

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg  
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. B. Schmidt*].)

## Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen.

Von

**Dr. Kurt Apitz,**  
früherer Assistent am Institut.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 9. November 1932.*)

### Inhaltsübersicht.

Einführung.

Material und Methoden.

Befunde.

I. Shockwirkungen bei akutem Shocktod.

II. Shockwirkungen bei prothriertem, tödlichem Shock.

III. Entartungsvorgänge.

IV. Entzündliche Organveränderungen.

Herz.

Gefäße.

V. Mesenchymale Reaktionen.

Milz.

Leber.

Gefäße.

Besprechung.

Zusammenfassung.

Schrifttum.

### Einführung.

Zur Erklärung pathologischer Vorgänge, die früher auf die Giftwirkung von Spaltpilzen zurückgeführt wurden, werden neuerdings vielfach anaphylaktische Mechanismen herangezogen. Vor allem handelt es sich um Reaktionen des Mesenchyms, der Gefäße oder der blutbildenden Organe bei Allgemeininfektionen, weiterhin um entzündliche Organveränderungen, die in gewisser Abhängigkeit von vorausgehenden örtlichen Infektionen, z. B. Anginen, stehen. Zwar bedeutet die neuerliche Würdigung anaphylaktischer Schädlichkeiten eine Bereicherung an Erklärungs- und Forschungswegen. Doch wird man vor der Anerkennung der anaphylaktischen Natur eines Leidens wenigstens zwei Voraussetzungen erfüllt sehen wollen. Einerseits muß die Einwirkung

bakterieller Gifte ausgeschlossen und ein Stoff mit anaphylaktogenen Eigenschaften als ätiologischer Faktor erwiesen sein. Als zweite Bedingung wäre vorauszusetzen, daß es gelingt, mit Hilfe primär ungiftiger Antigene die fraglichen morphologischen Veränderungen hervorzurufen.

Der erstgenannte Weg, die ätiologische Forschung, ist heute weniger begangen. Zwar wurden anaphylaktogene Eigenschaften bei bakteriellen Stoffen mehrfach nachgewiesen. Doch kaum noch wurde der Versuch unternommen, die Wirkungen der pathogenen Keime überhaupt daraufhin zu prüfen, ob sie primär toxisch einen passiven oder sekundär schädigend einen reagierenden Organismus treffen. Mit dieser Fragestellung habe ich (2) die von *Shwartzman* beschriebene hämorrhagische Hautreaktion untersucht. Aus ihrem Studium war kein Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, daß den dort wirksamen Kulturfiltraten eine ursprüngliche Giftigkeit zukommt. Doch ergab sich, daß einerseits bakterielle Stoffe und anaphylaktische Schädlichkeiten in manchen Auswirkungen morphologisch gleiche Bilder hervorrufen, daß andererseits auch ganz unspezifische Umstimmungen, welche in kürzester, nach Stunden zu bemessender Frist vor sich gehen, das Bestehen einer echten Anaphylaxie vortäuschen können. Solche Befunde mahnen zur Vorsicht auch auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie; aus morphologischen Analogien allein läßt sich kein Rückschluß auf die Ursache hinreichend begründen.

Der Weg des morphologischen Vergleichens, um zur näheren Charakterisierung ursächlich unklarer Erkrankungen zu kommen, ist viel begangen. Zwei große Gruppen von Untersuchungen können unterschieden werden, je nachdem spontane oder durch besondere Eingriffe herbeigeführte anaphylaktische Organveränderungen untersucht werden. Für die Eingriffe am überempfindlichen Tier war stets das *Arthussche Phänomen* Vorbild. Nur wurde das auslösende Antigen an einem beliebigen anderen Organ an Stelle der Haut beigebracht. Eine Zusammenstellung dieser Versuche, welche sich nunmehr noch um einige mehrnen ließe, findet sich bei *Nordmann*.

Im folgenden soll ein kleiner Beitrag zur Kenntnis der spontanen Veränderungen anaphylaktischer Tiere gegeben werden. Zwar sind in dieser Hinsicht schon eine Reihe gründlicher Untersuchungen erschienen. Doch bringen es wohl die vielfachen Möglichkeiten, die Applikation des Antigens zu variieren und die unterschiedlichen Reaktionsweisen des Tiermaterials mit sich, daß noch nicht alle möglichen Erscheinungen des anaphylaktischen Schaden beschrieben sind. Das Studium dieser Organveränderungen verdient aber Interesse — auch ohne Seitenblick auf die Humanpathologie —, weil sie auf die eigenartige Erscheinung der Anaphylaxie, die ihnen zugrunde liegt, ein Licht zu werfen imstande sind.

### Material und Methoden.

Das vorliegende Material wurde anläßlich einer Untersuchung über anaphylaktische Hautreaktionen bei Kaninchen gesammelt. Ursprünglich sollte es nur als Ergänzung der übrigen histologischen Untersuchung dienen. Es ergaben sich aber wider Erwarten verschiedene Befunde, die noch nicht beschrieben oder in ihrem Vorkommen umstritten sind, so daß sie einer gesonderten Darstellung wert erschienen.

Es handelt sich um 24 Kaninchen, welchen nach verschiedener Vorbehandlung und wechselnder Zwischenzeit eine massive Wiedereinspritzung in Blutadern verabreicht wurde, 7 Tiere gingen im akuten Shock zugrunde, 5 im protrahierten; 12 Tiere überstanden die Reinfektion und wurden in wechselnden Abständen getötet. Es wäre also möglich, die Befunde — je nach dem Verhalten bei der Wiedereinspritzung — in 3 Gruppen zu teilen. Um Längen und Wiederholungen zu vermeiden, wird davon abgesehen. Auch die Anführung der Protokolle muß unterbleiben. Gewiß sind die Ergebnisse bei jedem Versuchstier von besonderer Art und lassen wieder bemerkenswerte Zusammenhänge mit Vorbehandlung und Hautreakтивität erkennen. Doch gestatten die äußeren Umstände nicht das Versuchsmaterial völlig vor dem Leser auszubreiten und es dürfte zweckmäßiger sein, die wichtigsten Ergebnisse unter allgemeinen Gesichtspunkten vorzutragen.

Die Organbefunde anaphylaktischer Tiere stellen in Wirklichkeit ein Nebeneinander von Vorgängen vor, die ganz verschieden zu bewerten sind und deren ungeordnete Schilderung einer eigenen nachfolgenden Entwirrung bedürfte. Darum ist ihre Darstellung nach bestimmten Gesichtspunkten geordnet. Zwar macht es Schwierigkeiten, immunisatorische Vorgänge vom eigentlichen anaphylaktischen Schaden und diesen wieder von unspezifischen Einflüssen zu trennen, und eine derartige Einteilung ist wegen unserer mangelnden Kenntnis noch nicht möglich. Doch wird die hier gewählte Teilung in Shockwirkungen, degenerative, entzündliche Organveränderungen und mesenchymale Reaktionen der Sache keine Gewalt antun.

Die Versuchsergebnisse sind in kürzester Form in der Tabelle 2 zusammengestellt. Hier finden sich zunächst Angaben über die Vorbehandlung der Tiere. Wechselnde Mengen Pferdeserum wurden in Abständen von 5—6 Tagen injiziert (Spalte 3). Dann blieben die Tiere in einer Zwischenzeit von 5—134 Tagen unbehandelt (Spalte 4). Nach Ablauf dieser Zeit wurde durch Einspritzung in die Haut ein *Arthussches Phänomen* ausgelöst (Spalte 5). Die Bewertung der Hautreakтивität ist mit 1—5+-Zeichen angegeben und bezieht sich auf die gemessene Größe und die Beschaffenheit des Ödems. Über das Wesen der in Spalte 6 aufgezählten Blutungsreaktion ist hier nur zu sagen, daß sie eine Folge der intravenösen Reinfektion ist, welche 24 Stunden nach der Anstellung des *Arthus-Phänomens* vorgenommen wird. Es treten dann im Gebiet des primären Hautherdes Blutungen auf, die zur nekrotischen Abstoßung des betroffenen Gebietes führen. Spalte 7 gibt Auskunft über die Menge intravenös injizierten Pferdeserums. In Spalte 8 — in Betracht kommt hier die Gruppe von Tieren, welche die Wiedereinspritzung überstehen — sind nur zweifellos sichere Shockerscheinungen verwertet. Auch bei einem Teil der anderen Tiere dürfte ein Shock bestanden haben, doch ist die Abschätzung leichter Symptome zu subjektiv, um hier als Unterlage dienen zu können. In Spalte 9 ist verzeichnet, wie lange nach der Einspritzung in Blutadern die Tiere starben bzw. getötet wurden.

Bei der nun folgenden schlagwortartigen Zusammenstellung war die Absicht, über die Häufigkeit und das gemeinsame Vorkommen der Veränderungen zu unterrichten. Beschreibende Einzelheiten fehlen vollständig. Auch die zweifelhaften Befunde wurden als 0 verzeichnet, geringe als (+) und alle übrigen mit einem oder zwei +-Zeichen.

Als Antigen diente in allen Fällen abgelagertes, keimfrei filtriertes Pferdeserum. Tiere, welche die Wiedereinspritzung überstanden, wurden in verschiedenen Abständen danach durch Nackenschlag getötet. Mit Ausnahme weniger tot aufgefunder Tiere wurde die Sektion der Brust- und Bauchhöhle unmittelbar nach dem Tode vorgenommen. Die Organe wurden lebenswarm in Formol fixiert. Zur Untersuchung gelangten Herz, Lungen, Leber, Milz, Thymus. Einige Unvollkommenheiten wären vermieden worden, wenn sich die Natur der zu erhebenden Befunde irgendwie hätte voraussehen lassen. Bei einer Wiederholung der Untersuchung würden Wägungen von Milz und Thymus, eine regelmäßige Blutuntersuchung und die Verarbeitung von Lymphknoten und Knochenmark nicht fehlen.

Zum Vergleich wurden die Organe von 3 Versuchstieren untersucht, denen 20 ccm Pferdeserum in Blutadern gespritzt wurden. Gewisse Veränderungen, welche erst einige Zeit nach der Neueinspritzung auftreten, werden natürlich bei akutem Shock nicht gefunden und mit Bezug auf sie vermehrt sich dann die Zahl der Vergleichstiere um die 12 im Shock verendeten Tiere.

Die mikroskopische Verarbeitung erfolgte nach den üblichen Methoden: Fettfärbung und Oxydaseraktion an Gefrierschnitten, das übrige Material in Paraffin eingebettet und je nach Erfordernis gefärbt. Färbemethoden: Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-Eosin, nach *May-Grünwald-Giemsa*, Methylgrün-Pyronin, *Petersens* Modifikation der *Mallory*-Färbung, nach *van Gieson*, Elastica nach *Weigert* oder mit Oreein, Fibrinfärbung nach *Weigert*.

### Befunde.

#### *I. Shockwirkungen bei akutem Shocktod.*

Es besteht nicht die Absicht, im folgenden bekannte und sichergestellte Befunde erneut zu schildern. Darum kann die Beschreibung der akuten Shockerscheinungen beim Kaninchen unterbleiben. Auch der Sektionsbefund war immer der bekannte: Das rechte Herz war stets stark erweitert, es bestand eine starke venöse Blutüberfüllung der Bauchorgane. Diese Verhältnisse fielen schon den ersten Beobachtern auf [*Arthus, Auer* (1)] und führten *Auer* (1, 2) dazu, den Herzmuskel für das Shockorgan des Kaninchens zu halten. Erst physiologische Methoden — die Durchspülungsversuche *Cocas* und die Druckmessungen in der Arteria pulmonalis durch *Airila* sowie *Drinker* und *Bronfenbrenner* seien genannt — brachten Aufklärung darüber, daß der akute Shock des Kaninchens durch eine Zusammenziehung der Lungengefäße bewirkt wird.

Diese Ansicht wird durch die mikroskopischen Organveränderungen gestützt: Bei 5 der untersuchten 7 Lungen fanden sich die Arterien so stark zusammengezogen, daß die Lichtung bei den kleineren Ästen völlig verschlossen war. Man wird den Kontraktionszustand eines Gefäßes am fixierten Präparat sehr vorsichtig bewerten; doch scheint uns dieser Befund erwähnenswert, da sämtliche anderen Lungen etwas Ähnliches vermissen ließen. Bei 2 Tieren fehlten diese Anzeichen der Gefäßzusammenziehung. Bemerkenswerterweise wurden hier andere Befunde erhoben, einmal ein starkes Lungenödem, das andere Mal histologisch die sicheren Zeichen des Emphysems. Die histologischen Methoden reichen jedoch nicht hin, um daraus die Folgerung ableiten zu

können, daß gelegentlich auch bronchospastische oder capilläre Erscheinungen den Tod im Shock herbeiführen können.

Das Bild einer Lungenkreislaufstörung wird durch die Stauungs-hyperämie aller Organe ergänzt. Sehr merkwürdig ist der Gegensatz dieses Befundes zu der von *Bally* als „blanching reaction“ beschriebenen Erscheinung der vollständigen Blutleere des Ohres, welche nach *Scott* dazu führt, daß im Shock aus der angeschnittenen Ohrvene kein Tropfen Blut vortritt. Die capilläre Blutfülle ist also auf das Splanchnicus-gebiet beschränkt, ähnlich wie bei manchen von *Heubner* beschriebenen Vergiftungen, welche an den Capillaren angreifen.

Im Gegensatz zu den Angaben und Vermutungen von *Domagk* (1, 2) konnte an den Lungenendothelien keinerlei Verquellung beobachtet werden, die beim Shock eine ursächliche Rolle spielen könnte. *Beneke* und *Steinschneider* fanden nach akutem Shock wachsartige Entartungen der Muskulatur. Am vorliegenden Material wurde nicht weiter nach dieser Veränderung gefahndet (außer am Herzen, wo sie erst längere Zeit nach dem Shock gesehen wird); denn nach den Ausführungen von *Wells* (2) bedeutet die wachsige Entartung nichts für den Shock Spezifisches, sondern ist auf Milchsäureanhäufung bei gleichzeitiger Kreislaufschwäche (1) zurückzuführen.

Eine weitere, häufig beobachtete Organveränderung ist in ihrer Entstehung vielleicht auch auf den Shock zu beziehen. Bei 13 von den 24 Tieren lag eine eigenartige Wandlung der Leberzellen vor. In diesen Fällen bot die Leber makroskopisch ein trübes, erdfarbenes Aussehen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich stärkst geschwollene Leberzellen, welche ein dichtstehendes Mosaik vieleckiger Zellen bilden. In den Capillaren ist stets Blutgehalt erkennbar, meist sogar in vermehrter Menge. Die Leberzellen zeigen einen wabigen Bau, sie haben große Ähnlichkeit mit Pflanzenzellen angenommen. Ein bröckeliger Wandbelag und ein paar flockige Protoplasma-massen sind die einzigen Teile des Zelleibs, welche sich anfärben. Im übrigen ist die Zelle, abgesehen von dem meist sehr blassen Kern, optisch leer — auch bei Fettfärbung. Die Sternzellen sind völlig unversehrt. Daß die Aufhellungen durch erhöhten Glykogengehalt bedingt sind, wird auf Grund der Angabe von *O'Neill* und Mitarbeitern ganz unwahrscheinlich, denn diese Autoren konnten 15 Min. nach Eintritt des Shocks in der Leber kein Glykogen mehr nachweisen. (Zur nachträglichen Untersuchung auf Glykogen stand leider kein entsprechend fixiertes Material zur Verfügung.)

Auf Grund dieses mikroskopischen Befundes kann die Veränderung der Leber als hochgradiger akuter Hydrops der Leberzellen bezeichnet werden. Ein entsprechender Befund bei anaphylaktischen Tieren wurde scheinbar auch von *Martin* und *Croizat* erhoben, bei *Fränkel* findet er sich abgebildet. *Fränkel* fand die „trübe Schwellung“ der Leberzellen bei akutem Shock besonders stark. Entsprechende Beobachtungen konnten wir am vorliegenden Material nicht machen (Tabelle 2). Sogar bei einem Vergleichstier wurde ein geringer Grad von Hydrops nach intravenöser Injektion von 20 ccm Pferdeserum gesehen. Demnach

handelt es sich wohl nicht um eine spezifisch anaphylaktische Schädigung, sondern vielleicht um die Folge von Störungen des Wasserhaushaltes der Leberzellen, welche durch verschiedene Ursachen bedingt sein können.

Gelegentlich findet sich am gleichen Tier eine Trübung der gewundenen Harnkanälchen. Doch geht dieser Befund zu leicht in physiologische Schwankungen über, als daß man seine leichteren Grade verwerten könnte.

Weniger mit den Folgen als mit den Voraussetzungen des akuten Shocktodes befaßt sich eine weitere Beobachtung, welche den Bau der Thymus betrifft. Im Laufe der Untersuchungen wurde bemerkt, daß auch bei gleicher Vorbehandlung und fast gleichem Präcipitintiter die Shockempfänglichkeit zweier Versuchstiere ganz verschieden sein kann. Bei einem derart überraschenden tödlichen Shock fiel die außerordentliche Größe der Thymus eines Kaninchens auf. Von nun ab wurde — um keinen Zusammenhang unbeobachtet zu lassen — auf die Thymusgröße geachtet. Im folgenden sind die entsprechenden Angaben der Sektionsprotokolle mit dem Verhalten bei der Reinfektion zusammengestellt.

Tabelle 1. Thymusgröße und Shockbereitschaft.

	Sehr groß	Groß	Mittelgroß	Klein	Nicht erkennbar
Akuter Shocktod . . .	123, 124	122, 125	—	—	—
Protrahierter Shocktod	—	—	57, 117, 126	116, 127	—
Wiedereinspritzung überstanden . . .	—	—	—	120, 129	115, 147, 148

Aus der Tabelle geht hervor, daß im Rahmen dieses kleinen Materials eine enge Beziehung zwischen Thymusgröße und Shockempfänglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist. Vielleicht regt diese Beobachtung zu Nachprüfungen an größerem Materiale an; denn bei so wenigen Versuchstieren besitzt sie wohl nur hinweisenden Wert. Die histologische Untersuchung ergab regelmäßig bei den vergrößerten Thymusdrüsen eine Hyperplasie der Rinde. Hierin besteht ein grundlegender Unterschied zu Schriddes Feststellungen am Menschen, der als Grundlage des Status thymicus die Markhyperplasie beschreibt.

Nur in einem Falle (Kaninchen 129) wurde ein hyperplastisches Mark beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung des kleinen Organs ergab eine enorme Wucherung großer heller Zellen mit sternförmigem retikulärem Plasma — offenbar Reticulocyten — im Bereich des Marks. Es ist interessant, daß dieses Tier schon während der Vorbehandlung dadurch auffiel, daß es viel später als die gleichzeitig gespritzten Tiere für das Arthussche Phänomen empfänglich wurde, auch bei der Reinfektion keine Shockerscheinungen zeigte.

Tabelle 2. (Erklärende Bemerkungen)

1	Gruppe	Akuter Shocktod							
		74	118	119	122	123	124	125	
2	Kaninchen Nr. . . . .	74	118	119	122	123	124	125	
3	Sensibilisierung (ccm Pferdeserum) . .	2×3	6×2	6×2	5×2	4×2	5×2	5×2	
4	Intervall seit letzter Injektion . . . .	50	5	5	7	20	23	23	
5	Arthus-Phänomen . . . . .	4+			5+	5+	5+	5+	
6	Sekundäre Blutungsreaktion . . . . .								
7	Intravenöse Injektion (ccm Pferde- serum) . . . . .	20	2	2	10	20	20	20	
8	Shocksymptome . . . . .				tödlich				
9	Lebensdauer nach intravenöser Injektion								
10	Herz	Dilatation, rechtes Herz . . . . .	++	++	++	++	++	++	++
11		Staungshyperämie . . . . .	++	+	+	++	++	+	0
12		Albuminöse Degeneration . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
13		Myokarditis . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
14		Subendotheliale Prolifera- tionen . . . . .	0	0	+	0	0	0	0
15		Intimagranaulome . . . . .	0	+	0	0	0	+	0
16		Bemerkungen . . . . .							
17	Lunge	Blutungen . . . . .	0	+	+	+	+	+	+
18		Arteriospasmen . . . . .	++	+	++	0	+	0	+
19		Leukocytäre Arteriitis . . . . .	0	+	+	0	++	0	+
20		Subendotheliale Proliferation .	0	+	++	0	++	+	+
21		Ödem . . . . .	0	0	0	++	0	0	0
22		Emphysem . . . . .	0	0	0	0	0	++	0
23		Bronchopneumonie . . . . .	0	0	+	0	+	0	0
24		Staungshyperämie . . . . .	0	+	++	+	+	0	+
25	Leber	Hydrops der Leberzellen . . . . .	0	++	++	0	+	0	++
26		Nekrosen . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
27		Zerfallende Leukocyten in den Capillaren . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
28		Wucherung der Sternzellen . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
29		Riesenzellen . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
30		Intimagranaulome . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
31	Milz	Vergrößerung . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
32		Hyperämie der Pulpa . . . . .	+	+	+	0	0	0	0
33		Hyperplastische Follikel . . . . .	+	+	+	0	0	0	0
34		Große Keimzentren . . . . .	0	+	+	0	0	0	0
35		Großzellige Proliferation . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
36	Niere	Staungshyperämie . . . . .	+	+	++	+	+	0	+
37		Parenchymdegeneration . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
38		Subendotheliale Proliferation . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
39		Rundzelleninfiltrate . . . . .	0	0	0	0	0	0	0
40	Thymus	Staungshyperämie . . . . .				+	+	0	0
41		Blutungen . . . . .				++	++	0	0
42		Rindenhyperplasie . . . . .				++	++	++	++

Tabelle 2. (Erklärende Bemerkungen)

kungen im Text S. 48.)

### *II. Shockwirkungen bei protrahiertem, tödlichem Shock.*

Die Bezeichnung „protrahierter Shock“ ist kaum eindeutig zu bestimmen. Im vorliegenden wird sie nur für Tiere angewandt, die Stunden nach der Reinkjection zugrunde gehen. Auch bei diesen Kaninchen findet sich regelmäßig eine Erweiterung des rechten Herzens sowie starke Stauung im großen Kreislauf. Sehr auffallend sind meist die mehrfachen Blutungen der serösen Häute und im Parenchym der Thymus, der Lungen und der Nieren. Die mikroskopische Untersuchung ergibt außer einer strotzenden Blutfülle aller Capillaren und Venen in den Bauchorganen keinen typischen Befund.

Nach diesem Befund ist auch denkbar, daß weniger Lungenschlagaderkrämpfe als die allgemeine Capillarschädigung für das Bild des protrahierten Shocks verantwortlich sind. Die multiplen Blutungen und die hochgradige Erweiterung der kleinen Gefäße lassen sich in dieser Richtung verwerten. Eine Beteiligung des Herzens kann auch durch die starke Stauung im Myokard verursacht werden (*Plesch*).

### *III. Entartungsvorgänge.*

Akut auftretende Entartungsvorgänge sind nicht beobachtet worden. Die hydropische Schwellung der Leberzellen wird man nicht als Entartung werten können. Sie betrifft fast stets alle Leberzellen und müßte, wäre sie nicht ausgleichbar, zu schweren Leberschädigungen im Anschluß an den Shock führen. Davon ist aber nichts bekannt.

Hingegen sind umschriebene Nekrosen des Lebergewebes mehrfach erwähnt worden (*Fränkel, Vaubel, Hajos, Boughton*). Sie treten erst auf, wenn die Tiere die Wiedereinspritzung einige Zeit überleben. Auch am vorliegenden Material kamen mehrfach ausgedehnte azinozentrale oder kleine herdförmige Nekrosen zur Beobachtung.

Mikroskopisch (Abb. 1) erscheinen die Leberzellbalken homogen eosinophil und kernlos. Mit der Fettfärbung lassen sich am Rand der Nekrosen, dort, wo auch Karyolysisbilder auftreten, dichte feintropfige Verfettungen der Leberzellen nachweisen. Im Gebiet der Nekrose zeigen die Sternzellen und Capillarendothelien eine leichte Pyknose der Kerne, aber nichts von Kernzerfall. In späteren Stadien entwickelt sich eine reaktive Wucherung histiocytärer Elemente in der Umgebung.

Es ist fraglich, ob diese Nekrosen ausschließlich als Folgen einer direkten anaphylaktischen Schädigung angesehen werden dürfen. *Callaway* fand bei Hunden azinozentrale Nekrosen, wenn er den Blutabfluß aus der Leber auf 10—30 Min. verlegte. Die Nekrosen traten dann nicht sofort, sondern im Laufe der nächsten 3 Tage auf. Auch bei den Befunden von *Schwartz* und *Bieling* treffen schwere venöse Blutüberfüllung und die Entstehung von Lebernekrosen zusammen. Kreislaufstörungen charakterisieren den Kaninchenshock (die gefundenen Nekrosen gehen häufig mit Stauungshyperämie einher), somit sind die Voraussetzungen für eine unspezifische Schädigung gegeben.

Ähnlich liegen die Verhältnisse für eine weitere Entartungserscheinung: Die Muskulatur der rechten Kammer weist in manchen Fällen umschriebene Entartungsherde auf, die sich vor allem im Gebiete des Klappenansatzes, der Trabekel und der Herzspitze findet. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweisen sich die Herzmuskelfasern als getrübt. Die Kerne werden durch eine zarte oder mehr klumpige blaue Tüpfelung der Fasern unsichtbar. Sind diese stark basophilen Einlagerungen zart, so liegen sie in Längsreihen geordnet, offenbar interfibrillär. Sie können

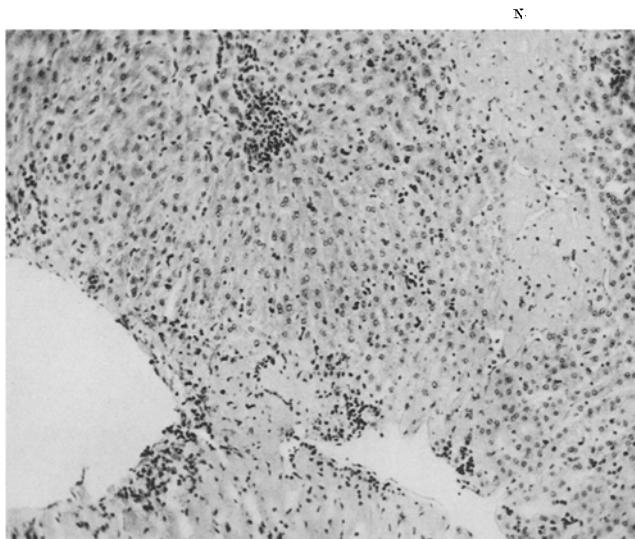


Abb. 1. Kaninchen 121, Leber. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 92,5. Nekrosen bei N. Zahlreiche kleine intraacinaröse Zellherde.

aber auch als plumpe oder flockige Gebilde die Fasern ohne erkennbare Anordnung dicht erfüllen.

Nach diesem Befund dürfte es sich um albuminöse Degeneration mit nachfolgender Kalkaufnahme handeln. Ähnliche Befunde wurden am Skeletmuskel gelegentlich von *Beneke* und von *Klinge* erhoben. Bei der Lokalisation dieser Entartung am Herzen ist wiederum an den Einfluß einer unspezifischen Schädlichkeit zu denken. Es sind die Stellen der stärksten Dehnung bzw. Belastung bei der akuten Erweiterung im Shock betroffen. Dazu tritt die vermehrte Beanspruchung des rechten Herzens und die infolge der venösen Stauung herabgesetzte Blutversorgung.

Erwähnt sei schließlich noch, daß die Organschnitte Anhaltspunkte dafür geben, daß eine ausgiebige Zerstörung weißer Blutkörperchen stattfindet. Es ist bekannt, daß der Shock mit einem Abfall der Leukozyten einhergeht (z. B. *Scott*). Man findet nun in manchen Fällen

alle Capillaren der Leber ausgefüllt mit verklumpten und zerfallenen Leukocyten. Es setzt eine großartige Phagocytose durch die Sternzellen ein und in späteren Stadien kann man an dem Befund phagocytierter Leukocyten noch ablesen, daß auch hier eine schwere Zerstörung der Gelapptkernigen vor sich gegangen ist. In der Milz tritt die Phagocytose zurück. In vereinzelten Fällen kamen hier Bilder zur Ansicht, die an schwere Zerstörungen auch im Bereich der Milzknötchen denken lassen. Zwar sind die von *Klinge* (1) bei Durchspülung erzielten zentralen Nekrosen der Follikel nicht gesehen worden, doch kann im Bereich der Follikel eine Anhäufung *Flemmingscher* Körperchen auftreten, die an krisenhaften Zerfall vieler Lymphocyten denken läßt.

#### *IV. Entzündliche Organveränderungen.*

##### *Herz.*

Seit *Klinges* Untersuchungen ist eine Abhängigkeit des rheumatischen Gewebsschadens von einer besonderen — hyperergischen — Reaktionslage des betroffenen Organismus wahrscheinlich gemacht. Es versteht sich, daß in diesem Zusammenhang den anaphylaktisch bedingten Veränderungen des Herzens besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. Um diese zu studieren, wurden die Versuchstiere einer langdauernden parenteralen Eiweißzufuhr ausgesetzt; unter solchen Verhältnissen fanden *Longcope* (2), *Klinge* (2), *Vaibel*, auch *Boughton*, knötchenförmige lympho-histiozytäre Infiltrate im Herzmuskel, die sie als spezifische Folge der Reinktionen ansprachen. *Klinge* (2—5) war durch ein genaues Studium der Veränderungen beim fiebigen Rheumatismus des Menschen die Gelegenheit geboten, diese Knötchen den echten *Aschoffschen* Rheumatismusknötchen gleichzustellen und sie von der spontanen Myokarditis der Kaninchen (*Miller*) abzugrenzen.

Am vorliegenden Material wurde gleichfalls nach herdförmigen Infiltraten gefahndet. Doch war es auf Grund der erhobenen Befunde nie möglich, etwas anderes als die spontane Myokarditis der Kaninchen zu diagnostizieren. Die beobachteten Herde lagen meistens im linken Herzen und waren zusammengesetzt aus vielen kleinen Lymphocyten und vereinzelten Histiocyten. Großzellige Elemente und degenerative Erscheinungen am Bindegewebe fehlten. So scheint also die im allgemeinen kurzfristige Behandlung der hier untersuchten Kaninchen nicht geeignet zu sein, rheumatoide Veränderungen zu bewirken. Auch aus dem sonstigen Verhalten bei der Wiedereinspritzung könnte man schließen, daß die Stärke der Sensibilisierung nicht stetig ansteigt (etwa den Präcipitinwerten des Serums entsprechend). Vielmehr erreicht die Shockempfänglichkeit bei fort dauernder Behandlung im Abstand von 5—6 Tagen bald einen Gipfel, um dann einer anderen Reaktionsweise zu weichen, die man als „immune“ bezeichnen könnte,

da sie durch herabgesetzte Shockempfänglichkeit und Neigung zu produktiven geweblichen Reaktionen gekennzeichnet wird. In ihren Bereich fallen vielleicht die rheumatoïden Veränderungen. Jedenfalls geht es nicht an, den Zustand der Sensibilisierung als eine immer gleiche Bereitschaft zur gleichen Art allergischer Reaktionen aufzufassen. Vielmehr sind die Größe der sensibilisierenden Gaben, die Dauer der Behandlung und vor allem auch die Zwischenzeit bis zur Wiedereinspritzung von größtem Einfluß auf die erzielten Zustandsbilder. Nur so kann es sich

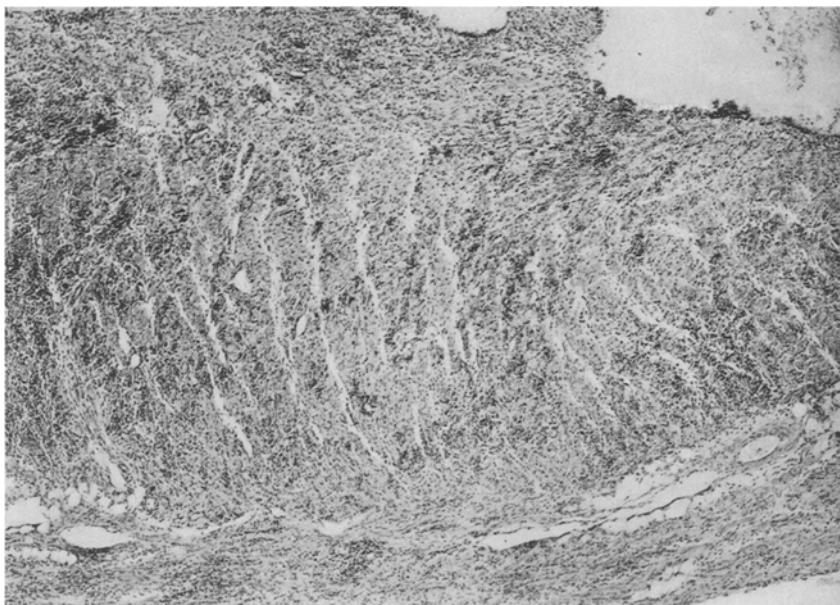


Abb. 2. Kaninchen 77, Herzmuskel. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 40. Ausgedehnte entzündliche Infiltrate in der Muskulatur der rechten Kammerwand. Rechts oben subendokardiale Proliferationen.

erklären, daß am vorliegenden Material der Herzmuskel zwar nichts von den obengenannten rheumatoïden Veränderungen aufwies, dagegen schwere entzündliche Veränderungen anderer Natur. In mehreren Fällen fand sich eine diffuse Entzündung des Muskels der rechten Kammer und des rechten Vorhofs, die zunächst beschrieben sei.

*Makroskopisch.* Bei einem Teil der 3 Tage nach der Reinkjection getöteten Tiere auffallende Erweiterung des rechten Herzens. Stets mit venöser Hyperämie der Bauchorgane einhergehend.

*Mikroskopisch.* Dichte Zelldurchsetzung des Herzmuskels mit typischer Lokalisation. In allen Fällen ganz ausschließlich die Muskulatur der rechten Kammer und des rechten Vorhofs betroffen. Dazu gelegentlich noch eine leichte Infiltration des Septums auf der Seite der rechten Kammer. In manchen Fällen ganz diffus, in anderen wieder herdförmig, aber die großen infiltrierten Bezirke dann unscharf

begrenzt und an vielen Stellen zusammenfließend (Abb. 2). Die Zwischengewebzellen in allen Teilen des rechten Herzens vermehrt.

Die Natur der beteiligten Zellen in gewissem Grade vom Alter des Prozesses abhängig. Zwar in allen Stadien ein großer Teil der Entzündungszellen histiocytärer Natur. Doch treten sie in den jüngeren Stadien gemeinsam mit polynucleären Leukocyten auf. Diese können sich in beträchtlicher Menge frei im Gewebe finden; es sind stets Pseudoeosinophile ohne Neigung zu Zerfall. In den späteren Stadien verschwinden sie dann völlig und werden ersetzt durch, allerdings wenig

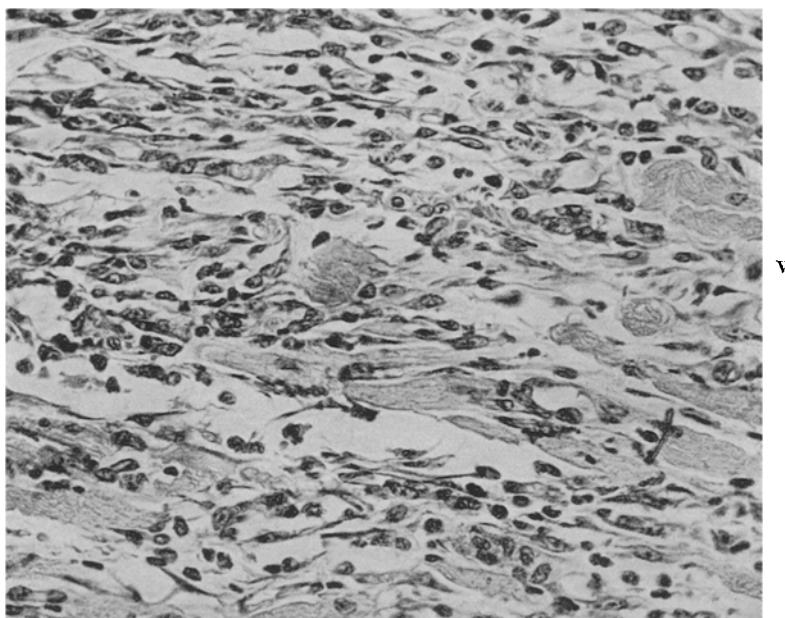


Abb. 3. Kaninchen 77, Herzmuskel. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 370. Bei V homogene Verquellungen, ebensole genau im Zentrum des Bildes. Entzündliche Infiltration histio-lymphocytären Charakters; zahlreiche Fibroblasten und vereinzelte Gelapptkernige.

zahlreiche, Lymphocyten und in stärkerem Maße durch erstaunlich bald auftretende Fibroblasten. Abb. 3 zeigt das Vorwiegen fibroblastischer und histiocytärer Zellen, nur noch vereinzelte Gelapptkernige.

In den myokarditisch veränderten Gebieten finden sich auch die oben beschriebenen albuminösen Degenerationen mit stark basophiler Körnelung. In ihrem Gebiet nichts von besonders verstärkter Reaktion erkennbar. Außerdem aber — und gerade in den Gebieten der dichtesten Infiltration — Verquellungen der Muskelfasern, an ähnliche Bilder beim Muskelrheumatismus erinnernd. Die Fasern sind S-förmig gekrümmt oder aufgerollt, ihre Muskelsubstanz von homogener, eosinophiler Beschaffenheit.

Die Veränderung benötigt Tage zu ihrer Entwicklung. Beim akuten Shocktod ist sie natürlich nicht zu erwarten, aber auch bei den im protrahierten Shock gestorbenen Tieren nichts dergleichen. Voll entwickelt war sie bei fünf nach 2—3 Tagen getöteten Versuchstieren, in herdförmiger Anordnung bei zwei weiteren.

Es handelt sich also um eine in den meisten Fällen diffuse Myokarditis, welche streng auf das Gebiet des rechten Herzens lokalisiert ist. In ihrem histologischen Bild entwickelt sie sich von einem histioleukocytären Stadium zur lympho-histiocytären Form mit baldigem Auftreten von Fibroblasten. Durch Lokalisation und Anordnung der Infiltrate grenzt sich diese Form der anaphylaktischen Myokarditis ohne weiteres von der herdförmigen *Longcopes* und von der spontanen *Millers* ab. Das baldige Auftreten der Fibroblasten deutet auf eine Neigung zur schwieligen Ausheilung.

Im histologischen Bild bestehen Ähnlichkeiten mit der Form anaphylaktischer Myokarditis, die von *Seegall*, *Seegall* und *Jost* am Kaninchen erzeugt wurde. Sie spritzten in den Herzbeutel hochsensibilisierter Kaninchen das spezifische Antigen (frisches Hühnereiweiß) ein und erhielten auf diese Weise neben einer schweren hämorrhagisch-fibrinösen Perikarditis und entzündlichen Veränderungen im Bereich der großen Gefäße eine diffuse Myokarditis. Nach ihren Versuchen mit Farbstoffeinspritzungen in den Herzbeutel kann geschlossen werden, daß die Durchwanderung des Antigens als unmittelbare Ursache für die Entstehung der örtlichen Entzündung anzusehen ist. Diese Form der Myokarditis kann also, da es sich um eine Folge der unmittelbaren Beibringung des Antigens ins Gewebe handelt, in Analogie zum *Arthusschen* Phänomen gesetzt werden. Die dabei erhobenen Befunde decken sich mit der vorliegenden, gleichfalls als anaphylaktisch bezeichneten Form der Myokarditis.

Auch die weiteren, nunmehr zu schildernden Veränderungen werden ausschließlich im Bereich des rechten Herzens angetroffen. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden bei mehreren Fällen eigenartige Wucherungszustände des Endokards gefunden. Sie können auf kurze Strecke einen Trabekel oder einen Teil der Vorhofswand umsäumen, werden aber auch in stärkster Ausbreitung in allen Teilen des Vorhofs und im Bereich von Trabekeln gefunden, wie dies Abb. 4 zeigt. Die nähere Prüfung ergibt, daß in diesen Gebieten die bedeckende Endothelschicht verlorengegangen ist. An ihrer Stelle finden sich Wucherungen von Histio- und Lymphocyten. Nur ganz selten liegen zwischen diesen Zellen solche mit großen hellen Kernen mit zarten Nukleolen, Endothelien. Es handelt sich also keineswegs um eine Endothelwucherung. Vielmehr ist dieses selbst verlorengegangen. Ähnliche Veränderungen wurden beschrieben von *Aschoff* und *Tawara*; aus den Abbildungen bei *Siegmund* und bei *Fahr* geht hervor, daß diese bei Scharlach und Sepsis erhobenen Befunde ganz das gleiche Bild bieten wie beim anaphylaktischen Kaninchen. So wie dort wird es auch hier statthaft sein, eine Endothelschädigung (*Siegmund* bildet nekrotische Endothelien ab!) als Anlaß anzunehmen. Als Bezeichnung wird wohl der Name „subendothiale Proliferationen“ (*Siegmund*) am ehesten dem Umstand gerecht,

daß die eigentliche bedeckende Endothelschicht an ihrem Entstehen unbeteiligt ist. Der Vorgang hat sich in einem Falle (Kaninchen 77) auf die Tricuspidalis ausgedehnt, welche nunmehr mächtig verdickt, aber mit unversehrtem Endothel erscheint. Auch hier sind die wuchernden Zellen Histio-, wenige Lymphocyten, auch schon Fibroblasten.

*Dietrich* hat vermutet, daß derartige Wandveränderungen Grundlage einer Thromboendokarditis werden könnten. Die vorliegenden Beobachtungen scheinen in anderer Richtung zu weisen. Während nämlich

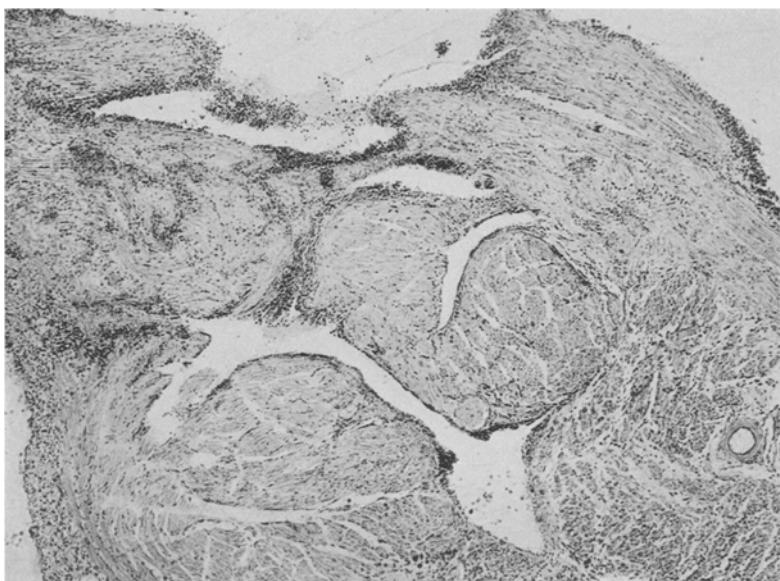


Abb. 4. Kaninchen 77, rechter Vorhof. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 45. Lockere entzündliche Infiltrate der Muskulatur. Ausgebreitete subendothiale Proliferationen.

im Gebiet der subendokardialen Wucherungen nirgends Spuren von Plättchenthrombose aufzufinden waren, konnte bei einem Kaninchen eine typische Endocarditis verrucosa der Tricuspidalis und des parietalen Endokards ohne Auftreten einer solchen Wandveränderung beobachtet werden. Im folgenden wird wegen der Bedeutung des Befundes ein kurzer Auszug aus dem Protokoll gegeben.

Kaninchen 121, schwarzgrau, 2250 g. Sensibilisierung durch 5 Unterhaut-einspritzungen von je 2 ccm Pferdeserum im Abstand von 5—6 Tagen. 5 Tage nach der letzten Einspritzung entwickelt sich nach Einspritzung von 0,25 ccm Pferdeserum in die Haut ein typisches *Arthus*sches Phänomen von sehr großer Ausdehnung und mit zentraler Blutung (Präcipitintiter zu dieser Zeit 80 000). 24 Stunden danach werden 20 ccm Pferdeserum in die Ohrvene gespritzt. Das Tier zeigt Shock-symptome: Schwäche, Einsinken, Exophthalmus. Atmung wird flach, Puls beschleunigt. Der Zustand des Tieres bessert sich keineswegs, sondern im Laufe

der folgenden 3 Tage liegt es schwach und apathisch im Käfig, Puls und Atmung weiterhin schlecht.

Im Gebiet des Arthusschen Phänomens treten nach der Wiedereinspritzung in Blutadern schwerste Blutungen auf, die schließlich zur Bildung einer schwarzen nekrotischen Platte im betroffenen Gebiet führen (hämorrhagische Sekundärreaktion).

Nach 3 Tagen Tötung durch Nackenschlag. Sektion: Hochgradige Erweiterung des rechten Herzens, linke Kammer stark zusammengezogen und fast leer. Pralle Füllung der Coronarvenen, venöse Hyperämie der Bauchorgane. Auf dem Schnitt

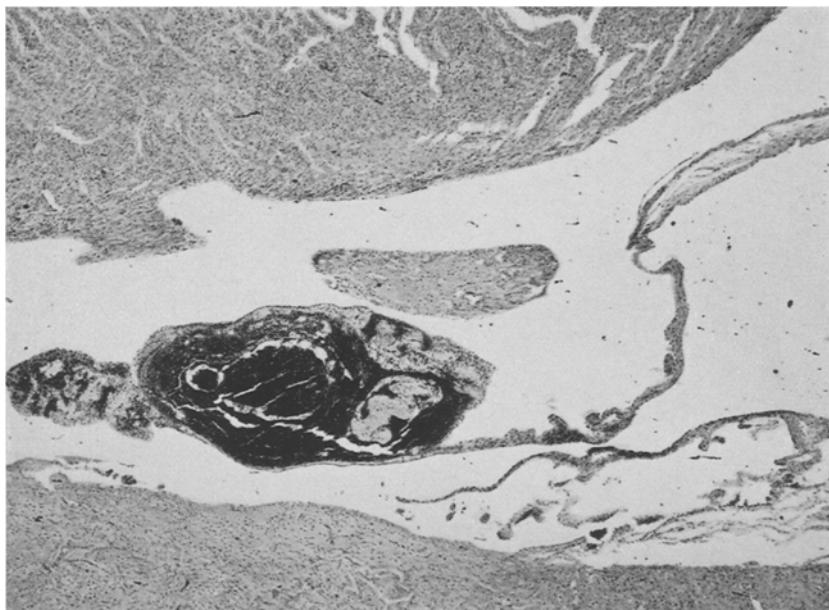


Abb. 5. Kaninchen 121, rechte Kammer. May-Grünwald-Giemsa. Vergr. 1 : 29. Plättchen-thrombus mit Einschluß großer Massen roter Blutkörperchen, breithäsig der Tricuspidalis aufsitzend. Diffuse Infiltration des Myokards der rechten Kammerwand (oben).

durch die Leber überall feine weißliche centroacinäre Zeichnung (mikroskopisch Nekrosen).

Mikroskopischer Befund des Herzens. Wand der rechten Kammer in allen Teilen stark diffus zellig durchsetzt. Nur wenige, gut erhaltene Leukocyten, schätzungsweise ein Drittel der Zellen große Lymphocyten und Fibroblasten. In der Nähe der Gefäße keine verstärkte Infiltration. Im Entzündungsgebiet homogen-eosinophile Quellungen der Herzmuskelfasern. Am Klappenansatz und der Herzspitze stark basophile Körnelung der Fasern infolge albuminöser Degeneration. Im Septum nur geringe diffuse Infiltration unter dem Endokard der rechten Kammer, im rechten Vorhof ziemlich gleichmäßige, wenig dichte Infiltration. Hier auch umschriebene subendotheliale Wucherungen.

Auf einem Schnitt — scheinbar frei im Lumen — ein Plättchen-thrombus in der rechten Kammer erkennbar. Die Verfolgung in Stufenschnitten ergibt, daß es sich hier um eine thrombotische Auflagerung auf den Schließungsrand der Tricuspidalis

handelt. Partienweise der Thrombus nur aus Plättchen und Leukocyten zusammengesetzt. Auf anderen Schnitten große Erythrocytenballen miteingeschlossen, so wie in Abb. 5, welche erkennen läßt, wie der Thrombus mit breiter Basis der Tricuspidalis aufsitzt. Klappe nirgends verdickt, Endothel ganz unverändert, Wucherungsvorgänge fehlten vollständig. Nirgends irgendwelche hyaline oder fibrinöse Abscheidungen zwischen Thrombus und Endokard, die hier scheinbar so wenig zur Entstehung der Plättchenthromben Voraussetzung sind wie bei der Erzeugung experimenteller Venenthromben [Apitz (1)].

Bei makroskopischer Besichtigung des fixierten Materials fanden sich ferner kleinste warzenförmige Anhängsel der Sehnenfäden und Trabekel. Mehrere dieser Gebilde mit Umgebung in Serien geschnitten: typische frische Plättchenthromben. Auch hier das Endokard unverändert. Keinerlei reaktive Zellansammlung oder Wucherung, so daß auch diese Thromben als sehr junge Gebilde anzusprechen sind.

Demnach handelt es sich um eine typische — valvuläre und parietale — Thrombendokarditis. Zu ihrer Entstehung waren Endokardwucherungen weder Voraussetzung noch waren solche reaktiv entstanden. Das Auftreten schwerer akuter Krankheitsscheinungen, die gleichzeitig bestehende anaphylaktische Myokarditis und das Fehlen reaktiver Veränderungen im histologischen Bild berechtigen dazu, in diesem Falle eine im Verlauf der 3 Tage nach der Wiedereinspritzung entstandene anaphylaktische Thrombendokarditis anzunehmen.

Die Entstehung thrombotischer Klappenveränderungen nach Anwendung primär ungiftiger Antigene ist noch nicht bekannt. Vielmehr beschränkten sich die bisherigen positiven Ergebnisse auf die Ansiedlung pathogener Keime in der Klappe. Diese erfolgt spontan nur selten, häufig aber, wenn die Klappen verletzt werden. Die Versuche in dieser Hinsicht, welche von *Orth* und *Wyssokowitsch* ihren Ausgang nahmen, finden sich bei *Ribbert* zusammengestellt. In neuerer Zeit hat nun *Dietrich* die Beobachtung verwertet, daß die Entstehung einer bakteriellen Endokarditis nach Einspritzung in Blutadern durch wiederholte Injektionen begünstigt wird. Es gelang ihm, durch eine vorausgehende Vorbehandlung die Tiere derart umzustimmen, daß bei der nachfolgenden Staphylokokkeninjektion fast regelmäßig eine Endokarditis auftrat. Ähnliche Ergebnisse hatten *Silberberg* mit vorausgehender Vitalspeicherung und *Freifeld* auch mit Vaccinebehandlung. Welcher Natur nun die Umstimmung sein mag, durch die das Auftreten der Endokarditis begünstigt wird, bleibt ganz offen. Die Ergebnisse sind jedoch von großer Bedeutung mit Bezug auf das Vorkommen einer anaphylaktischen Endokarditis.

*Bieling* weist auf das häufige Eintreten endokarditischer Veränderungen bei Pferden hin, die zur Antiserumgewinnung verwandt werden. Er führt es geradezu auf das Zusammentreffen des wieder eingespritzten Antigens mit dem starken Antikörpergehalt im Blut der betreffenden Tiere zurück. Es ist sehr wohl denkbar, daß im Blut ablaufende Antigen-Antikörperreaktionen in irgendeiner Form die Uferzellen des

Blutstroms, auch am Endokard, für Thrombenbildung empfänglich machen. Da jedoch im Laufe zahlreicher Anaphylaxieversuche schon Reinjektionen bei hochsensibilisierten Tieren vorgenommen worden sind, ohne daß Endokarditis auftrat, werden noch andere Umstände von Bedeutung sein: Zu denken ist an die Immunitätslage (*Dietrich*), eine erhöhte Thrombosebereitschaft des Blutes (wie bei der toxischen Thrombose *Kusamas*), vielleicht auch an unspezifische Schädigung durch mechanische Beanspruchung.

#### Gefäße.

Die entzündlichen Reaktionen der Gefäße beim anaphylaktischen Kaninchen erstreckten sich vorwiegend auf die Schlagadern. *Vaubel* beschreibt sie als charakteristische homogene, subintimale oder in der Media gelegene Verquellungen mit zelliger Reaktion der Adventitia und Intima. So bestehen enge morphologische Beziehungen zu den von *Klinge* und *Vaubel* beschriebenen Gefäßveränderungen beim Rheumatismus. Von *Metz*, der ähnliche Befunde nach wiederholten Serum einspritzungen bei der Ratte fand, sind daraus schwerwiegende Schlüsse auch bezüglich der Entstehung der Periarteriitis nodosa gezogen worden, über deren Berechtigung noch zu sprechen sein wird.

Auch am vorliegenden Material wurden arterielle Wandschäden beobachtet, die recht erhebliche Grade erreichten. Besonders eigenartig sind Fälle, bei denen schon im Lauf der Sensibilisierung die Arterien elektiv befallen werden und die im Shock verstorbenen Tiere dann als einzige anatomische Folge der Behandlung eine Arterienerkrankung aufweisen. Die stärksten Veränderungen finden sich immer im Herzen.

Im folgenden werden einige entsprechende Befunde geschildert. Die eindrucks- vollsten arteriellen Prozesse bot Kaninchen 119.

Sensibilisierung durch drei subcutane und drei intraperitoneale Injektionen von je 2 ccm Pferdeserum im Abstand von 5—6 Tagen. Bei der Fortsetzung der Sensibilisierung geht das Tier nach der ersten intravenösen Injektion (2 ccm) im akuten Shock zugrunde. Bei der Sektion wird der typische Befund erhoben. Die mikroskopische Untersuchung deckt eine Erkrankung der Arterien des Herzens und der Lungen auf. Herz: Herzmuskel überall intakt, ohne Degeneration oder Schwielen. Capillaren und Venen strotzend blutgefüllt. In der linken Kammerwand und im Sulcus coronarius sind mehrere Arterien von breiten Zellmänteln umgeben. Der Größe nach handelt es sich um Hauptäste der Coronararterien, die auf weite Strecken ihres Verlaufs entzündlich verändert sind. Von der Media ist nur eine schmale Außenschicht erhalten, im übrigen ist sie durch ein histiocytäres Infiltrat ersetzt. Es findet sich hier keinerlei fibrinoide Nekrose oder Fibrinabscheidung mehr. Die Elastica interna fehlt an großen Teilen der Circumferenz, an anderen Stellen ist sie defekt, wie angenagt. Es hat sich eine initiale Proliferation von wechselnder Stärke entwickelt, welche das bedeckende Endothel vor sich her drängt. Stellenweise ist dadurch das Lumen sehr stark eingeengt. In der Adventitia sind Fibroblasten und Histiocyten in großer Menge angehäuft, nur ganz wenig polynukleäre Leukocyten liegen dazwischen. Eine Nekrose der Media mit hyaliner eosinophiler Beschaffenheit der nekrotischen Substanz findet sich an einer

kleinen Arterie. Eine Coronararterie zeigt gleich nach dem Abgang aus der Aorta starke subendotheliale Proliferationen, in deren Gebiet die Elastica durchlöchert ist. Beide Klappen der Mitrals sind hochgradig verdickt durch subendotheliale Zellwucherungen (Abb. 6); es handelt sich vorwiegend um Histiocyten und Fibroblasten, weniger Lymphocyten und ganz vereinzelte Gelapptkernige. Eine Vascularisation der Klappe ist nicht nachweisbar, ebenso nichts von thrombotischen Auflagerungen. Lunge: An allen größeren Arterien ist die Media stark von Leukozyten durchsetzt. Die Immigration scheint vom Lumen und von der Adventitia her vorzugehen. Degenerative Prozesse in der Media sind dabei nicht erkennbar.



Abb. 6. Kaninchen 119, Mitrals mit linker Kammerwand. Eisenhämatoxylin-van Gieson. Vergr. 1 : 92,5. Histo-lymphocytäre subendotheliale Proliferationen der Mitrals, nur einzelne Leukozyten. Starke Proliferation subendothelialer Zellen im Gefäß rechts.

Unter dem Endothel finden sich auch hier starke Zellwucherungen, die mit vielen Leukozyten vermischt sind. Die Elastica interna ist ganz intakt.

In zwei weiteren Fällen (Kaninchen 116 und 129) ist bei einer bzw. mehreren Arterien die Media fibrinoid nekrotisch geworden. Das histologische Bild dieser Veränderung ist ganz das gleiche wie bei Vaubels Beschreibung und Abbildungen. Der Prozeß hier ist im Gegensatz zu den oben geschilderten Veränderungen ganz akut, die leukocytär exsudative Komponente vorherrschend.

Abb. 7 zeigt eine Lungenarterie von Kaninchen 77. Bei diesem Versuchstier ausgedehnte subendotheliale Zellwucherungen, welche sich auch auf die Klappe erstrecken, außerdem subendotheliale Wucherungen der Coronar- und Lungenarterien. Der Prozeß an den Lungenarterien unterscheidet sich wesentlich von den sonst beschriebenen arteriellen Wandschäden. Denn hier fehlt vollständig eine morphologisch nachweisbare Schädigung der Media. Trotzdem übt sie offenbar eine starke leukotaktische Wirkung aus, denn vom Lumen und der Adventitia

her findet eine starke Einwanderung pseudoeosinophiler Zellen statt. Sie finden an der Elastica interna zunächst eine Schranke und reihen sich dort auf. Gleichzeitig hat eine mächtige Wucherung der Intima eingesetzt. Diese Zellwucherungen sind palisadenförmig angeordnet und drängen das eigentliche Endothel vor sich her.

Die zuletzt beschriebene Veränderung einer Lungenarterie stellt nur ein besonders ausgesprochenes Beispiel dar für leichte entzündliche Veränderungen, die an diesen

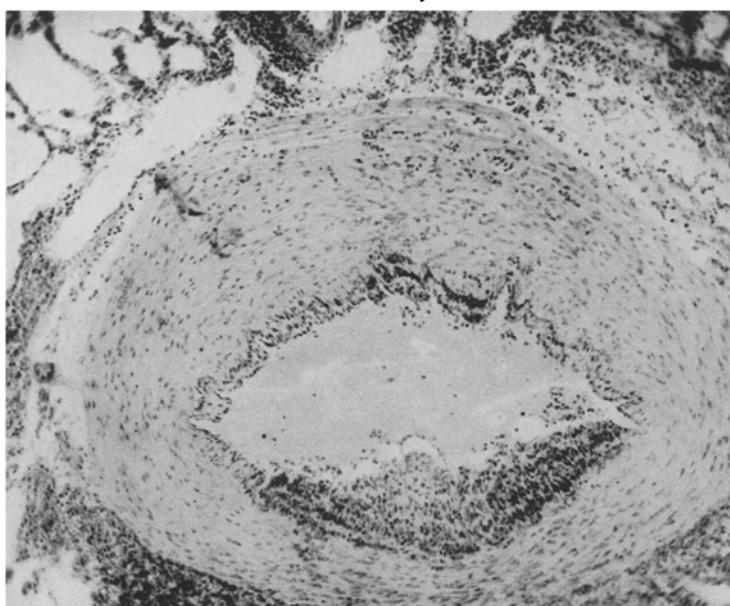


Abb. 7. Kaninchen 77, Lungenarterie. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 87,5. (Gefrierschnitt.) Bei i Leukocytengruppen in den äußeren Schichten der Media. In den inneren Schichten sind die Leukocyten bandförmig vor der Elastica interna aufgereiht (links und rechts oben). In der Mitte oben und in dem dichten Polster am unteren Halbrund des Gefäßes (dunkle Zellen, Histiocyten und Fibroblasten?) auch Palisadenstellung erkennbar. Sehr deutlich die (künstlich verstärkte) Abhebung des bedeckenden Endothels, welches von den wuchernden Zellen lumenwärts gedrängt wird und an der Wucherung nicht beteiligt ist.

Gefäßen äußerst häufig gefunden werden. Sie sind durch eine leukocytäre Durchsetzung der Media gekennzeichnet (in der Tabelle „leukocytäre Arteriitis“ genannt) und gehen fast stets mit subendothelialen Wucherungen einher.

Es kommen also eine Reihe von Erscheinungen zur Beobachtung, welche sich von leichtesten entzündlichen Reaktionen bis zu schweren Wandzerstörungen erstrecken. Der Vorgang wurde nicht immer in seinem akuten Stadium angetroffen. In diesen Fällen und bei den leichteren, äußerst häufigen arteriitischen Veränderungen der Lunge war eine Degeneration der Media nicht nachweisbar. Im übrigen wurden die selben Bilder gesehen, wie sie *Vaubel* beschrieben und abgebildet hat. Es liegt nun nahe, unter Hinweis auf die morphologische Gleichheit mit

arteriitischen Prozessen des Menschen, ätiologische Schlüsse zu ziehen. Denn es muß zugegeben werden, daß die von *Klinge* und *Vaibel* bei Rheumatismus, von *Semsroth* und *Koch* bei anderen Infektionen, schließlich auch von *Gruber* u. a. bei der Periarteriitis nodosa beschriebenen Veränderungen den hier behandelten sehr nahe stehen. Aber es dürfte doch zu weit gehen, wenn man aus diesem Umstand allein die Folgerung zieht, daß Periarteriitis nodosa und Arteriitis bei Infektionskrankheiten „allergische“ Veränderungen sind. Ob bei diesen Prozessen eine direkte Schädigung durch Bakteriengifte oder sekundäre anaphylaktische (erst nach Sensibilisierung durch bakterielle Antigene entstandene) Gewebschäden vorliegen, darüber kann das mikroskopische Bild allein nicht aufklären. Die Möglichkeit ist gar nicht von der Hand zu weisen, daß es bakterielle Toxinwirkungen gibt, deren gewebliche Äußerung nicht vom anaphylaktischen Schaden zu unterscheiden ist.

So stützt sich *Grubers* Auffassung der Periarteriitis nodosa auch vornehmlich auf ätiologische Betrachtungen. Ein Krankheitsvorgang, der unter demselben charakteristischen Bild durch die verschiedensten Erreger ausgelöst wird, kann eher einer „spezifischen Immunitätslage“ des Individuums als einem spezifischen Erreger oder Gift seine Entstehung verdanken. *Grubers* Vermutung, daß die Periarteriitis nodosa als Folge verschiedenster Infektionen bei solchen Individuen auftritt, deren Arterien gelegentlich früherer Infekte „sensibilisiert“ wurden, gewinnt neuerdings an Wahrscheinlichkeit. Während früher die Möglichkeit einer lokalen Sensibilisierung selbst im Anaphylaxieversuch nicht bekannt war, haben nun *Seegall* und *Seegall* zeigen können, daß eine solche bei Injektion des Antigens in die Vorderkammer des Meerschweinchenauges zu erreichen ist. Bei intravenöser Injektion nach Ablauf eines angemessenen Intervallus treten dann entzündliche Erscheinungen am sensibilisierten Ort auf, ohne daß hier nochmals Antigen beigebracht worden wäre. Wenn also immunologische und auch morphologische Bedenken nicht bestehen, der Periarteriitis nodosa und der Arteriitis bei Infektionen einen allergischen Mechanismus zugrunde zu legen, so ist damit aber nicht viel mehr als die Grundlage zu einer *Hypothese* gegeben.

Es soll noch kurz erwähnt werden, daß außer an Herz und Gefäßen keine entzündlichen Organveränderungen beobachtet wurden. Man findet gelegentlich Rundzelleninfiltrate, zum Teil perivasculär gelegen, in den Nieren. Von *Boughton* und *Longcope* sind weitere Veränderungen beschrieben worden, die vielleicht über die häufigen spontanen nephritischen Veränderungen der Kaninchen (*Ophüls*, *Bell* und *Hartzell*) hinausgehen. Die am vorliegenden Material beobachteten Nierenveränderungen lassen ebensowenig wie die häufig gefundenen Bronchopneumonien einen Schluß darüber zu, ob sie im Zusammenhang mit der Serumbehandlung entstanden sind.

## V. Mesenchymale Reaktionen.

## Milz.

Die Reaktionen des lymphatischen Apparates und der Milz bei immunisatorischen Vorgängen sind bereits Gegenstand eingehender Studien gewesen. Die Anwendung exakter Methoden hat eine absolute Zunahme des lymphatischen Gewebes, wie auch die Entwicklung neuer Sekundärknötchen und großer Reaktionszentren ergeben (*Hellman* und *White*, *Ehrich*). Auch am vorliegenden Material ist eine Hyperplasie

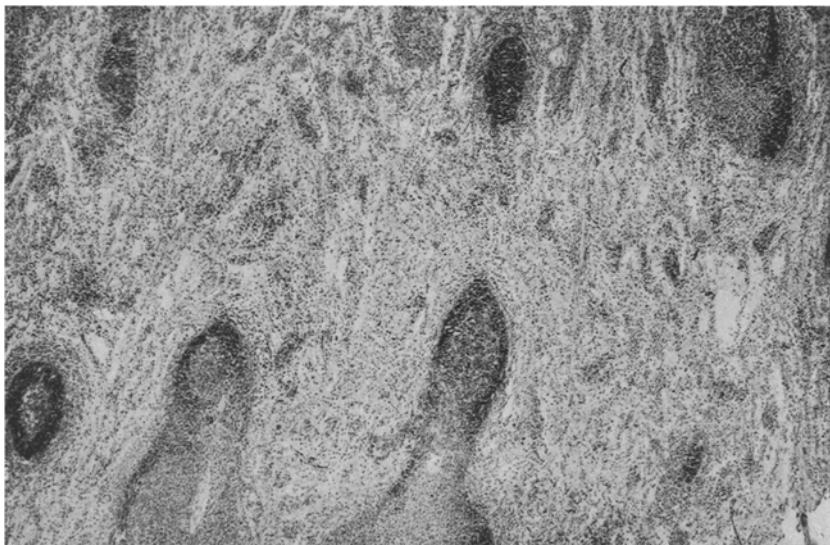


Abb. 8. Kaninchen 148, Milz. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 28. Follikel durch Proliferation großer Zellen verdrängt, nur ein haubenförmiger Rest erhalten. Sinus klaffend. Breite Follikelaußenzone.

der Knötchen, das Auftreten großer Keimzentren und Vorkommen starker Milzschwellungen beobachtet worden. In der Tabelle 2 sind die entsprechenden Angaben zusammengestellt.

Viel bearbeitet wurden ferner die zelligen Reaktionen der Milz. *Kuczynskis* Versuche an Mäusen mit chronischer Streptokokkeninfektion zeigten wohl zuerst, welch tiefgreifende Wandlungen des Zellbildes hier vor sich gehen können. *Öller* arbeitete an *Meerschweinchen* und mit einem nichtbakteriellen Antigen (Hühnerblutkörperchen). Seine Befunde beruhen nach *Seemann* und *Gerlach* und *Finkeldey* zum Teil auf mißverständlicher Deutung normaler Verhältnisse; in der Milz fand sich nach *Öller* eine ausgedehnte „adventitiell-retikuläre“ Zellreaktion. Dabei soll eine Neubildung vieler kleiner Follikel schon in Zeiträumen von 30—60 Min. erfolgt sein. An dem vorliegenden Material wurden keine

Befunde erhoben, die in so schneller Zeit erkennbar wurden. Vielmehr beansprucht der zellige Umbau der Milz, welcher im folgenden zu beschreiben ist, mehrere Tage zu seiner Entstehung.

Auf die im Schrifttum vorliegenden Mitteilungen über Myelopoese, Riesenzellbildung und andere Wandlungen der Milz während der Immunisierung braucht an dieser Stelle nicht eingegangen zu werden, da — außer den eingangs erwähnten Änderungen der Größe der Follikel und des ganzen Organs — keine entsprechenden Beobachtungen gemacht

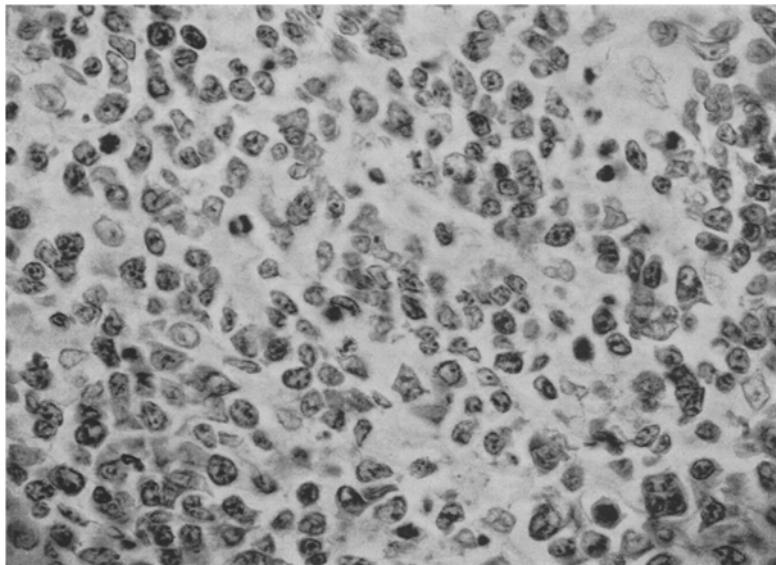


Abb. 9. Kaninchen 148, Milz. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 320. Aus einem großzelligen Follikel. Starke Proliferation großer mesenchymaler Zellen mit zahlreichen Kernteilungsfiguren. Der Unterschied gegen die blasseren, aber nicht viel größeren Reticulocyten ist deutlich.

wurden. Vielmehr entwickelte sich im Anschluß an die Wiedereinspritzung eine eigenartige zellige Reaktion, welche bei 8 von 12 Tieren, die den Shock überlebten, beobachtet wurde. Zunächst sei ein charakteristischer Befund geschildert.

Kaninchen 148, 3900 g. Sensibilisierung durch 5 Einspritzungen in Muskeln im Abstand von 5—6 Tagen. Nach 5 Tagen Einspritzung in die Haut von 0,25 ccm Pferdeserum: Gut markstückgroßes Ödem mit kleiner fleckiger zentraler Blutung. Nach 24 Stunden intravenöse Reinjektion mit 20 ccm Pferdeserum. Die Blutungen nehmen deutlich an Größe zu. Es treten keine Shockerscheinungen auf. Nach 2 Tagen Töten durch Nackenschlag. Sektion o. B., abgesehen von einer starken Schwellung der Milz, die schätzungsweise aufs 3—4fache vergrößert ist.

Mikroskopischer Befund der Milz: Schon bei schwacher Vergrößerung fallen grundlegende Änderungen in der Struktur der Milz auf. Von den Follikeln ist nur ein ganz schmaler haubenförmiger Rest stehengeblieben (Abb. 8). Nur wo diese

Kalotten tangential getroffen sind, sieht man einen regelrechten Ring von Follikelgewebe, der von einer breiten Follikelaußenzone umgeben ist. Die Gefäße der Pulpa und die Sinus sind strotzend blutgefüllt, der Zellgehalt stark herabgesetzt, so daß die Pulpastränge als punktierte helle Stränge erscheinen.

Bei starker Vergrößerung ergibt sich eine vollständige Umwandlung der zelligen Zusammensetzung der Milz. Die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten sind vollständig aus dem Organ geschwunden. In den erhaltenen Teilchen der Follikel liegen über mittelgroße Lymphocyten mit ziemlich breitem Protoplasma und aufgehellten Kernen. Im übrigen aber herrscht ein bestimmter Zelltyp vor, der sich bei Immersionsbetrachtung etwa folgendermaßen beschreiben läßt (Abb. 9):

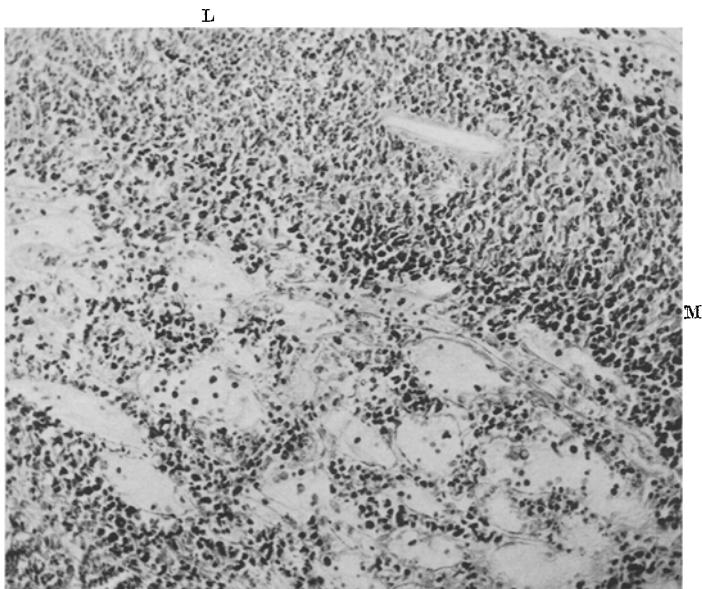


Abb. 10. Kaninchen 77, Milz. Methylgrün-Pyronin. Vergr. 1 : 410. Die neugebildeten großen Zellen heben sich durch ihr tiefdunkles Protoplasma stark heraus (M). Die Lymphocyten des Follikels blaß und verwaschen (L).

Die Kerne sind sehr groß, sie stehen in der Größe etwa zwischen den Kernen der Reticulocyten und denen der „Lymphoblasten“, also der großen Lymphocyten. Auch bezüglich der Anordnung und Menge des Chromatins nehmen sie eine Mittelstellung zwischen diesen beiden Zellen ein; die Kernmembran ist deutlich und dunkel, aber nicht breit, die Kernkörperchen heben sich als ziemlich feine Gebilde scharf von dem Untergrund ab, sind aber kräftiger als beim Reticulocyten entwickelt. Die Form der Kerne ist ein unregelmäßiges Längsoval, jedoch sind niemals tiefere Einschnürungen oder Furchungen der Kerne zu erkennen. Das Protoplasma ist stark basophil und von unregelmäßig polygonalem Bau, manchmal etwas zipfelig. Meistens bilden die Zellen ein lockeres Mosaik, protoplasmatische Verbindungen sind ebensowenig wie die Anlagerung an ein retikuläres Fasernetz nachweisbar. Ganz auffallend ist die ungeheure Vielzahl von Kernteilungen.

Das Protoplasma der Zellen färbt sich mit Methylgrün-Pyronin tief dunkelrot (Abb. 10). An derart gefärbten Präparaten kann die Anordnung der Zellen gut sichtbar gemacht werden; sie sind nahezu das einzige Zellelement der Pulpastränge,

abgesehen von den — nicht vermehrten — Reticulocyten, einigen großen Lymphocyten und Polynukleären. Die Sinusendothelen zeigen keinerlei Mobilisierung oder Ablösung ins Lumen, so wie das etwa *Dieckmann* abgebildet hat. Dementsprechend bestehen auch keine morphologischen Übergänge zu diesen Zellen. Die Zellen sind oxydasenegativ.

An dem gegebenen Beispiel ist zu ersehen, daß die Milz durch eine großzellige Wucherung vollständig umgeformt wird. Das kann nun in verschiedenem Grade vor sich gehen, so daß eigenartige Bilder entstehen. Die leichtesten Grade der großzelligen Wucherung sind auf die Knötchenaußenzone beschränkt, welche dann den dunklen Follikel als breiter heller Wall umgibt. Ist ein Keimzentrum entwickelt, so entsteht dadurch ein charakteristisches Bild von „Dreischichtung“, indem von innen nach außen eine lymphoblastische, eine lymphocytäre und eine großzellige Schicht aufeinanderfolgen. Dann kommt es aber auch an manchen Stellen vor, daß das Knötchen von der großzelligen Wucherung „aufgebrochen“ wird, welche sich in die Knötchenmitte hinein erstreckt und hier, so wie in Abb. 8, das restliche lymphatische Gewebe einfach verdrängt. Ausgangspunkt der Zellwucherung ist die Pulpa und sicherlich auch die Umgebung der Schlagadern.

Die Zuordnung der wuchernden Zellen macht nicht geringe Schwierigkeiten. Der erste Gedanke an eine Wucherung von Reticulumzellen mußte fallengelassen werden. Denn man sieht zwischen den wuchernden jungen Zellen die Reticulumzellen als ganz normale ruhende Gebilde liegen, mit keinerlei Kernteilung. Wenn man auch wesentliche Zellwandlungen während der Wucherung zugibt, sind die beschriebenen Unterschiede gegen Reticulo- ebenso wie gegen Histiocyten zu groß, um hier Beziehungen vermuten zu können. Es handelt sich offenbar um primitive mesenchymale Zellen mit geringer funktioneller Differenzierung. Vitalspeicherungsversuche mußten leider unterbleiben, da sie den Verlauf der Hautreaktionen beeinflußt hätten. Leider fehlen auch spätere Stadien der Entwicklung, welche darüber aufklären könnten, was aus diesen Zellen wird. Zur Zeit und auf Grund der vorliegenden Befunde war die enge morphologische Beziehung zu den großen Lymphocyten, den „Lymphoblasten“, bei der Zuordnung der Zellen ausschlaggebend. *Ehrich* leitet die Lymphocyten von primitiven, mesenchymalen, ruhenden Zellen ab. Er bildet (3) eine Entwicklungsreihe ab, welche von diesen Zellen über prälymphocytäre Formen zum großen Lymphocyt führt. Die Übergangsformen zeichnen sich durch vieleckige Form, ziemlich helle Kerne mit kräftig entwickelten Nukleolen aus. Es ist nicht zu leugnen, daß sie bezüglich der Form und Färbbarkeit unsernen großzelligen Formen nahestehen. Es läßt sich aber vorerst nicht sagen, ob hier nur die einfache Wucherung primitiver mesenchymaler Zellen oder eben die Entstehung zahlloser „prälymphocytärer Formen“ vorliegt. Hier können nur Zeitreihenversuche Aufklärung bringen. Die letztere Deutung würde voraus-

setzen, daß ein Ersatz der Lymphocyten in ungewöhnlich starkem Maße vor sich geht. Und dafür wären allerdings die Grundlagen in dem nahezu vollständigen Schwund der reifen Lymphocyten aus der Milz gegeben, ebenso in den oben beschriebenen, allerdings selten beobachteten Bildern eines krisenhaften Lymphocytenzerfalles in der Milz im Anschluß an die Wiedereinspritzung.

### Leber.

Daß im mikroskopischen Bild der Leber im Laufe von Immunisierungsprozessen charakteristische Veränderungen auftreten können, ist seit den Untersuchungen von *Siegmund*, *Epstein*, *Pentimalli* und *Arndt* bekannt. *Siegmund* beschrieb Aktivierungsprozesse an den *Kupfferschen* Zellen nach Einspritzung lebender Colibacillen beim Kaninchen. *Epstein* fand die Entstehung verschiedener Zellformen, welche er sämtlich von den Sternzellen ableitete; dazu gehören große basophile Rundzellen, Makrohistiocyten, histiocytaire Riesenzellen, pseudoeosinophile Monocyten, megakaryocytenähnliche Zellen. Die granulierten Formen sollen im übrigen den typischen Bau der Monocyten zeigen und oxydasennegativ sein; aber „die Differenzierungsrichtung im Sinne einer myeloischen Metaplasie“ sei gegeben. *Pentimalli* spricht sogar von leukämieähnlichen Veränderungen der Leber mit Hinsicht auf mächtige Infiltrate der peritonealen Felder. *Arndt* sah eine diffuse oder knötchenförmige Wucherung der Sternzellen bei Pferden, die zur Antiserumgewinnung dienten.

Über die Deutung, welche diese Forscher ihren Befunden gaben, wird noch zu sprechen sein. Zunächst sei der mikroskopische Befund einer Leber geschildert, welche alle in Frage kommenden Veränderungen in hohem Grade aufwies.

Kaninchen 120, 2450 g. Sensibilisierung durch 3 subcutane, 5 intraperitoneale und 1 intravenöse Injektion von je 2 ccm Pferdeserum in Abständen von 5 bis 6 Tagen. Nach einem Intervall von 32 Tagen intracutane Injektion von 0,25 ccm Pferdeserum. Es bildet sich daraufhin ein typisches *Arthus*-Phänomen mit großer zentraler Blutung. Nach 24 Stunden intravenöse Reinfektion von 15 ccm Pferdeserum. Leichte Shocksymptome. Auftreten einer schweren sekundären Blutung im Bereich des *Arthus*-Phänomens mit Nekrose und Demarkierung des befallenen Hautbezirkes. Nach 3 Tagen durch Nackenschlag getötet. Sektion o. B.

Mikroskopischer Befund der Leber: Die zentralen Partien aller Läppchen zeigen hydropische Schwellung der Leberzellen. Homogene ausgedehnte Nekrosen sind nicht vorhanden, jedoch liegen in vereinzelten Acini nahe der Zentralvene ziemlich große, gut abgegrenzte Infiltrate. Bei stärkerer Vergrößerung findet man in ihnen noch vereinzelte Leberzellen, zum Teil mit schon gelöstem Kern. Es handelt sich wohl um kleinste Nekrosen, die nun zu einer starken reaktiven Wucherung histiocytaire Elemente geführt haben. Außerdem liegen in den Herden, besonders zentral, viele zerfallene Leukocyten. Am Rand sind intakte, neu zugewanderte Gelapptkernige zu sehen.

Die peritonealen Felder sind mächtig verbreitert und dicht mit Zellen histiocytaire Charakters infiltriert. Dadurch sind sie nicht mehr sickel- oder sternförmig, sondern vollrund. Die Portalvenen weisen polsterartige Verdickungen der Intima an mehreren Stellen auf; die Infiltrate, die verschiedentlich auch

in das benachbarte Lebergewebe übergreifen, sind aus großen Lymphocyten und Histiocyten zusammengesetzt.

Es besteht keine Stauungshyperämie, keine Verfettung von Leberzellen. In weiten Teilen der Läppchen finden sich ruhende oder nur wenig geschwollene und abgerundete Sternzellen. Diese geben zuweilen feinkörnige positive Fettfärbung.

Die auffallendste Veränderung sind umschriebene, zwischen den Leberzellbalken gelegene Infiltrate. Sie sind von wechselnder Größe, können nur 4—5, aber auch 20—30 und mehr Zellen enthalten. Die Zellen haben sich meist nicht in Reihen angeordnet, sondern liegen in nischenartigen Ausweitungen der Capillaren. Die Betrachtung bei Immersionsvergrößerungen ergibt, daß es sich um ganz verschiedene Gebilde handelt. Einige solche Gruppen werden zur Schilderung herausgegriffen (Abb. 11 und 12).

Die meisten solchen Herde sind aus mittelgroßen, runden Zellen mit stark basophilem Protoplasma zusammengesetzt. Ihre Kerne haben ein kräftiges Chromatingerüst und sind häufig eingefurcht. Man sieht nun, wie das schon *Epstein* beschrieben hat, alle Übergänge von der ruhenden, abgeflachten Sternzelle bis zu diesen Formen. Das Protoplasma kann flach, spindelig, birnenartig geformt sein oder aber vollständig abgerundet. Die Kerne zeigen allmähliche Aufhellung des bei der ruhenden Zelle sehr dichten Chromatingerüstes. Auch bei den abgerundeten, „mobilisierten“ Zellen bestehen noch beträchtliche Unterschiede in der Anordnung des Chromatins. Es sei gleich erwähnt, daß auch Riesenformen mit gleicher Basophilie des Protoplasmas vorkommen, die allmählich zu einer megakaryocytenähnlichen Form überleiten, die noch zu beschreiben ist.

Nun sieht man aber zahlreiche Gruppen, bei denen zwar die Lagerung der Zellen, das Verhalten der Kerne und die tiefe basophile Färbung ganz die gleichen sind. Aber in der Umgebung des Kernes ist eine halbmondförmige Aufhellung eingetreten, welche stets durch Eosin diffus rötlich gefärbt wird. Und zwar handelt es sich hauptsächlich um große Zellen, die sich in dieser Art differenzieren. In einer Gruppe von mehreren Zellen können alle diese gleiche Entwicklungsstufe zeigen. (Es ist zu bemerken, daß bei diesen Zellen der Kern nichts von Radspeichenbau zeigt, sondern ein relativ lockeres Chromatingerüst.) Häufiger aber werden dann schon weitere Formen erkennbar, bei denen das Protoplasma überhaupt nicht mehr basophil ist, sondern entweder diffus rot oder aber nunmehr schon rot gekörnt ist. Dabei kann man an den Größenverhältnissen und der Kernform durchaus sehen, daß nicht andere Zellformen vorliegen als die vorher beschriebenen. Nur ist gerade bei diesen Zellen eine Tendenz zur Aufhellung des Kernes deutlich.

Schließlich gibt es weitere Gruppen, welche die gleichen großen Zellen mit Mitosebildern bei gleichzeitiger partieller eosinophiler Granulation des Protoplasmas zeigen, und zwar zuweilen sogar mehrere Mitosen in einem kleinen Knötchen. Hier werden nun auch stark eosinophil gekörnte Zellen getroffen, deren Veränderungen am Kern nicht mehr gestatten, von eosinophilen Monocyten (*Epstein*) zu sprechen. Vielmehr finden sich tiefe Furchen der Kerne, welche zu regelrechter Lappung führen, auch stab- und lochkernige Zellen. Das sind Befunde, die einem Histiocytus nicht zukommen. Vergleicht man solche „gelappten“ Kerne mit reifen Pseudoeosinophilen des Blutes, so muß gesagt werden, daß ihre Kerne lockerer, mit mehr netzartiger Chromatinstruktur versehen sind als bei den zirkulierenden Zellen, auch sind die Einschnürungen weniger tief. Jedoch sind am Plasma und den Granulationen keine Unterschiede nachzuweisen. Die Oxydasereaktion gibt wenig befriedigende Ergebnisse. Es färben sich öfter in einem solchen kleinen Zellhaufen 1—3 Zellen an, ohne daß man aber an solchen Präparaten sagen könnte, daß es sich wirklich um die in Frage stehenden Zellen handelt. Der Befund läßt sich nicht verwerten.

Außerdem treten in der Leber zwei verschiedene Riesenzellformen auf. Im einen Fall handelt es sich um syncytiale Gebilde mit etwa 3—6 Kernen. Man

erkennt ohne weiteres an der Form der Kerne und der intertrabeculären Lage, daß hier überstürzte Neubildung monocytärer Elemente aus den Sternzellen vorliegt,

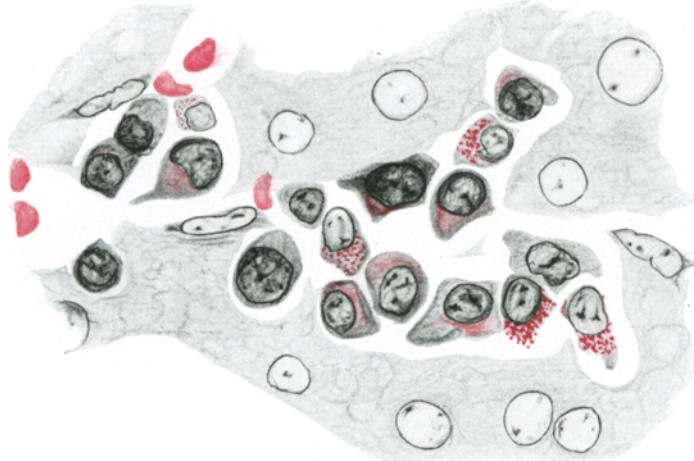


Abb. 11. Kaninchen 120, Leber. May-Grünwald-Giemsa. Gezeichnet mit Abbés Apparat. Vergr. 1 : 1200. Jugendliche myeloische Zellen in der Leber: Promyelocyten und Myelocyten. Außerdem große basophile Rundzellen.

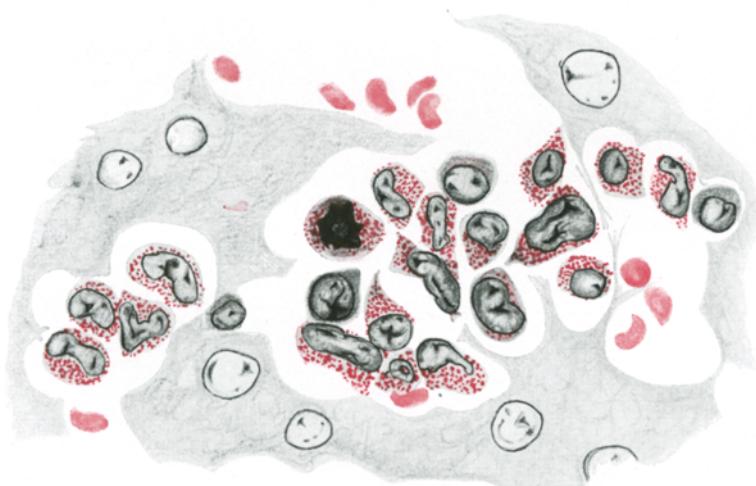


Abb. 12. Präparat und Wiedergabe wie bei Abb. 11. Reifung myeloischer Zellen in der Leber. Mitose. Verschiedenste Übergänge in der Kernform vom Myelocyt zum Gelappt-kernigen.

welche noch nicht zur Teilung des Plasmas geführt hat. Amitotische Teilungen wurden nicht beobachtet. Zuweilen sind tiefe Einschnürungen des Plasmas sichtbar, vielleicht Beginn der Abschnürung einzelner Teile.

Die andere Form der Riesenzellen scheint sich aus den gleichen basophilen Rundzellen zu entwickeln, die oben eingehend geschildert wurden. Und zwar ist hier eine Formenreihe leicht aufzustellen, die mit Aufhellung des Kernes und Vergrößerung des Zelleibes beginnt. Es entstehen so die Formen, welche von *Epstein* als Makrohistiocyten bezeichnet werden. An manchen dieser treten schon Einschnürungen des Kernes auf, die bei den größeren Formen ganz den Charakter der Zelle bestimmen. Der Kern ist hier ganz hell, abgesehen von vielen Nukleolen beinahe optisch leer. Das Protoplasma bleibt basophil, eine sichere Körnelung konnte in den Schnittpräparaten nicht nachgewiesen werden. Bei den größten Formen, die in den vorliegenden Präparaten selten sind, nimmt der Kern dann die bekannte bizarre Gestalt der Megakaryocytenkerne an, die durch viele tiefe

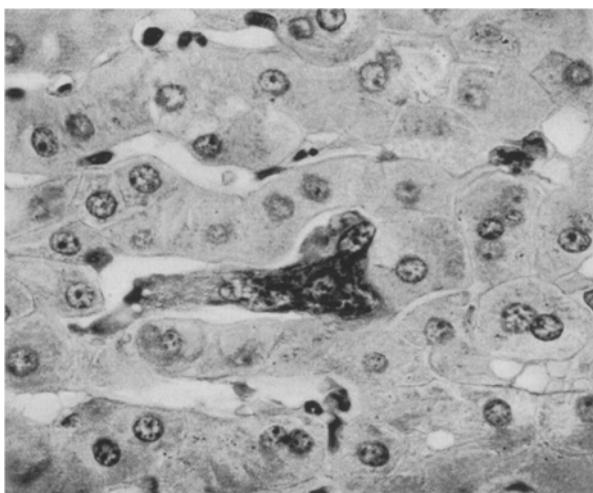


Abb. 13. Kaninchen 121, Leber. Eisenhämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 370. Megakaryocyt. Deutliche „Fransung“ des nach links in das Capillarlumen hängenden Protoplasmas.

Einschnürungen und Vorbuchtungen bestimmt ist. In Abb. 13 ist eine derartige Zelle dargestellt, bei der auch ein weiteres häufiges Verhalten des Protoplasmas zu erkennen ist: es ist gelappt und hängt als ausgefranstes Gebilde in den freien Blutstrom.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß im zirkulierenden Blut neben reifen Gelapptkernigen und Lymphocyten recht viele große monocytaire Formen, allerdings meist ohne Pseudoeosinophilie, vorkommen. In den Capillaren der Leber sieht man noch vereinzelt Phagozytose von Leukocyten. Auch die Riesenkernzellen haben verschiedentlich Leukocyten phagocytiert, wie an den verklumpten Kernresten und vereinzelten eosinophilen Körnchen in deren Nähe kenntlich ist.

Der geschilderte Leberbefund steht nicht vereinzelt da. Die Wucherung der Sternzellen in der geschilderten Art wurde bei mehreren Tieren beobachtet (Tabelle 2), bei Kaninchen 121 sogar in noch größerem Ausmaß. Bei diesem Tier war ebenfalls bezüglich der Riesenzellen und dem Auftreten eosinophil granulierter Zellen der gleiche Befund zu erheben, nur waren prozentual viel mehr der neugebildeten Zellen einfache basophile Rundzellen.

Versucht man nun, diese Vielheit zelliger Reaktionen nach der Natur der beteiligten Zellen zu ordnen, so wäre zunächst auf die Mutterzellen der Neugebildeten einzugehen. Hier sind wohl die beschriebenen Bilder von Abrundung und Kernaufhellung der Sternzellen hinreichend, um in ihnen die Quelle von Neubildungen zu sehen. Außerdem kann per exclusionem vorgegangen werden: Ansässige intertrabeculäre Zellen mit ähnlichen morphologischen Eigenschaften kommen nicht vor. Die Einschwemmung mit dem Blute kann nicht die ausschlaggebende Rolle spielen: In der Milz werden weder Riesenzellformen noch junge myeloische Zellen beobachtet, im kreisenden Blut kommen zwar, nach den im Schnitt getroffenen Gefäßen zu urteilen, abnorm viele Monocytoide vor, doch sind die neugebildeten Zellen nach ihrer Lage nicht mechanisch eingespült, sondern in nischenförmigen Erweiterungen der Capillaren, fast granulomartig, entstanden.

Wie sollen nun aber die neuen Zellformen klassifiziert werden? Am einfachsten liegt es bei den großen Monocyten mit basophilem Protoplasma, die nach den sichtbaren Formenreihen in Übereinstimmung mit *Epstein* als mobilisierte Sternzellen aufgefaßt werden dürfen. Nur wird es zweckmäßiger sein, für sie den Namen Histiocyten zu vermeiden, denn die Entwicklung führt in gerader Linie von einer differenzierten Zelle des reticuloendothelialen Systems zur einkernigen, nicht-lymphocytären und nichtmyeloischen Zelle des Blutes, dem „Monocyte“. Hieran kann auch der Befund von mehrkernigen Riesenzellen nichts ändern, die als Folge der überstürzten Neubildung sichtbar werden. Nach den histologischen Bildern ist es sogar denkbar, daß sie schließlich noch vollständig geteilt werden.

Die Riesenkernzellen bilden ebenfalls eine Formenreihe von der losgelösten Sternzelle bis zu den vollentwickelten Formen. Die mittelgroßen Formen als Makrohistiocyten abzutrennen erscheint untrüglich, nicht nur wegen der obigen Bedenken, Abkömmlinge der Sternzellen als Histiocyten zu bezeichnen, auch weil dadurch ein Gegensatz zu den „megakaryocytenähnlichen Formen“ (*Epstein*) vorgetäuscht werden könnte. Die späten, regressiv veränderten Formen, welche *Epstein* als ähnlich den Knochenmarksriesenzellen bezeichnet, wurden nicht beobachtet. Das hängt wohl mit der Akuität der beobachteten Veränderungen in der Kaninchenleber zusammen. Nun ist aber das Vorhandensein echter Megakaryocyten in der Milz der kleinen Nager eine ganz gewöhnliche Erscheinung, ihr Vorkommen in der Leber jugendlicher Tiere ebenfalls bekannt. Es ist darum nicht einzusehen, warum diese Zellen, welche sich morphologisch durch nichts von den Knochenmarksriesenzellen unterscheiden, denselben nicht zugeordnet werden sollen. Der eigenartige Bau des Kernes, die Größenverhältnisse, die Beziehungen des Protoplasmas zum Capillarlumen erlauben ohne weiteres eine Identifizierung dieser Zellen. Daß sie phagocytär tätig sind, spricht

nicht dagegen; denn diese Eigenschaft kommt nach *Rauh* auch den Knochenmarksriesenzellen zu.

Was nun die Entstehung granulierter gelapptkerniger Zellen in der Leber anlangt, so wird hier eine gewisse Zurückhaltung in der Beurteilung angebracht sein. Weniger mit Bezug auf die Natur der Zellen, welche zur Beobachtung gelangten: Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier Zellen der myeloischen Reihe (Promyelocyt, Myelocyt, Jugendform, Stabkerniger, Gelapptkerniger) vorliegen. Auch werden aus der Anordnung der Zellen und dem Vorkommen von Kernteilungen unter ihnen zwei Folgerungen gezogen werden dürfen. Einmal handelt es sich um mehr als um die Entstehung pseudoeosinophil gekörnter Monocyten, wie das *Epstein* annimmt; denn es ist nicht bekannt, daß der Monocyt „vielgestaltigkernig“ werden kann. Auch ist die Folgerung unausweichlich, daß eine Vermehrung dieser myeloischen Elemente in der Leber vor sich geht.

Dagegen scheint uns das vorliegende Material *nicht* ausreichend, um mit Sicherheit eine Ableitung der promyelocytären Formen aus Sternzellen zu begründen. Will man hier die Brücke zwischen zwei Zellformen schlagen, deren biologische Rollen, Makrophage und Blutstammzelle, zunächst gegen eine solche Beziehung sprechen, so wird erst noch ein umfänglicheres Material vorliegen müssen. Die vorliegenden Befunde wurden nicht vorausgesehen. Darum fehlt die unbedingt erforderliche, ergänzende Verfolgung des Blutbildes und der histologischen Veränderungen im Knochenmark. Denn als Teilerscheinung einer schweren kritischen Zerstörung von Blutelementen mit nachfolgender Regeneration und bei Kenntnis der zirkulierenden Zellen würden die beschriebenen Befunde der richtigen Würdigung vielleicht weniger Schwierigkeiten machen. *Malyschew* glaubte ja, bei der sterilen traumatischen Entzündung der Leber eine myeloische Metaplasie nachweisen zu können, doch wurden sein Befunde von *Büngeler* und *Wald* sowie von *Gerlach* nur in einigen Punkten und gerade im wesentlichen *nicht* bestätigt. Unter den bisher bestehenden Versuchsbedingungen hat nur *Epstein* die Entstehung granulierter Zellen in der Leber gesehen und — wie oben erwähnt — auch nicht geradezu von myeloischer Metaplasie gesprochen.

#### Gefäße.

Die entzündlichen Veränderungen der Herz- und Lungengefäße wurden oben beschrieben. Daneben können nun in den Gefäßen aller untersuchten Organe Wucherungen zur Anschauung kommen, die ganz den am Endokard geschilderten gleichen. Sie sind hinreichend oft beschrieben, so daß hier darauf verzichtet werden kann (*Siegmund, Fahr*). Hier ist nur hervorzuheben, daß es sich in Wirklichkeit nicht um eine Wucherung endothelialer Zellen handelt. Sondern, da sich die Granulome aus großen Lympho- und Histiocyten zusammensetzen, und das

bedeckende Endothel oft fehlt, wird man die Herde eher in die Nähe der endokardialen Wucherungen stellen. Ihre Entstehung werden sie, ebenso wie diese (*Siegmund*), degenerativen Veränderungen des Endothels verdanken. So bleibt wenig Unterlage für die Annahme einer „endothelialen Reaktion“. Vielmehr ist es das „Stratum proprium“ der Intima (*Petersen*), welches auf eine Schädigung des Endothels reagiert.

*Siegmund* beobachtete gleichzeitig mit den subendothelialen Wucherungen hyaline, fibrinhaltige Knötchen der Intima und vertrat die Ansicht, daß sie durch den Zerfall der zelligen Granulome oder wandständiger Monocytenthromben entstehen. Diese Auffassung wird von *Ewald* und *Henschen* offenbar nicht geteilt. Auf Grund des vorliegenden Materials kann keine Stellung dazu genommen werden, da trotz großer Häufigkeit der Granulome die *Siegmundschen* Knötchen merkwürdigerweise nicht zur Beobachtung kamen.

### Besprechung.

Die Schilderung anaphylaktischer Organveränderungen bringt zugleich die Aufgabe mit sich, die ursächliche Bedeutung der verschiedenen wirksamen Faktoren zu untersuchen. In dieser Hinsicht sind schon Fehlschlüsse gemacht worden, indem alle morphologischen Befunde bei immunisatorischen Prozessen einseitig auf die Antikörperbildung bezogen oder, allgemeiner gesprochen, als Abwehrreaktionen gedeutet wurden. Im folgenden wird versucht, die Rolle unspezifischer Einflüsse, des eigentlichen anaphylaktischen Schadens und der Antikörperbildung beim Zustandekommen des schließlichen Gesamtbildes zu klären.

Es wurde bei der Schilderung der Entartungsvorgänge in der Leber und dem Herzmuskel darauf hingewiesen, daß hier unspezifische Schäden vorausgehen, die vielleicht auch ohne anaphylaktische Prozesse zu den gleichen Bildern führen können. Während aber dadurch keineswegs die Mitwirkung anaphylaktischer Schädlichkeiten ausgeschlossen ist, erscheint eine solche unbedingt erforderlich zum Zustandekommen *entzündlicher* Organveränderungen. Die Lokalisation derselben im rechten Herzen, dem bei der Reinkjection am schwersten belasteten Organ, gibt Auskunft darüber, auf welchem Wege überhaupt die Antigen-Antikörperreaktion Organe miteinbezieht. Wenn man davon absieht, daß sich das „Shockgewebe“, also vor allem glatte Muskulatur und Blutgefäßsystem, an der im Blut ablaufenden Reaktion beteiligt, kann man annehmen, daß für die lokalen anaphylaktischen Entzündungen, welche nach intravenöser Reinkjection des Antigens eintreten, eine wesentliche Ursache in unspezifischen Schäden liegt. Außer den vorliegenden Beobachtungen gibt es auch einen experimentellen Beleg: *Auers* Versuch. Bekanntlich sah *Auer* eine nekrotisierende Entzündung am Kaninchenohr, wenn er dort während des protrahierten Shocks eine einfache Xyloleinreibung

vornahm<sup>1</sup>. Zwar hat *Tannenberg* nicht die gleichen Ergebnisse erhalten, doch mag das in der Schwierigkeit begründet sein, welche die sichere Erkennung eines protrahierten Shocks macht (Diskussionsbemerkung von *Rößle*).

Während bei Degenerationen und örtlichen Entzündungen nur der spezifische und unspezifische Anteil an der Schädigung schwer zu trennen, der Charakter der *Schädigung* aber offenbar ist, sind die „mesenchymalen Reaktionen“ meistens als *Abwehr* gedeutet worden. Man hat sogar die Überschwemmung mit Antigen einer Infektion gleichgesetzt, obwohl doch diese Gleichstellung von infektiösen mit hyperergischen Reaktionen erst der morphologischen und ätiologischen Begründung bedürfte. Davon abgesehen bleibt aber der Einwand, daß mit morphologischen Mitteln aus den bisher beschriebenen cellulären Reaktionen keineswegs abgelesen werden kann, welchen Umständen sie ihre Entstehung verdanken: Der Antikörperbildung oder der Absättigung des anregenden Antigens. Diese sind viel zu eng miteinander verknüpft, als daß am sensibilisierten Tier *Vorgang* und *Folge* der Sensibilisierung *getrennt* werden könnten. Es ist besonders nachdrücklich darauf hinzuweisen, daß auch die einmalige Beibringung eines Antigens anaphylaktische Schädigungen und Entzündungen setzen kann, sobald die Frist bis zur Bildung der Antikörper verstrichen ist. Als Beleg sei an die Studien von *Pirquet* und *Schick* über die Serumkrankheit erinnert, der als lokale Erkrankung die von *Kellett* und *Wright* beobachtete lokale Entzündung der sensibilisierten Haut nach Ablauf einer bestimmten „Inkubationszeit“ entspricht. Auch am Kaninchen (*Fleisher* und *Jones*) und am Meerschweinchen (*Kellett*) kommen entzündliche Hautreaktionen auf gleiche Weise wie die Serumkrankheit zustande. Das Auftreten der Antikörper kann mit reaktiven entzündlichen Prozessen einhergehen, welche sich aber nicht am Entstehungsorte dieser Körper, sondern dort abspielen, wo sie dem Antigen begegnen. Wollte man den Ort der ersten anaphylaktischen Entzündung nur in einem antikörperbildenden Gewebe suchen, so müßte im Falle der Serumkrankheiten und vieler Exantheme die Haut als Bildungsstätte der Antikörper angesehen werden, ein Schluß, der wirklich schon gezogen worden ist.

Wendet man diese Überlegungen zunächst einmal auf die mehrfach beschriebenen und auch hier erhobenen Befunde an den Gefäßen an, so erhalten die Granulome und *Siegmundsen* Knötchen eine andere Deutung als bei manchen Autoren. Es wurde nämlich aus dem Vorkommen dieser Prozesse gefolgert, daß dem Endothel eine Abwehrfunktion zukomme und daß es sich bei Umstimmungen des Organismus in

<sup>1</sup> Eine Modifizierung dieses Versuchs stellte *Vaubel* an: Kühlte man die Haut reinjizierter, hyperergischer Kaninchen stark ab, so kann eine lokale Entzündung von der Schwere des *Arthus*-Phänomens entstehen; ähnlich verhalten sich die Gelenke hyperergischer Tiere bei unspezifischer Schädigung.

besonderem Maße beteilige. Während nun aber die morphologischen Befunde nur Anhaltspunkte für Schädigungen des Endothels mit reaktiver Wucherung subendothelialer Zellen ergeben haben, also eine solche Auffassung nicht stützen können, entspricht auch bei funktioneller Betrachtung die Rolle der Endothelien nur ihrer Eigenschaft als Uferzellen des Blutstroms. Die immunisatorischen Prozesse spielen sich in großem Umfange in der Blutbahn ab und hierbei werden die Endothelien infolge ihrer Lage in Mitleidenschaft gezogen. Daß sie überdies noch eine besondere Abwehrfunktion besitzen, hat sich weder an phagocytären Eigenschaften (*Ewald*) noch sonstwie zeigen lassen. Vielmehr ist *Ewald* durchaus beizupflichten, wenn er das wirkliche Organ der parenteralen Abwehr, das reticuloendothiale System, in den Vordergrund stellt.

Die eindrucksvollen Veränderungen an Milz und Leber, welche bei Immunisierungen beobachtet werden, hat *Epstein* folgendermaßen ge deutet: „Die Befunde zeigen vielmehr, daß bei Einhaltung einer Versuchsanordnung, welche den infektiös-entzündlichen Anteil von vornherein ausschließt, der Zustand der Immunität mit einer sehr lebhaften proliferativen und funktionssteigernden Aktivierung der differenzierungsfähigen histiocytären Zellen einhergeht, die mit der Bildung der Antikörper zweifellos in ursächlicher Beziehung steht“<sup>1</sup>. Es ist zu bemerken, daß auch *Epstein* die Befunde mehrfach injizierter Kaninchen schildert, also von Tieren, die schon im überempfindlichen Zustand reinjiziert wurden, und zwar gleichfalls intravenös. Darum ist die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit gegeben, daß die wiederholten Reinkjektionen in den Organen anaphylaktische Veränderungen hervorgerufen haben. Wie soll man nun Proliferationen nach Schädigung des Blutes und der blutbildenden Organe, welche als regeneratorisch aufgefaßt werden müßten, von den cellulären Reaktionen trennen, die als Begleiterscheinung einer vermehrten Antikörperproduktion auftreten könnten? Hier kann offenbar nur eine Versuchsanordnung aufklären, bei der einer der beiden Faktoren ausgeschlossen werden kann, und das ist die passive anaphylaktische Versuchsanordnung. Da noch gar nicht bekannt ist, wie sich eine solche auf die cellulären Reaktionen auswirkt, wird man auch keine Entscheidung darüber, ob es überhaupt einen morphologischen Ausdruck für den Vorgang der Antikörperbildung gibt, treffen können.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse lassen sich jedenfalls nicht in dieser Richtung verwerten. Die tiefgreifenden Veränderungen im cellulären Bild der Milz und Leber traten im Gefolge einer, oft mit Shockerscheinungen verknüpften Einspritzung beim überempfindlichen Tier auf und wurden weder bei akut noch bei früh nach der Wiedereinspritzung gestorbenen Tieren gefunden. Es ließen sich Befunde einer kritischen Zerstörung von Leuko- und Lymphocyten erheben, welche eine anschließende, regeneratorische Reaktion erklären würden. Ob die zelligen

<sup>1</sup> *Epstein*: 1. c. S. 117, *Sperrungen* wie im Original.

Reaktionen Ausdruck eines solchen Vorganges oder eines stürmisch einsetzenden Antikörperbildungsprozesses sind, kann aber nur die passive Versuchsanordnung entscheiden.

Die Auffassung von der Abwehrfunktion des reticuloendothelialen Systems bedarf auch keiner derartigen Befunde; sie ist gut und hinreichend gestützt durch den Einfluß der Speicherung auf immunisatorische Abläufe und die direkte Betrachtung der phagocytären Tätigkeit bei Behandlung mit geformten Antigenen [Gerlach (1)]. Das Reticuloendothel ist ein stets tätiges Organ der parenteralen Abwehr. Es ist vorläufig durch nichts erwiesen, daß die Ausübung seiner eigentlichen Funktion morphologische Auswirkungen haben müsse, von der Phagocytose natürlich abgesehen.

Demnach ist es also noch nicht möglich, das Gesamtbild der anaphylaktischen Organveränderungen bezüglich der Rolle unspezifischer oder anaphylaktischer Schäden, immunisatorischer oder reparatorischer Vorgänge befriedigend zu analysieren. Vom passiven Anaphylaxieversuch sind jedoch weitere Auskünfte über diese Fragen zu erwarten.

Am vorliegenden Material wurden neue und schwerere Befunde erhoben als in vorausgehenden Untersuchungen. Vielleicht ist die ganz hochgradige Shockempfänglichkeit zugleich ein Ausdruck für die Eignung eines Tieramaterials zum Studium anaphylaktischer Organveränderungen. Von 20 hochsensibilisierten (d. h. mehr als zweimal vorbehandelten) Tieren haben nur 12 die Reinkjection überstanden. Es ist schwierig, zu sagen, welche Besonderheiten der Injektionsweise diese hochgradige Anfälligkeit bewirkt haben, ohne daß vergleichende Untersuchungen über anders behandelte Tiere vorliegen. Zu denken ist an die Massivität der auslösenden Injektion als besonders wirksamen Faktor. Wird nämlich die Reinkjection mit einer kleinen Dosis vorgenommen, so binden die in großer Menge kreisenden Antikörper schon einen Großteil des Antigens ab, ehe es in den Organen Veränderungen hervorrufen kann. Erst große Antigenmengen durchbrechen die Antikörperschranke des Blutes. Außerdem mag es auch von Bedeutung sein, daß in den meisten Fällen die massive auslösende Einspritzung zugleich die erste *intravenöse* Verabreichung war. Im Laufe der Versuche wurden nämlich Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß die mehrmalige, vorausgehende Behandlung auf dem intravenösen Wege die Tiere für den Shock und anaphylaktische Organveränderungen weniger anfällig macht.

Viele Reaktionen sind bezüglich der Morphologie Veränderungen ähnlich, die im Laufe menschlicher Infektionskrankheiten auftreten. Es gibt aber hinreichend Anhaltspunkte, daß bakterielle Stoffe auch andere als anaphylaktogene Eigenschaften für den Säugetierorganismus besitzen, zum Teil durch Toxinwirkung, zum Teil durch Mechanismen, wie sie beim *Shwartzmanschen* Phänomen wirksam sind. Ehe die Rolle derartiger Vorgänge geklärt ist, wäre es verfrüht aus den morpho-

logischen Befunden ursächliche Schlüsse von weittragender Bedeutung zu ziehen.

### Zusammenfassung.

Werden beim sensibilisierten Kaninchen große Antigenmengen intravenös eingespritzt, so lassen sich an den Organen folgende Befunde erheben: Entartungserscheinungen in der Leber und am Herzmuskel, Entzündungen am Herzmuskel der rechten Kammer und in den Gefäßwänden und mesenchymale Reaktionen im Sinne einer großzelligen Umwandlung in der Milz und der Entwicklung monocytärer und myeloischer Zellen in der Leber.

Das Zustandekommen der degenerativen und entzündlichen Veränderungen wird von unspezifischen Schädlichkeiten beeinflußt. Ob in den mesenchymalen Reaktionen eine Abwehrfunktion zum Ausdruck kommt, läßt sich nach Versuchen an aktiv sensibilisierten Tieren nicht entscheiden. Manches spricht dafür, daß regeneratorische Vorgänge wesentlicher oder allein ausschlaggebend sind; Klärung in dieser Hinsicht kann der passive Anaphylaxieversuch bringen.

### Schrifttum.

- Airila*: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **31**, 388 (1914). — *Apitz*: (1) Zbl. Path. **50**, 9 (1930). — (2) Z. exper. Med. im Druck. — *Arndt*: Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 243. — *Arthus*: Arch. internat. Physiol. **7**, 471 (1908/09). — *Aschoff* u. *Tawara*: zitiert nach *Fahr* l. c. — *Auer*: (1) J. of exper. Med. **14**, 476 (1911). — (2) J. of exper. Med. **32**, 427 (1920). — *Auer* and *Robinson*: J. of exper. Med. **18**, 450 (1913). — *Bally*: J. of Immun. **17**, 223 (1929). — *Bell* and *Hartzell*: J. inf. Dis. **24**, 628 (1919). — *Beneke*: Beitr. path. Anat. **63**, 633 (1917). — *Beneke* u. *Steinschneider*: Zbl. Path. **23**, 529 (1912). — *Bieling*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, 438. — *Boughton*: (1) J. of Immun. **1**, 105 (1916). — (2) J. of Immun. **2**, 501 (1917). — (3) J. of Immun. **4**, 213 (1919). — *Büngeley* u. *Wald*: Virchows Arch. **270**, 150 (1928). — *Callaway*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 580 (1930/31). — *Coca*: J. of Immun. **4**, 219 (1919). — *Dieckmann*: Virchows Arch. **239**, 451 (1922). — *Dietrich*: (1) Virchows Arch. **254**, 830 (1925). — (2) Z. exper. Med. **50**, 85 (1926). — (3) Dtsch. med. Wschr. **1928** II, 1328. — *Domagk*: (1) Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — (2) Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 280. — *Drinker* and *Bronfenbrenner*: J. of Immun. **9**, 387 (1924). — *Ehrlich*: (1) J. of exper. Med. **49**, 347 (1929). — (2) J. of exper. Med. **49**, 347 (1929). — (3) Beitr. path. Anat. **86**, 281 (1931). — *Epstein*: Virchows Arch. **273**, 89 (1929). — *Ewald*: Beitr. path. Anat. **83**, 681 (1930). — *Fahr*: Beitr. path. Anat. **85**, 445 (1930). — *Fleisher* and *Jones*: J. of exper. Med. **54**, 597 (1931). — *Fränkel*: Krkh.forsch. **2**, 335 (1926). — *Freifeld*: Klin. Wschr. **1928**, 1645. — *Gerlach*: (1) Virchows Arch. **270**, 205 (1928). — (2) Krkh.forsch. **6**, 279 (1928). — *Gerlach* u. *Finkeldey*: (1) Krkh.forsch. **6**, 29 (1927). — (2) Krkh.forsch. **7**, 131 (1928). — *Gerlach* u. *Haase*: Krkh.forsch. **7**, 143 (1928). — *Grégoire*: Krkh.forsch. **9**, 97 (1931). — *Gruber*: (1) Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 313. — (2) Virchows Arch. **245**, 123 (1923). — (3) Virchows Arch. **258**, 441 (1925). — *Hajos* u. *Németh*: Dtsch. Arch. klin. Med. **45**, 513 (1925). — *Hellman* u. *White*: Virchows Arch. **278**, 231 (1930). — *Henschchen*: Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 539 (1927). — *Heubner*: Arch. f. exper. Path. **4**, 370 (1906). — *Kellett*: J. of Path. **33**, 981 (1930). — *Kellett* and

*Wright*: J. of Path. **33**, 917 (1930). — *Klinge*: (1) Krkh.forsch. **3**, 174 (1926). — (2) Virchows Arch. **278**, 438 (1930). — (3) Virchows Arch. **279**, 1 (1931). — (4) Virchows Arch. **279**, 16 (1931). — (5) Beitr. path. Anat. **88**, 185 (1930). — *Klinge* u. *Vaibel*: Virchows Arch. **281**, 701 (1931). — *Kuczynski*: (1) Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 47. — (2) Virchows Arch. **234**, 300 (1921). — (3) Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — *Kusama*: Beitr. path. Anat. **55**, 459 (1913). — *Longcope*: (1) J. of exper. Med. **18**, 678 (1913). — (2) Arch. int. Med. **15**, 1079 (1915). — *Malyschew*: Beitr. path. Anat. **78**, 1 (1927). — *Martin* et *Croizat*: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1151 (1929). — *Metz*: Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1932). — *Miller*: J. of exper. Med. **40**, 544 (1924). — *Nordmann*: Physiologic. Rev. **11**, 41 (1931). — *Öller*: Krkh.forsch. **1**, 28 (1925). — *O'Neill*, *Moy* and *Manwaring*: J. of Immun. **10**, 583 (1925). — *Ophüls*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **8**, 75 (1910). — *Pentimalli*: Virchows Arch. **275**, 193 (1929). — *Petersen*: Histologie und mikroskopische Anatomie, Bd. 4 und 5, S. 301. 1931. — *Pirquet* u. *Schick*: Die Serumkrankheit. Berlin u. Wien: Franz Deuticke 1905. — *Plesch*: Klin. Wschr. **1931**, 871. — *Ribbert*: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 205. 1924. — *Rößle*: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 180. — *Schwartz* u. *Bieling*: Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 226. — *Scott*: J. of Path. **15**, 31 (1911). — *Seegall* and *Seegall*: (1) J. of exper. Med. **54**, 249 (1931). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 390 (1929). — *Seegall*, *Seegall* and *Jost*: J. of exper. Med. **55**, 155 (1932). — *Seemann*: (1) Beitr. path. Anat. **74**, 345 (1925). — (2) Beitr. path. Anat. **78**, 526 (1927). — (3) Beitr. path. Anat. **79**, 1 (1928). — (4) Beitr. path. Anat. **79**, 16 (1928). — *Semsroth* u. *Koch*: Krkh.forsch. **8**, 191 (1930). — *Shwartzman*: Klin. Wschr. **1930** II, 1925 u. 1974. — *Siegmund*: (1) Klin. Wschr. **1922** II, 2566. — (2) Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 114. — (3) Zbl. Path. **35**, 276 (1924/25). — (4) Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 260. — (5) Münch. med. Wschr. **1925**, 639. — (6) Z. exper. Med. **50**, 72 (1926). — (7) Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 231. — *Silberberg*: Virchows Arch. **267**, 483 (1928). — *Tannenberg*: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 144. — *Vaibel*: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — *Wells*: (1) J. of exper. Med. **11**, 1 (1909). — (2) Zbl. Path. **23**, 945 (1912).