

# Hyperkeratose bei experimenteller lokaler Anaphylaxie.

Von

**O. Reuterwall,**

Patholog am Radiumhemmet, Stockholm.

Mit 6 Abbildungen im Text.

*(Eingegangen am 6. März 1931.)*

Von der Annahme ausgehend, daß eine allergische Zellumstimmung der Krebsentstehung zugrunde liegen könnte, habe ich versucht, bei verschiedenen Versuchstieren eine langandauernde örtliche Anaphylaxie zu unterhalten. Als günstiger Ort hierfür bewährte sich das Kaninchenohr. Allmählich hat sich bei mehreren Kaninchen eine örtliche Hyperkeratose entwickelt. Die Hyperkeratose ist, wenn einmal ordentlich ausgebildet, langsam fortschreitender Natur. Nur in einem Falle ist eine schon ziemlich weit gediehene Hautschuppung beträchtlich rückgängig geworden. Die Frage, ob auf diesem Wege Krebs entstehen kann, dürfte voraussichtlich erst nach längerer Zeit beantwortet werden können.

Anfänglich wurden die Kaninchenohren nach Rasieren einfach mit einer Hühnereiweiß-Olivenölmischung bepinselt. Nach vergeblicher, viermonatlicher Behandlung erhielten sodann die Tiere eine Hühnereiweißeinspritzung unter die Bauchhaut; das Olivenöl wurde weggelassen und um das Eindringen des lokal an den Ohren beigebrachten Antigens zu erleichtern, wurde die oberflächlichste Lage der Epidermis öfters abgeschabt. Da die Tiere begehrlieh das Eiweiß ableckten, wurde überdies noch ein schützender Kollodiumverband angelegt. Bei einigen Tieren ergaben sich ziemlich starke Reaktionen und ein paar mal Geschwüre, die jedoch nach einiger Zeit heilten. Auch diese Versuchsmethodik wurde nach einigen Monaten verlassen.

In der Fortsetzung wurde zu wiederholten Einspritzungen unter die Epidermis übergegangen. Alle Kaninchen mit ausgesprochen beträchtlicher Hyperkeratose, über welche im folgenden berichtet wird, gehören Versuchsreihen an, die gar keine oder nur ein paar anfängliche örtliche Bepinselungen erhalten haben, wo sonst nur Einspritzungen von Hühnereiweiß, Pferde- oder Ziegenserum unter die Epidermis verwendet worden sind.

Seitdem *Arthus* als erster im Jahre 1903 die Erscheinungen beschrieb, welche nach Einspritzungen unter die Haut bei vorher sensibilisierten Tieren auftreten, sind die örtlichen anaphylaktischen Reaktionen der Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Die Kaninchen gelten als die geeignetsten Versuchstiere für die Prüfung des sogenannten *Arthus*-schen Phänomens. Auch bei Ziegen, Pferden und Meerschweinchen sind jedoch erhebliche örtliche Reaktionen auslösbar. An Hunden und Ratten hat *W. Gerlach*, im Gegensatz zu anderen, positive Ergebnisse erzielt. Auch beim Menschen sind zum Teil sogar starke Reaktionen beobachtet worden.

Wenn beim sensibilisierten Kaninchen die Wiedereinspritzung in die Bauchhaut erfolgt, tritt starke entzündliche Reaktion mit Hyperämie und Ödem ein und oftmals entwickelt sich eine zentrale Nekrose. Schon nach 5 Stunden sah *Opie* die Veränderungen einsetzen. Nach 24 Stunden hatte das geschwollene Gebiet einen Durchmesser von oft 5 cm und das nekrotische Zentrum war dunkel purpurfarben. An den Ohren des Kaninchens tritt Nekrose ziemlich selten ein, das Ödem kann aber sehr stark ausgesprochen und die Rötung stark sein. Meiner Erfahrung nach reagieren die Kaninchen in langandauernden Versuchsreihen mit mäßigen Antigengaben individuell sehr verschieden. Rötung und Ödem gehen einander gar nicht parallel. Bei starker Rötung kann das Ödem sehr gering sein, umgekehrt kann das ganze Ohr, wenn es etwa zentimeterdick ist, fast blaß sein und nur die stark gefüllten Venen treten hervor. Bisweilen ist die Farbe der Rötung mehr rosarot, in anderen Fällen düster purpurrot. Verschiedenheiten des lokalen und allgemeinen Sensibilisierungszustandes, Menge und Beibringungsort des Antigens, Verlegung der Lymphgefäße durch Thrombosen und noch andere Umstände sind als Erklärungsgründe in Betracht zu ziehen.

Die histologischen Veränderungen nach derartigen Einspritzungen bei sensibilisierten Tieren sind von *Arthus* und *Breton*, *Rössle*, *Opie*, *Gerlach* u. a. beschrieben worden. Die entzündliche mesenchymale Reaktion hat die Aufmerksamkeit auf sich gezogen, während die Epidermis und deren Veränderungen nur wenig Berücksichtigung gefunden haben. *Arthus* und *Breton* fanden 24 Stunden nach der örtlichen Erfolgseinspritzung die Epidermis nur wenig verändert, nur wenige Zellen des Stratum Malpighi hatten an Volumen zugenommen. In den nächsten Tagen trat eine Trennung der Hornschicht von dem Stratum lucidum durch ein dazwischengelagertes leukocytenreiches Exsudat ein und in den angeschwollenen Zellen der Keimschicht waren Vakuolen zu finden. Eine erhebliche Beeinflussung der Epidermis war somit festzustellen, wozu jedoch bemerkt werden muß, daß die eingespritzte Menge Pferdeserum nicht weniger als 5 cm<sup>3</sup> betrug und daß Nekrose an der Einspritzungsstelle erfolgte. *Rössle* schrieb (1914): „Mit dem spezifischen Ödem und der starken Hyperämie sind wohl schließlich die nicht selten

über den reinjizierten Stellen gesehenen atypischen Epithelwucherungen der Epidermis in Zusammenhang zu bringen.“

In Anbetracht dessen, daß im Teer so viele verschiedene chemische Radikale vorhanden sind, die nach Bindung mit dem Körpereiweiß wohl als chemospezifische Antigene funktionieren können, bin ich in mehreren Versuchsreihen darauf eingegangen, nicht nur Hühnereiweiß, sondern außerdem noch Pferde- und Ziegenserum zu verwenden. *Opie* fand in seinen Versuchen über „Desensitization to local action of antigen“, daß, wenn ein so verhältnismäßig reines Protein wie krystallisiertes Eieralbumin als Antigen verwendet wird, eine massive Dosis vollständiges Verschwinden des Präcipitins und vollständige Desensibilisierung des Gewebes veranlaßt, während diese bei der Verwendung von so komplizierten Antigengemischen wie Pferdeserum oder Hühnereiweiß, nicht erreicht wurden. Die geglückte, langandauernde Unterhaltung der lokalen anaphylaktischen Reaktion scheint meiner bisherigen Erfahrung nach die Vorbedingung der eintretenden stärkeren Hyperkeratose zu sein. Nach *R. Doerr* ist es eine Erfahrungstatsache, daß sich die Spezifität eines Antikörpers infolge wiederholter Antigenreize verbreitert. Wenn eine Sensibilisierung gegen mehrere Antigene durchgeführt wird, so bilden sich in der Regel ebensoviele voneinander unabhängige Antikörper. Da jedoch jeder Antikörper außer mit seinem homologen Antigen auch noch mit einer bestimmten Schar von biologisch verwandten und nichtverwandten Eiweißkörpern zu reagieren vermag, kann auf diese Weise ein anscheinend aspezifischer Zustand vorgetäuscht werden. Gerade beim Kaninchen will *Fabry* durch multiple Präparierung einen völligen Spezifitätsverlust erzielt haben, seine diesbezügliche Aussage ist aber von anderen Forschern nicht bestätigt worden. Bei mehrfach sensibilisierten Meerschweinchen fand immerhin *Rösli* einen Grad von Aspezifität, den man durch die einzelnen Präparierungsantigene nicht erhält. Wie sich die Verhältnisse bei lange unterhaltener lokaler Anaphylaxie gestalten, ist vorläufig unbekannt. In meinen Versuchen habe ich weder Präcipitinreaktionen noch passiv anaphylaktische Prüfungen ausgeführt, sondern nur rein empirisch das Ödem und die Rötung bei beträchtlicher, aber nicht übermäßiger Stärke zu erhalten versucht. Anlässlich einiger Todesfälle, die anscheinend infolge verlängerten anaphylaktischen Shocks eintraten, bin ich lange Zeit hindurch in der Dosierung des Antigens vielleicht etwas zu vorsichtig gewesen. Indessen habe ich ein paarmal auch kachektische Zustände gesehen, wie sie von der chronischen Anaphylaxie her bekannt sind, welche Tatsache auch ihrerseits eine Mäßigung der Gaben veranlaßt.

Als Versuchstiere sind Kaninchen, Mäuse, Meerschweinchen und Hühner verwendet worden. Bei den Mäusen ist in keinem Falle das *Arthussche* Phänomen beobachtet worden, trotzdem in einer der Versuchsreihen 35 Einspritzungen von Pferde- und Ziegenserum unter die

Haut in  $4\frac{1}{2}$  Monaten gegeben wurden. Mäuse reagieren bekanntlich auf Serumproteine nur sehr schwach anaphylaktisch. Vorläufig ist bei den Mäusen auch kein spontanes Gewächs entstanden. Bei den Hühnern und Meerschweinchen sind die Einspritzungen noch nicht so lange Zeit durchgeführt worden, daß sich verwertbare Ergebnisse gezeigt hätten. 47 Kaninchen sind von 3 bis zu 23 Monaten in Behandlung gewesen. 30 von ihnen leben noch. Eines gehört einer älteren Versuchsreihe an, wo lange Zeit das Antigen percutan gegeben wurde; dieses Tier zeigt bis auf weiteres keine Hyperkeratose. Über die noch lebenden 29 Kaninchen, die 5 späteren Versuchsreihen angehören, werde ich kurze Versuchsniederschriften mitteilen.

Das Hühnereiweißantigen rührt von unbefruchteten, einige tagelang bebrüteten Eiern her, welche bei der Gewebezüchtung nach der *Carrel'schen* Methode als unbrauchbar übrig geblieben waren. Die Pferde- und Ziegenserum sind keimfrei entnommen und im Eisschrank aufbewahrt worden. Alle Antigene sind ohne jeden Zusatz von Carbol oder dergleichen verwendet worden. Wo nicht anders angegeben, sind das Hühnereiweiß und die Sera unverdünnt gebraucht worden. Die eingespritzte Menge betrug jedesmal etwa 0,1—0,5 ccm. Die drei erwähnten, an und für sich schon komplexen Antigene sind nicht gemischt, sondern unregelmäßig abwechselnd angewandt worden, z. B. wurde Hühnereiweiß oder Pferdeserum bisweilen durch Monate allein gegeben.

Die Einspritzungen wurden in den Versuchsreihen IV—VII an der Außenseite eines und desselben Ohres innerhalb eines kleinen, etwa fingerbreit vom Ohrande entfernt gelegenen Gebietes gemacht und immer wieder in diesem Bereich eingebracht. Um Infektionen vorzubeugen, wurde in denselben Reihen die Hautoberfläche örtlich mit Spiritus abgewaschen. Bei den Einspritzungen ist tunlichst zu vermeiden, in ein Gefäß zu geraten, denn in einem solchen Fall kann man einen tödlichen akuten anaphylaktischen Shock auslösen, wie dies bei einem der Kaninchen von mir beobachtet wurde. Die eingespritzte Flüssigkeit habe ich unter der Epidermis abzulagern versucht, jedoch nur in dünner Schicht, weil sonst die schon von *Arthus* erwähnte „transformation casécuse“ eintritt. Für Wochen bleibt die gelbweiße, käseähnliche Masse liegen, ehe sie langsam aufgesaugt wird. In derartigen Fällen habe ich es mehrmals erlebt, daß die Unterhaltung der anaphylaktischen Reaktion auf Schwierigkeiten stieß.

Zur Vermeidung dieses Übelstandes habe ich beulenartige Ansammlungen der Einspritzungsflüssigkeit späterhin durch Druck und sanftes Kneten zum Verschwinden gebracht. Vor der allerersten Einspritzung wurden die Haare lokal abrasiert. Wenn sich eine kräftige Reaktion entwickelt hat, braucht man nicht mehr rasieren, denn die Hautfläche bleibt mehr oder weniger kahl.

In der Versuchsreihe IX wurden die Einspritzungen an der Innenseite des Ohres etwa zweifingerbreit von der Basis vorgenommen. In dieser Versuchsreihe wurde die Haut weder rasiert, noch mit Spiritus gewaschen. Das verwendete Pferde- oder Ziegenserum wurde auf 1 : 10 verdünnt und die eingespritzte Menge betrug 0,5 oder 1,0 ccm.

#### Versuchsniederschriften.

*Reihe IV.* Von den zwei überlebenden Kaninchen hat jedes in der Zeit vom 9. 1. 30—20. 2. 31 79 Einspritzungen bekommen. Das Ohr ist bei beiden Tieren

verdickt, sklerosiert und das Einspritzen der Antigene mit Schwierigkeiten verbunden, fast keine Hyperkeratose.

*Reihe V.* Von den acht überlebenden Kaninchen erhielt jedes in der Zeit vom 10. 3. 30—20. 2. 31 durchschnittlich etwas mehr als 70 Einspritzungen. Vor den Einspritzungen wurde das Ohr am 10. 2. und 14. 2. 30 mit Hühnereiweiß bepinselt. Vier von den Kaninchen zeigen jetzt eine geringe Schuppung, eines eine mäßige und drei eine beträchtliche Hyperkeratose am behandelten Ohr (s. Abb. 1 und 2). Bei zweien von den zuletzt erwähnten Tieren mit Hyperkeratose ist eine flach papillomatöse Unebenheit der Oberfläche in den letzten Wochen aufgetreten. Bei einem Kaninchen war die Hyperkeratose früher erheblich stärker ausgeprägt und ist jetzt nur gering.

*Reihe VI.* Von den sieben überlebenden Kaninchen erhielt jedes in der Zeit vom 28. 3. 30—20. 2. 31 gegen 70 Einspritzungen. Zwei Tiere zeigen jetzt eine mäßige und drei eine geringe lokale Schuppung.

*Reihe VII.* Sieben überlebende Tiere; mit unregelmäßigen, zum Teil monatelangen Zwischenräumen in der Zeit vom 20. 3. 30—19. 2. 31 etwa 40 Einspritzungen. Eines zeigt eine mäßige und zwei eine leichte Schuppung.

*Reihe IX.* Fünf Kaninchen. In der Zeit vom 25. 11. 30—20. 2. 31 je 18 Einspritzungen. Während bei einem Tiere nur leichtes Ödem und geringe Rötung vorhanden ist, findet sich bei 3 Kaninchen eine leichte Schuppung. Bei dem 5. Tiere besteht eine schon beträchtliche Hyperkeratose.

Schon vor dem 10. Tage sah ich bei den zweimal wöchentlich wiederholten Einspritzungen die lokale anaphylaktische Reaktion eintreten. Sowohl die Inkubationszeit wie der Grad der Reaktionen bot indessen bei der verwendeten Methodik große individuelle Schwankungen dar. Erst nach etwa 11 Monaten war in der Versuchsreihe V die Hyperkeratose so weit entwickelt, daß sie als beträchtlich bezeichnet werden konnte. In der Reihe IX bildete sich aber erstaunlicherweise bei einem Tiere schon in drei Monaten eine erhebliche Hautschuppung aus. Die Versuchsreihen V und IX haben überhaupt durchschnittlich günstigere Resultate ergeben, als die Reihen IV, VI und VII. Vielleicht hängt es von der Rasse ab, da die erstgenannten Reihen aus großen weißen, die letzterwähnten aus bunten Kaninchen bestehen. Es kommt jedoch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit in Betracht, die Eltern der Reihe V standen zur Zeit der Konzeption, der Trächtigkeit und der Lactation unter Antigenzufuhr und bei der Reihe IX war dies sowohl bei den Eltern wie bei den Großeltern der Fall. Zu der Reihe IX ist außerdem noch zu bemerken, daß die Antigengaben niedriger gewesen sind, ein Umstand, der vielleicht auch Bedeutung hat, da wir wissen, daß die Präparierung von Meerschweinchen besser mit kleineren als mit massiven Gaben gelingt.

Im allgemeinen trat die Hyperkeratose lokal im Gebiet der Einspritzungen auf oder war da entschieden am stärksten. Ausnahmen kamen jedoch vor. In demjenigen Falle, welcher auf Abb. 2 wiedergegeben ist, trat die Hyperkeratose im Randteile des Reaktionsgebietes auf, wo nie eine Einspritzung gemacht worden war. In diesem Falle war die Reaktion besonders stark gewesen, bei Erniedrigung oder Weglassen

einiger Antigengaben rückte jedoch später die Hyperkeratose gegen das Einspritzungsgebiet vor. Bei dem soeben erwähnten Kaninchen der

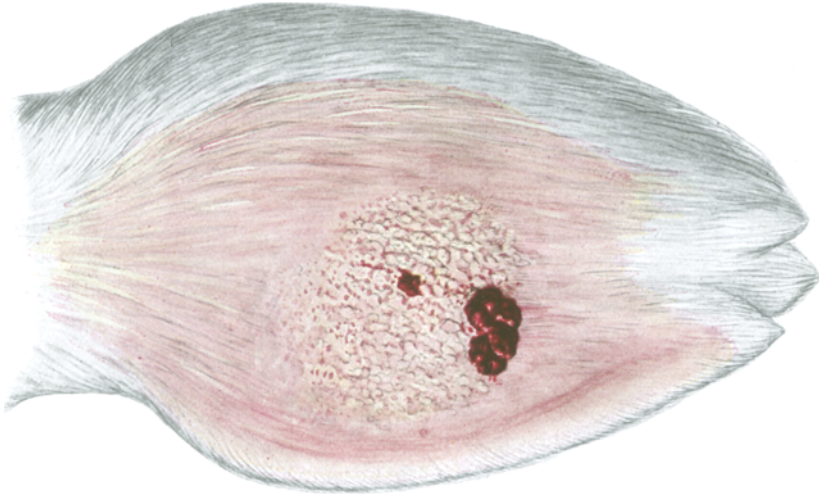


Abb. 1. Hyperkeratose am Einspritzungsgebiet. Serie V. Zwei percutane Antigenapplikationen 10. 2. und 14. 2. 30 und gegen 70 subepidermale Injektionen in der Zeit vom 10. 3. 30 bis 28. 1. 31. Die größere Blutkruste rührt von einer Probeexcision am 23. 1. 31 her, die kleinere ist Folge des Kratzens. Von *G. Wennman* gezeichnet.

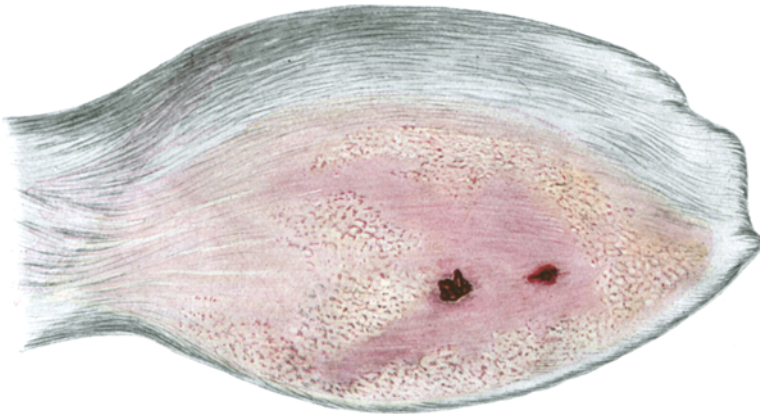


Abb. 2. „Atrophische“ Haut im Einspritzungsgebiet und randständige Hyperkeratose. Serie V. Zwei percutane Antigenapplikationen (10. 2. 30 und 14. 2. 30) und danach 68 subepidermale Injektionen in der Zeit vom 10. 3. 30 bis 3. 2. 31. Zwei Krusten nach Kratzen. Von *G. Wennman* gezeichnet.

Reihe IX mit frühzeitiger Hyperkeratose war die Veränderung bemerkenswerterweise an der Außenseite des Ohres von gleicher Stärke wie an der gespritzten Innenseite. In den mikroskopischen Schnitten aus den

Ohren von gestorbenen Kaninchen fiel es mir auf, daß sowohl entzündliche Zellinfiltrate wie Dickenzunahme der Epidermis auch an der nicht-gespritzten Seite des Ohres zu finden war. Sogar am anderen nicht-gespritzten Ohr sieht man bisweilen schwache Reaktionen und eine leichte Schuppung, deren Erklärung schwierig fällt, die aber vielleicht durch Übertragung des Antigens beim Kratzen, durch Ausbreitung des spezifischen Ödems über die Basis der Ohren oder als Folge einer allgemeinen Antigenreaktion entstanden sind.

Bei Versuchen dieser Art wird man mit mehreren Fehlerquellen zu tun haben, die einer Besprechung unterzogen werden müssen.

Erstens kann es bedenklich erscheinen, daß die Ohren mit Spiritus abgewaschen wurden, da *Carl Krebs* nach Alkoholfuhr bei Mäusen Carcinome beobachtet hat. In der Reihe IX, wo in kurzer Zeit bei einem Kaninchen eine beträchtliche und bei drei anderen eine leichte Hyperkeratose entstand, ist aber kein Spiritus verwendet worden. Auch in einer anderen neuangefangenen spiritusfreien Reihe ist bei fast allen Tieren eine leichte Schuppung schon zur Beobachtung gekommen.

Zweitens kommen mechanische Reize in Betracht. Es wurde schon oben auseinandergesetzt, daß Hyperkeratose auch außerhalb des Einspritzungsgebietes auftritt. In den Versuchsreihen IV—VII wurde für die Einspritzungen leider ein Gebiet an der Außenseite des Ohres gewählt, wo die Tiere das offenbar juckende Ohr ohne Schwierigkeiten kratzen können. In der Versuchsreihe IX sind indessen die Einspritzungen an der Innenseite des Ohres verabreicht worden, hier ist aber die Hyperkeratose an beiden Seiten des Ohres aufgetreten. Die ursächliche Bedeutung des Kratzens läßt sich vorläufig nicht sicher einschätzen. Auch über den fraglichen Einfluß des durch die Einspritzungen erhöhten Gewebsturgors läßt sich nichts sicheres aussagen, da ich entsprechende Vergleiche vermisste.

Am allerschwierigsten ist immerhin die Bedeutung eingetretener infektiöser Komplikationen zu beurteilen. Bei den wiederholten Einspritzungen ist es wohl kaum zu vermeiden, daß bisweilen Spaltpilze mit eingebracht werden. Auch dürften einige Kaninchen an Sepsis gestorben sein, zwar ohne pyämische Erscheinungen aber mit vergrößerter Milz.

Gegen den Einwand, daß die Hyperkeratose von irgendeiner der erwähnten Fehlerquellen verursacht wäre, kann ich nur anführen, daß die Stärke der lokalen Reaktion, welche eine gewisse Antigenmenge auslöst, sich nach einiger Übung ziemlich gut vorausbestimmen läßt und daß die Schuppung in gesetzmäßiger Weise die Folge der reaktiven Erscheinungen zu sein scheint. Dieses wäre aber nicht zu erwarten, falls die lokalen Reaktionen und die Hyperkeratose von den erwähnten Fehlerquellen herrühren würden.

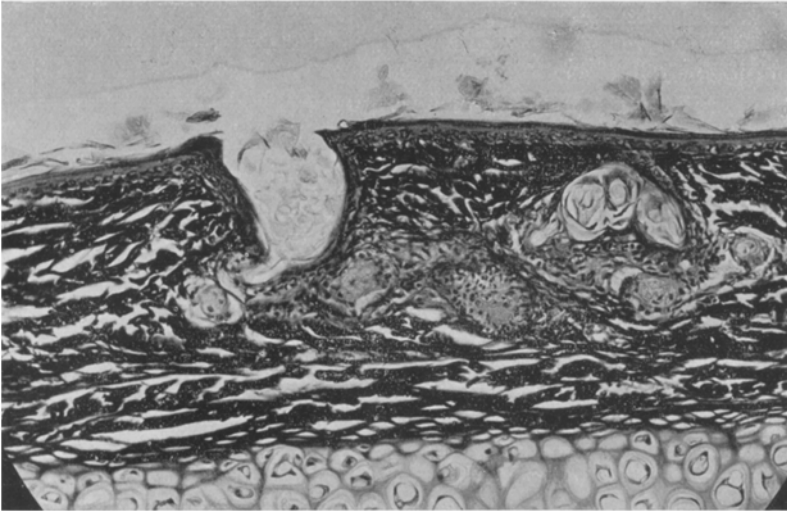


Abb. 3. Haut aus einem Gebiet, welches demjenigen der Einspritzungen entspricht, aber von dem nichtbehandelten Vergleichsohr eines Kaninchens herrührt, welches nach  $3\frac{1}{2}$  monatelanger Behandlung unter Erscheinungen einer Parese der hinteren Gliedmassen starb. Vielleicht ist die Epidermis ein wenig von der Antigenbehandlung beeinflusst worden (s. im Texte), wenngleich makroskopisch nichts zu sehen war. Gehört der Reihe VI an. Für den Vergleich mit den nachfolgenden Präparaten ist eine Stelle gewählt worden, wo außergewöhnlich viel Horn in den Haarbälgen retiniert liegt.

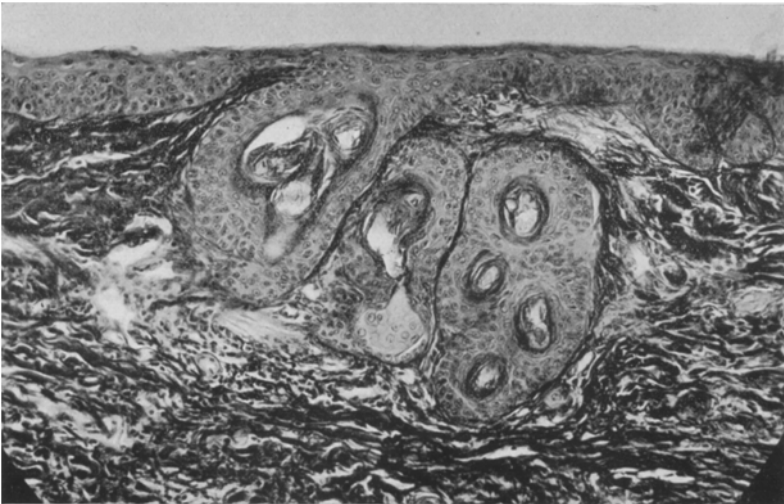


Abb. 4. Haut aus einem Einspritzungsgebiet, bei derselben Vergrößerung aufgenommen wie Abb. 3. Reihe V. Das Kaninchen nach zwei percutanen Applikationen und 56 Einspritzungen am 6.12.30 anlässlich schlechten Allgemeinbefindens und einer Keratitis getötet und sezziert. Die Ohren waren vielfach gekratzt. Mäßige Verdickung des Ohres im Einspritzungsgebiet, ein wenig Hyperämie und Ödem, aber keine Schuppung. Die Epidermis hat an Dicke zugenommen und auch an den Haarscheiden ist dasselbe zu sehen.



Indessen erheischen die erwähnten Umstände noch aus einem anderen Gesichtspunkte Berücksichtigung. Es ist nämlich anzunehmen, daß sie den Ablauf der lokalen anaphylaktischen Reaktion zu beeinflussen imstande sind.

Der eingeschlagene Weg eröffnet neue Möglichkeiten zu experimenteller Erforschung der Entstehungsbedingungen der Hyperkeratosen. Die leichte Schuppung, die in den Versuchen schon frühzeitig nach einer

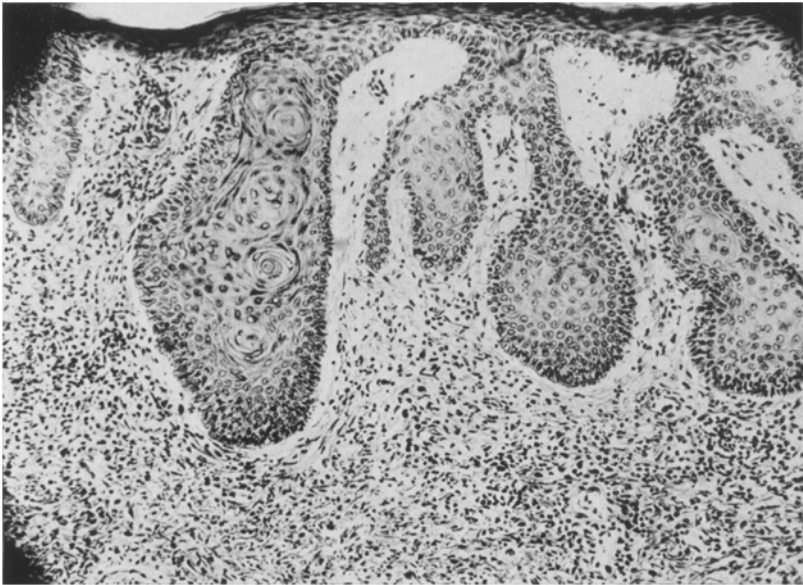


Abb. 5. Das Kaninchen hat 21 Einspritzungen vom 9. 1. 30 bis 1. 3. 30 bekommen. Am 2. 3. 30 tot aufgefunden. Tief herunterreichende, mäßig atypische Epithelkolben, die wohl etwa den Befunden *Rössles* (s. im Texte) entsprechen dürften. Zu bemerken ist immerhin in diesem Falle, daß tiefer im subcutanen Gewebe eine hanfkorngroße Nekrose gelegen ist, histologisch denjenigen entsprechend, die vom *Arthusschen* Phänomen her bekannt sind.

starken Rötung zu beobachten ist, erinnert an diejenige nach dem Scharlachausschlag. Die vorgeschritteneren Veränderungen haben, wie dies Professor *Gösta Forssell* und Chefarzt *E. Berven* bei Beurteilung der Kaninchenohren hervorhoben, große Ähnlichkeit mit jenen nach Strahlenbehandlung.

Über die mikroskopischen Befunde geben die beigegeführten Mikrophotos Auskunft. Die Epidermis hat erheblich an Dicke zugenommen, die Zellen sind mäßig geschwollen (Abb. 3, 4 und 5). In den vorgeschrittenen Fällen findet man in den Haarbälgen umfangreiche Ansammlungen geschichteter Hornlamellen, welche beim Schneiden oberflächlich abschilfern und in den Schnitten fehlen. (Abb. 6). In keinem Schnitte habe ich

bisher krebsverdächtige Stellen gefunden. Nur die gelegentlich unebene, flachpapillomatöse Hautoberfläche, die meistens fortschreitende Natur der Veränderungen und die gar nicht wenigen Mitosen in den Epidermiszellen deuten die Möglichkeit an, daß Carcinome entstehen könnten.



Abb. 6. Probeausschnitt aus dem Ohre des Kaninchens der Abb. 1. In den Haarbälgen überall viel retiniertes Horn; im Zentrum der Hornmassen oft ein Haar oder dessen Rest.

Ob die entstandenen Hyperkeratosen von einer allergischen Zellumstimmung herzuleiten sind, oder ob sie die Folge der Hyperämie im Sinne *L. Kreybergs* oder der Lymphstauung sind, möchte ich dahingestellt sein lassen. Indessen liegt die Möglichkeit vor, daß nicht nur die experimentell erzeugten parasitären bösartigen Geschwülste und der Teerkrebs, sondern auch die Carcinome nach Ultraviolett-Röntgen- und Radiumbestrahlung auf allergische Zellumstimmungen beruhen könnten.

Zur Zeit meiner Versuche ist eine Arbeit erschienen, in der die bösartigen Geschwülste zur Allergie in Beziehung gebracht werden. Posthum

ist nämlich im Jahre 1930 ein Manuskript von der Hand *v. Pirquet* veröffentlicht worden: „Allergie des Lebensalters. Die bösartigen Geschwülste“. Auf der Grundlage eingehender Bearbeitung von Medizinalstatistiken gibt *v. Pirquet* seiner Meinung Ausdruck, daß fast jede wohlbestimmte Todesursache ihre charakteristische Alterskurve hat, die von den Allergieverhältnissen abhängig ist. Bei den bösartigen Geschwülsten gibt es nach ihm sogar bestimmte Alterskurven je nach der Gewächslokalisation. *v. Pirquet* dürfte damit meines Erachtens einen etwas schwer zugänglichen aber tiefen Gedanken ausgesprochen haben.

Falls Beziehungen der Krebsentstehung zur Allergie sich feststellen ließen, könnte das Agens in den einzelnen Fällen vielleicht mit Hilfe der Präcipitinreaktion, des passiv anaphylaktischen Versuches oder einer Hautreaktion nachgewiesen werden. Therapeutisch könnte man danach nicht nur gegen die Krebszellen, sondern auch gegen das Agens ankämpfen und seine möglichste Ausschaltung, die Desensibilisierung, die Konkurrenz der Antigene und die Absättigung des spezifisch wirksamen Antigens durch passive Immunisierung auszunutzen versuchen.

Ich möchte den Wunsch aussprechen, daß meine Versuche zur Nachprüfung und Weiterführung aufgenommen werden.

---