von Präcipitin und anaphylaktischem Antikörper aufzurollen, überschreitet den Rahmen der vorliegenden Arbeit.

Daß das *Arthussche* Phänomen oder besser die lokale hyperergische Entzündung bei Anaphylaxie nicht nur eine spezielle Reaktionsart der Haut des Kaninchens oder in Ausnahmefällen des Meerschweinchens ist, sondern daß ihre Verbreitung eine sehr viel allgemeinere ist, als bisher angenommen wurde, nur daß sie bei den bisher angewandten Versuchsanordnungen nicht so hohe Grade erreicht wie bei den genannten Tieren, scheint mir aus den angeführten Versuchsreihen mit Sicherheit hervorzugehen.

Wenn auch die bei den verschiedenen Tierarten auftretende Lokalreaktion keine spezifischen morphologischen Merkmale aufweist, so kann doch auf Grund der hier mitgeteilten Versuche behauptet werden, daß wir in der hyperergischen Entzündung überhaupt den feinsten Gradmesser für etwa vorhandene allgemeine und lokale Überempfindlichkeit besitzen.

### G. Literaturverzeichnis.

- Arthus, M.*, Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **55**, 817. 1903. — *Arthus, M.*, De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson, Paris 1921. — *Arthus, M.*, und *Breton*, Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **55**, 1479. 1903. — *Auer, J.*, Local autoinoculation of the sensitized organism with foreign protein as a cause of abnormal reactions. Journ. of exp. med. **32**, 427. 1920. — *Beneke*, Über Muskelveränderungen bei Intoxikationen und Infektionen. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. **16**. 1913. — *Biedl* und *Kraus*, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. I. Ergänzungsbd. Jena 1911. — *Bouché, C.*, und *A. Hustin*, Le choc sérique léger de l'homme. Presse méd. **29**. 1921. — *Coca*, zit. nach *Doerr*. — *Doerr, R.*, in: *Kraus-Levaditi*, Handbuch der Technik der Immunitätsforschung. Jena 1909. — *Doerr, R.*, Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Ergebn. d. Hyg., Bakteriöl., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **1**, 257. 1914. — *Doerr, R.*, Die Anaphylaxieforschung im Zeitraum von 1914 bis 1921. Ebenda **5**. 1922. — *Doerr, R.*, und *Raubitschek*, Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. Berlin. klin. Wochenschr. **33**. 1908. — *Dold, H.*, und *A. Rados*, Über entzündungserregende Stoffe im art- und körpereigenen Serum und Gewebssaft. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**. 1913. — *Frey*, zit. nach *Galli-Valerio*. — *Friedberger* und *Mita*, Über Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **10**. 1911. — *Fröhlich, A.*, Über lokale gewebliche Anaphylaxie. Inaug.-Diss. Jena 1914. — *Galli-Valerio, B.*, Peut-on utiliser Mus rattus et Mus decumanus pour le diagnostic des taches de sang par le procédé

d'anaphylaxie? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **5**, 659. 1910. — *Hartwich, A.*, Über histologische Befunde bei subcutanen medikamentösen Injektionen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, H. 1/2. 1922. — *Hegler, C.*, Hautnekrose nach wiederholter Injektion von Diphtherieserum. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15. — *Kraus, R.*, zit. nach *Doerr*. — *Kraus und Doerr*, Über Bakterienanaphylaxie. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 28. — *Kraus und Stenitzer*, Über anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus- und Paratyphusbacillen. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — *Lewis*, The induced susceptibility of the guinea-pig to the toxic action of the bloodserum of the horse. Journ. of exp. med. **10**. 1908. — *Loewit, M.*, Infektion und Immunität. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien 1921. — *Longcope, W. T.*, Insusceptibility to sensitization and anaphylactic shock. Journ. of exp. med. **36**. 1922; ref. Zentralbl. f. inn. Med. **27**. 1923. — *Lucas und Gay*, Localised anaphylactic intoxication in children following repeated injections of antitoxin. Journ. of med. research 1909, Nr. 20. — *Makai, E.*, Über Anaphylaxieerscheinungen nach Seruminjektionen artfremden Serums. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — *Maximow, A.*, Über entzündliche Bindegewebsneubildung an der weißen Ratte und die dabei auftretenden Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**. 1904. — *Metelnikow, S.*, Anaphylaxie et chimiotaxie. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. — *Metelnikow, S.*, L'anaphylaxie et l'immunité. Ann. de l'inst. Pasteur **36**. 1922. — *Michaelis, L.*, und *C. Oppenheimer*, Über Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1902. Suppl. — *Moro, E.*, Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Ergebn. d. allg. Pathol. v. Lubarsch-Ostertag **14**. 1910. — *Müller, E. F.*, Ein Beitrag zur histologischen Veränderung der Haut nach intracutanen Einspritzungen unspezifischer Eiweißstoffe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 237. 1921. — *Müller, E. F.*, Die Haut als immunisierendes Organ. Münch. med. Wochenschrift **29**. 1921. — *Nicollé, M.*, Contribution à l'étude du „phénomène d'Arthus“. Ann. de l'inst. Pasteur **21**. 1907. — *Novy und de Kruif*, zit. nach *Doerr*. — *Pfeiffer, H.*, Über die nekrotisierende Wirkung normaler Seren. Wien. klin. Wochenschr. 1905 u. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **51**. 1905. — *v. Pirquet und Schick*, Die Serumkrankheit. Wien 1905. — *Ricker und Regendanz*, Beitrag zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **231**. 1921. — *Röfle, R.*, Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. **17**. 1914. — *Thomsen, O.*, Studien über die Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **26**. 1917. — *Trommsdorff, R.*, Zur biologischen Eiweißdifferenzierung. 3. Tagung d. Ver. f. Mikrobiol. Wien 1909. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **44**, Beiheft. — *Uhlenhuth*, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **26**. 1897. — *Uhlenhuth und Weidanz*, zit. nach *Galli-Valerio*. — *Zinsser*, zit. nach *Doerr*.