

Über den Mechanismus der akuten Entzündung.

Von

Prof. Dr. V. H. Moon.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. Januar 1935.)

Diese Ausführungen beschränken sich auf eine Erörterung der frühen Gefäß- und Zellphänomene, welche sich in und um das Gebiet der örtlichen Gewebsschädigung entwickeln. Diese Reaktionen bestehen im wesentlichen in: a) Veränderungen im Ausmaß der Gefäße, b) der örtlichen Entwicklung eines Exsudats und c) allgemeiner und örtlicher Leukocytose. Die späteren Phasen der örtlichen Entzündung werden nicht besprochen werden.

Die Lösung von biologischen Problemen ähnelt oft in mancher Beziehung dem Zusammenpassen der Stücke eines Zusammensetzspiels zu einem sinngebenden Bild. Zueinander in Beziehung stehende Teile sind mit Genauigkeit und bis in die kleinsten Einzelheiten durch unabhängige Forschungen herausgeholt worden. Wenn derartige Einzelbefunde miteinander in eine richtige Beziehung gebracht werden, so ergeben sich Deutungen, die um so überzeugender werden, falls durch nachfolgende Untersuchungen die fehlenden Teile hinzugefügt werden. So hat sich denn ein bedeutsames Umrißbild des Entzündungsvorganges ergeben bei der Zusammenfügung und Auswertung von genauen Beobachtungen und Angaben in bezug auf Faktoren, welche den peripheren Kreislauf beeinflussen, da gerade sie für die Kreisläufeigentümlichkeiten der Entzündung von Bedeutung sind.

Untersuchungen von Krogh¹ und seinen Mitarbeitern haben gezeigt, daß Capillaren nicht einfache passive Röhren sind, sondern daß sie einen ihnen eigenen Tonus und Kontraktionsvermögen besitzen. Einer der Mechanismen der das Kontraktionsvermögen kontrolliert, ist hormonaler Natur und ist unabhängig von Innervation. Er wies nach, daß unter normalen Verhältnissen eine aus der Hypophyse stammende Substanz die Kontraktion der Capillaren herbeiführt und dadurch ihr Lumen für den Kreislauf schließt. Die Abwesenheit von Sauerstoff und die Ansammlung von Stoffwechselschlacken in den Geweben verursacht allmählich eine Erschlaffung der Capillarwände, wodurch der Blutzufuß wiederhergestellt wird. Mit der Zufuhr frischen arteriellen Blutes, durch das die Stoffwechselschlacken entfernt werden und Sauerstoff herbeigebracht wird, tritt wieder der hormonale Faktor in Tätigkeit und

verursacht eine Kontraktion der Capillaren. Dieser Zyklus wiederholt sich automatisch; unabhängig von der Innervation, und in Zwischenräumen, die der funktionellen Tätigkeit des Gewebes entsprechen.

*Krogh, Dale*² und andere fanden, daß viele Stoffe, welche als Capillargifte angesprochen werden, so auf Capillaren wirken, daß sie ihren Tonus und ihr Kontraktionsvermögen vernichten. Zu dieser Gruppe von Substanzen gehören Histamin, gewisse Betäubung verursachende Drogen und viele andere chemische Stoffe. Unter ihrem Einfluß werden die Capillaren atonisch, erweitern sich, ihre Durchlässigkeit erhöht sich und sie reagieren nicht mehr auf Reize, welche normalerweise eine Zusammenziehung herbeiführen. Dieser Befund ist von großer Bedeutung, wie augenblicklich gezeigt werden wird.

Das Verhalten der Capillaren unter anormalen Verhältnissen, wie zum Beispiel in Gebieten von Gewebsschädigung, wird beeinflusst durch andere Agenzien und bringt einen anderen Mechanismus in den Vordergrund. Die Untersuchungen von *Lewis*³ und seiner Mitarbeiter haben viel zur Klärung dieses Mechanismus beigetragen. Wenn die normale Haut mit einem stumpfen Instrument kräftig gestrichen wird, so wird sie vorübergehend blaß infolge von augenblicklicher Gefäßkontraktion. Eine rote Linie entwickelt sich innerhalb von 3—15 Sek. entlang der Bahn des Striches. Diese rote Linie ergibt sich durch die Erweiterung kleinster Gefäße. Diese Hyperämie ist nicht passiver sondern aktiver Natur, da die Reaktion sich auch in einer Haut entwickelt, die infolge passiver Anschoppung cyanotisch ist oder blau infolge von Kälte ist. Sie ist unabhängig von nervöser Kontrolle, da sie ebenso deutlich in einer Haut mit degenerierter Nervenversorgung gesehen wird, oder auch in Hautgebieten, welche durch Nervenblockade mit Cocain gefühllos gemacht worden sind. 15—30 Min. nach Anlegung des Striches breitet sich eine leuchtende Rötung von 1—3 cm Breite nach beiden Seiten aus. Dieses sich ausdehnende „Flammenzeichen“ hat unregelmäßige und eingekerbte Ränder, zahlreiche kleine Inseln von leuchtend roter Farbe kommen außerhalb des Hauptgebietes des Flammenzeichens vor. Dieses Flammenzeichen hängt von der Unversehrtheit der Hautnerven ab und ist das Ergebnis der Erweiterung der in dem Nachbargebiet der Schädigungszone befindlichen Arteriolen. Bald danach schwillt das zentrale rote Gebiet an und wird blaß. Es bildet sich eine typische Quaddel infolge eines Ödems, das durch die erhöhte Durchlässigkeit des Endothels der beteiligten Capillaren verursacht ist. Die chemische Untersuchung der Ödemflüssigkeit derartiger Quaddeln zeigte, daß sie einen dem Blutplasma nahekommenden Proteingehalt aufweist. Ihr Proteingehalt ist höher als der in den Lymphspalten desselben Gliedes befindlichen Flüssigkeit oder der von Ödemflüssigkeit bei wassersüchtigen Kranken.

Lewis bezeichnete diese auf Reizung folgende örtliche Reaktion als die „dreifache Reaktion“, da sie aus 3 voneinander in Natur und Mechanismus getrennten Einzelreaktionen besteht. Diese Einzelreaktionen sind kurz gesagt: 1. örtliche Erweiterung und Anschoppung der Capillaren, 2. ein auf Reflexerweiterung der benachbarten Arteriolen beruhendes „Flammenzeichen“, und 3. örtliches, durch erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwände verursachtes Gewebsödem. Die vollständige 3fache Reaktion tritt auch in Gebieten auf, deren sensorische Innervation kürzlich unterbrochen worden ist. In Haut jedoch, die durch mit Cocain hervorgerufene Nervenblockade betäubt ist, erfolgt die örtliche Rötung und Quaddelbildung wie bei normaler Haut, während das sich ausbreitende Flammenzeichen fehlt. Ebenso ist das Flammenzeichen abwesend in Gebieten, deren Hautnerven völlig entartet sind. Aus diesen Gründen wurde das Flammenzeichen als ein Axonreflex gedeutet, der auf einer Erweiterung der benachbarten Arteriolen beruht, während die örtliche Erweiterung der Capillaren und das Ödem durch einen Mechanismus verursacht würde, der unabhängig von Nervenversorgung ist.

Die 3fache Reaktion wurde in charakteristischer Weise durch verschiedene Agentien hervorgerufen. Unter ihnen befinden sich Histamin, Verbrennungen, Erfrierungen, faradischer Strom, starkes Licht, verschiedene Säuren, Alkalien und Salze, Senföl, Cantharidin, Brennesselstiche, Bisse und Stiche von Insekten und Pepton und Proteine bei empfänglichen Personen. Bakterielle Gifte und andere Formen von Schädigungen wurden mit ähnlichen Ergebnissen geprüft. *Lewis* bringt eine eindrucksvolle Menge von Beweismaterial, in verschiedenartigen Versuchen gewonnen, bei; es stützt den Schluß, daß diese Reaktion nicht durch das Reizmittel selbst verursacht wird, sondern durch eine Substanz, die von den Zellen in Antwort auf die Reizung frei gemacht wird. Zahlreiche Analogien wurden gefunden zwischen dieser Substanz und Histamin. Er schließt daraus, daß der mechanische Strich oder irgendeine Form von Hautreizung eine Schädigung der tief gelegenen Epidermiszellen hervorruft, welche in Antwort hierauf eine diffusionsfähige Substanz frei machen, die wie Histamin auf die Capillarwände wirkt, indem sie eine Erweiterung und erhöhte Durchlässigkeit erzeugt. *Lewis* konnte diese Substanz nicht von Histamin unterscheiden. Da ihm jedoch die absolute chemische Identifizierung fehlt, so spricht er von ihr als der H-Substanz. Er stellte fest, daß wo immer die Haut eine akute Reaktion in der Form der „3fachen Reaktion“ zeigt, diese Reaktion durch die H-Substanz ausgelöst wird.

*Harris*⁴ fand, daß Histamin in diffusibler Form in Säugetierhaut nach Verbrennungen frei gemacht wird. Er machte physiologische Prüfungen auf Histamin in normaler menschlicher Epidermis und fand 22—24 mg Histamin pro Kilogramm. *Kalk*⁵, *Lewis* und *Harmer*⁶ bestätigten diesen Befund. Histamin wurde von vielen Untersuchern (*Best* und *McHenry*⁷) in ähnlichen Beträgen in Lungengewebe und Magen-Darmschleimhaut nachgewiesen und in wechselnden Beträgen in anderen Geweben. Die Einspritzung von wässrigen Auszügen von normaler menschlicher Haut in normale Haut erzeugt Quaddeln, die nicht von denen mit Histaminlösung hervorgerufenen unterschieden werden können. Ähnliche Injektionen mit Salzlösung verursachten keine derartige Reaktion. *Loos*⁸ erzeugte eine akute seröse Entzündung in Kaninchenohren durch die Anwendung von heißem Wasser. Er extrahierte Histamin von dem entzündeten Ohr in 8facher Konzentration verglichen mit der im normalen Ohr desselben Kaninchens vorhandenen. Er stellte auch fest, daß Histamin in einer Verdünnung von 1 : 40 000 die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten *in vitro* vermehrt. Andere Beobachtungen haben auf das Bestehen von Beziehungen zwischen Histamin und den mit Gewebsschädigung verbundenen Phänomenen hingewiesen. Vieles, was über Histamin bekannt ist, beruht auf den Untersuchungen von *Dale* und seinen Mitarbeitern. Er wiederholte und bestätigte die Untersuchungen und Schlußfolgerungen von *Lewis* und stellte fest⁹, daß „wenn die H-Substanz nicht Histamin ist, sie eine Substanz ist, die Histamin unmittelbar abgibt, wenn die einfachsten und am wenigsten schädigenden Verfahren, die man entwickeln kann, zur Extrahierung der Zellen und seiner Isolierung für chemische Untersuchung angewendet werden. Wir verfügen über ebensogute chemische Beweise für das Vorhandensein von Histamin in den Zellen des Körpers im allgemeinen und für seine Freisetzung aus ihnen unter gewissen Bedingungen, als wir sie in bezug auf die Existenz des Adrenalins in dem Nebennierenmark und für seine Sekretion als solches in das Blut haben.“

Krogh bekräftigte die Schlußfolgerung, daß Histamin oder H-Substanz von Säugetierhaut frei gesetzt werden, wann immer wie immer die Zellen geschädigt werden, und daß es die Capillaren in 2 Besonderheiten beeinflusst: Es veranlaßt sie, sich zu erweitern und ruft dadurch örtliche Hyperämie hervor, und es erhöht ihre Durchlässigkeit und erzeugt dadurch örtliches Ödem und Schwellung. *Lewis* fand, daß sowohl die „3fache Reaktion“ nach Schädigung als auch die Reaktion nach Stichung der Haut mit Histaminlösung eine örtliche Erhöhung der Temperatur

hervorrufen. *Kling*¹⁰ fand, daß die therapeutische Anwendung von Histamin auf die Haut durch Kataphorese die örtliche Temperatur um 2—3° erhöht. Histamin, selbst in starker Verdünnung, wirkt reizend auf die sensorischen Nerven und ruft Schmerzen hervor. Dieser Faktor neben der durch das Ödem erzeugten erhöhten Spannung mag für den Schmerz verantwortlich sein, der auf örtliche Zellschädigung folgt. Die örtlichen Hautreaktionen auf Histamin (H-Substanz) bestehen in Hitze, Rötung, Schmerz und Schwellung, den klassischen Merkmalen der akuten Entzündung. Es ist selbstverständlich, daß 3 von diesen nur die sichtbaren Erscheinungen von Gefäßveränderungen sind.

Die Ergebnisse von vielen unabhängigen Untersuchungen, erweitert und in Beziehung gesetzt durch die Arbeiten von *Lewis* und *Dale*, ergeben ein verständliches Bild von den Gefäßveränderungen, welche das frühe Entzündungsstadium kennzeichnen: Die Zellen des normalen Gewebes enthalten eine Verbindung von Histamin in einer nicht diffusionsfähigen Form. Die Mengen von Histamin sind größer in Geweben, welche am meisten Schädigungen ausgesetzt sind, wie die Haut, das Atmungssystem und der Magen-Darmkanal. Die Zellen geben nach erfolgter Schädigung örtlich Histamin in einer diffusionsfähigen Form ab. Dieses wirkt auf die benachbarten Capillaren und veranlaßt ihre Erweiterung und macht sie refraktär gegen Substanzen oder nervöse Impulse, welche Kontraktion hervorrufen. Es vermehrt auch die Durchlässigkeit des Capillarendothels und verursacht dadurch Transsudation von Plasma, welches als Ödem in Erscheinung tritt. Wenn die sensorischen Nervenfasern erhalten sind, so ruft Histamin (H-Substanz) eine Reflexerweiterung der benachbarten Arteriolen hervor und erhöht dadurch den Zufluß von Blut. Der Gefäßmechanismus der Entzündung, der in Erweiterung der Arterien und Capillaren, Anschoppung, Ödem und Schwellung besteht, hat dadurch eine annehmbare Erklärung gefunden. Aber in dem so weit zusammengesetzten Bilde fehlen einige wichtige Teile. Welche Beziehungen bestehen möglicherweise zwischen dem Histamin (H-Substanz), das von den geschädigten Zellen frei gesetzt wird, und dem Leukocytenphänomenen, die den Entzündungsvorgang begleiten?

Nachdem viele von *Lewis'* Beobachtungen über Reaktionen an menschlicher Haut bestätigt worden waren, wurden Versuche zur Erforschung des Verhaltens der Leukocyten bei ähnlichen Schädigungen ausgeführt. Eine milde örtliche Verbrennung wurde als die Schädigung gewählt, welche die für derartige Beobachtungen geeignetsten Bedingungen abgibt. Sie ist eine einfache Schädigung, welche weder durch Nekrose, Verletzung oder die Gegenwart von Bakterien oder irgendeiner fremden Substanz kompliziert ist. Es wird kein äußeres Agens oder Faktor dabei eingeführt. Die Reaktion auf eine derartige Schädigung muß völlig von endogenen Prozessen abhängen. Derartige Reaktionen wurden zum Gegenstand weiterer Untersuchungen gemacht.

Es wurden in eigenen Versuchen Verbrennungen an Meerschweinchen gesetzt. Ein 5 mm dicker Metallstab mit glatten Enden wurde sterilisiert

und in Wasser auf 90° C erhitzt. Das Ende dieses Stabes wurde dann gegen die Bauchhaut eines Meerschweinchens für 10 Sek. gehalten. Der ganze Bauch war vorher geschoren, rasiert und sterilisiert worden wie für einen chirurgischen Eingriff. Die Möglichkeit einer Infektion wurde weiter dadurch vermindert, daß der Bauch nach erfolgter Verbrennung mit einem Verband steriler Gaze bedeckt wurde. Eine Serie derartiger Verbrennungen wurde in Zwischenräumen an demselben Tier gemacht, das dann schmerzlos getötet wurde. Schnitte von der Haut wurden darauf für mikroskopische Untersuchung angefertigt. Innerhalb einer Stunde nach gesetzter Verbrennung waren die Capillaren und kleinen Venen im tiefen cutanen und subcutanen Gewebe stark erweitert und deutliches Ödem vorhanden. 2 Stunden nach der Verbrennung konnten Leukocyten in mäßiger Menge in der Nachbarschaft der feinsten Gefäße im ödematösen Unterhautbindegewebe gesehen werden. In späteren Perioden waren die Leukocyten in fortschreitend größerer Zahl vorhanden und waren weit von den Gefäßen weggewandert. Diese Wanderung war nicht gleichmäßig nach allen Richtungen, sondern erfolgte hauptsächlich von den Gefäßen in Richtung auf die verbrannte Hautoberfläche. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß eine Substanz die wandernden Leukocyten nach den verletzten Zellen hin anzog. Wiederholungen dieses Versuchs ergaben gleichförmige Befunde. Diejenigen, welche keine Untersuchungen über akute Entzündung mit genau bekannten Zeitfaktor gemacht haben, haben möglicherweise eine unklare Vorstellung über die Schnelligkeit, mit der sich der Entzündungsprozeß in vorher normalem Gewebe entwickelt. Die Gefäßreaktion ist unmittelbar, die Entwicklung des Ödems beginnt nach einigen Minuten und die leukocytaire Wanderung innerhalb einer Stunde. Innerhalb von 8 Stunden sind die sämtlichen Kennzeichen der akuten Entzündung in ausgesprochenem Grade vorhanden. Die Gewebsfibrillen sind geschwollen und durch starkes Ödem voneinander getrennt und eine dichte leukocytaire Infiltration ist vorhanden (Abb. A und B).

In einem anderen Versuch wurden Blasen erzeugt durch Verbrennung von normaler menschlicher Haut, welche vorher wie für chirurgische Eingriffe sterilisiert worden war. Die Öffnung eines Reagensglases von 5 mm Durchmesser, das mit Wasser von 90° C gefüllt war, wurde gegen die Haut für 5 Sek. gehalten. Eine charakteristische hyperämische Reaktion mit umgebendem Flammenzeichen entwickelte sich sofort. Kurz darauf verursachte die ödematöse Schwellung durch eine Ablösung der oberflächlichen Epithellagen die Bildung einer Blase. Leukocytenzählungen an derartiger Blasenflüssigkeit wurden in verschiedenen Zwischenräumen nach diesen Verbrennungen gemacht. Innerhalb von 3—5 Stunden wurden zwischen 8600—17 340 Leukocyten pro Kubikmillimeter Blasenflüssigkeit gefunden. Dieses kann nicht der Wirkung von Bakterien zugeschrieben werden, da keine Bakterien in der Flüssigkeit gefunden

waren; noch kann es durch irgendein äußeres Agens verursacht sein, da keine Substanz irgendwelcher Art dabei eingeführt worden war. Man kann nicht umhin die Schlußfolgerung zu ziehen, daß die Substanz, welche Leukocyten anzog, von den verletzten Zellen stammte.

Beobachtungen von anderen Untersuchern bestätigten diese Schlußfolgerungen. *Pack*¹¹ berichtete, daß ein Faktor, den er „Brandtoxin“ nannte, chemotaktisch für Leukocyten ist. *Schattenberg* und *Harris*¹² zeigten, daß eine örtliche Leukocytose entsteht, wenn Kaninchenohren in Wasser von 44° C getaucht werden.

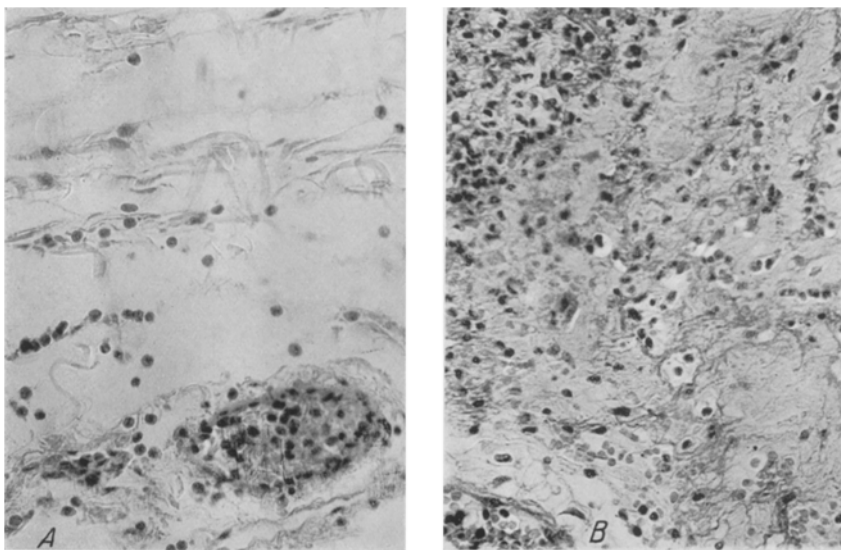


Abb. A u. B. Mikrophotographien der subcutanen Reaktion nach experimentellen Verbrennungen. A: nach 1 Stunde; Hyperämie, Ödem und Diapedese der Erythrocyten und Leukocyten sind sichtbar. B: nach 8 Stunden; dieselben Merkmale wie in A, hier sind sie ausgeprägter. Fibrin ist auch vorhanden.

Die unbehandelten Ohren derselben Kaninchen dienten als Kontrollen. *Pack*, *Underhill*¹³, *Askanazy*¹⁴ und andere bezeugten, daß eine allgemeine Leukocytose auf ausgedehnte, oberflächliche Verbrennungen folgt. *Locke*¹⁵ untersuchte das Blut unmittelbar nach erfolgter Verbrennung bei 10 Patienten. In jedem Falle bestand eine starke Leukocytose. In einem Falle wurden 78 000 Zellen gezählt 30 Min. nach der Verbrennung. Die Zählungen schwankten zwischen 10 000—50 000 innerhalb von 2,5 Stunden in den übrigen Fällen. Er fand, daß eine ausgesprochene Leukocytose innerhalb von einer Stunde auftritt, die zunimmt und im Verhältnis zur Schwere der Verbrennung steht. In tödlichen Fällen war die Zahl regelmäßig über 50 000. Keine andere bekannte Ursache ist imstande eine derartig hohe Leukocytose in so kurzer Zeit hervorzurufen. Es erscheint so, als wenn ein plötzlicher Ruf zu den Waffen Myriaden von Verteidigern aus ihren Zelten gerufen hat. Wurde der Alarm telegraphiert auf dem Nervenwege, oder wurde er zum Knochenmark und anderen entfernten Teilen durch die allerfeinste Wirkung einer diffusiblen Substanz gebracht, welche von beschädigten Zellen frei gesetzt wird?

Es hat den Anschein, als wenn die Wirkungen des Histamins auf die Leukocytose nicht gründlich erforscht worden sind. Es sind bisher wenige Beobachtungen über diese Beziehungen gemacht worden. *Dale* und *Laidlaw* berichteten, daß Histaminshock bei Katzen durch Leukopenie begleitet ist. *Andreoli* und *Luechi*¹⁶ machten Untersuchungen über die Wirkungen von Histamin auf die menschliche Magensekretion. Leukocytenzählungen wurden dabei beiläufig gemacht und eine mäßige, jedoch bestimmt vorhandene Leukocytose festgestellt. *Weiß*, *Robb* und *Ellis*²⁰ fanden eine Vermehrung der Leukocyten in jedem von 5 Personen nach der Injektion Histamins in kleine Menge. Die Beobachtungen von *Dale* und *Laidlaw* über Leukocytose wurden gelegentlich der Erforschung des Histaminshocks bei Katzen gemacht und waren nicht der Hauptgegenstand der Experimente. Ihre Aufmerksamkeit war in erster Linie auf die Schwankungen des Blutdrucks, die Blutkonzentration und die Capillärphänomene gerichtet, die nach der Injektion von genügend hohen Dosen auftraten, um den Kreislauf tiefgehend zu beeinflussen. Eine Überfülle von Daten wurde von ihnen über diese Phasen ihrer Versuche gegeben. Es wurden jedoch keine Aufzeichnungen über Leukocytenzählungen gemacht, noch wurde über die zeitlichen Zwischenräume oder die Zahl der Beobachtungen berichtet. Sie glaubten, daß dieses Phänomen nicht von besonderer Bedeutung wäre und schrieben es dem niedrigen arteriellen Blutdruck zu, der durch Verlangsamung der Blutströmung ein Anhaften der amöboiden Körperchen an die endotheliale Auskleidung hervorriefe. Infolge des Charakters und des Zweckes ihrer Versuche haben wahrscheinlich ihre beiläufigen Beobachtungen über Leukopenia eine weiter verbreitete Annahme gefunden als ihre Autoren es gewünscht haben würden. Im Schrifttum sind von mir keine weiteren Versuche zu diesen Punkt gefunden worden.

Es wurde der Versuch gemacht, die Beobachtungen von *Dale* und *Laidlaw* zu bestätigen. Die Leukocyten des Blutes erwachsener Katzen

Tabelle 1.

Versuch	Leukocyten vor	Histamin mg	Nach					
			1/2 Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.
1	12 600	2	11 800	9 400	16 100	23 700		19 250
2	12 750	1	8 800		25 600	22 400	20 350	
3	13 850	2		26 400	42 650	38 200	34 900	
4	13 900	2		6 200	28 900	32 800	19 000	
5	13 500	1		13 700		14 950		24 250
6	10 350	1		13 400	25 500			
7	15 200	2		17 800	25 800	24 100		
8	12 400	1,5		31 150	34 750	22 100		
9	11 300	2	13 800	17 900	24 600	36 000	28 900	
10	13 500	1,5	14 350	16 800	17 350	17 800	33 700	34 300
11	16 300	2,0		24 500		36 600		28 500
12	13 000	1,5		18 700		21 500		29 100

wurden vor und in Zwischenräumen nach der intravenösen Einspritzung von kleinen Mengen steriler Histaminlösung gezählt. Die Dosen des gegebenen Histaminphosphats und die Leukocytenzahlen sind in Tafelform gegeben.

In 3 Fällen (1, 2 und 4) wurde eine Abnahme in der Leukocytenzahl am Ende einer Stunde beobachtet. Wenn die nachfolgenden Zählungen nicht gemacht worden wären, so würden diese Ergebnisse angezeigt haben, daß auf Histamininjektionen eine Leukopenie folgt. Aber in jedem Falle war die Leukopenie nur vorübergehend und wurde von einer ausgesprochenen Leukocytose gefolgt. In allen Fällen, in denen 1 mg bis 2 mg Histaminphosphats intravenös injiziert wurden, folgte eine Zunahme der Leukocyten im fließenden Blut. Jeder Katze wurde für Kontrollzwecke eine intravenöse Injektion von Salzlösung gegeben. Schwankungen in der Leukocytenzahl innerhalb von 5 Stunden nach der Injektion der Salzlösung waren weniger als 1000 Zellen pro Kubikmillimeter Blut in jedem Falle. In unseren Versuchen mit Katzen erzeugte die intravenöse Injektion von Histamin regelmäßig eine Leukocytose.

In einem anderen Versuch wurden Affen (*Macacus Rhesus*) subcutan mit wechselnden Dosen von Histaminphosphat in physiologischer Salzlösung gespritzt. Leukocytenzählungen wurden unmittelbar vor und in Zeitabständen nach den Injektionen gemacht. Aseptische Technik wurde gewahrt. 3 Affen wurden benutzt. Nachfolgende Injektionen wurden nicht eher gemacht bis die auf die vorhergehende Injektion folgende Leukocytose völlig abgeklungen war. Gewöhnlich verstrichen 3—4 Tage zwischen den einzelnen Injektionen. Der Puls und die Atmung, welche in häufigen Zwischenräumen nach der Histamineinspritzung geprüft wurden, zeigten nur leichte Schwankungen vom Normalzustand. Blutdruckuntersuchungen wurden nicht vorgenommen. Erscheinungen von Kreislaufstörungen shockartigen Charakters wurden in keinem Falle gesehen. Die Histaminmengen und die Leukocytenzahlen werden in folgender Zusammenstellung gegeben.

Tabelle 2.

Vor	Histamin mg	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	24 Std.	48 Std.
5 550	9	57 550	36 800	26 700	20 750	18 950	11 100
6 650	6	14 400	16 250	41 400	36 000	17 000	17 150
5 450	4,5	24 150	19 400	7 850	7 760	4 400	9 100
12 050	2,5	25 750	26 100	23 100	24 700	12 300	7 150
7 700	2,25	9 050	22 850	15 000	16 300		12 350
5 430	1,5	20 000	40 000	19 400	18 600	14 300	11 000
6 500	1	6 150	13 650	16 650	15 700	11 200	8 000
5 400	0,75	15 450	18 850	18 940	19 650	9 800	9 200

Es ist ersichtlich, daß ein scharfer Anstieg der Leukocytenzahl auf die Injektion von selbst 0,75 mg Histamin folgt. Der Höhepunkt der Leuko-

cytose tritt gewöhnlich 2—4 Stunden nach der Injektion auf. In einem Falle jedoch, in welchem 9 mg Histaminphosphat gegeben wurden, erschien die Höchstleukocytose von 57 550 innerhalb einer Stunde. Dieses Ergebnis mag mit der hohen Leukocytose verglichen werden, die auf ausgedehnte Hautverbrennungen folgt. Die subcutane Einspritzung von Histamin war in unseren Händen stets von einer Leukocytose bei Affen gefolgt.

Einige Berichte haben darauf hingewiesen, daß Histamin auch Leukocyten *in vitro* beeinflusst. *Wolff*¹⁷ berichtet, daß eine 0,000025% Histaminlösung stark chemotaktisch war. *Blum*¹⁸ jedoch war außerstande irgendwelche Anzeichen zu finden, daß Histamin chemotaktische Wirkungen hat. Auch von uns wurde ein erfolgloser Versuch gemacht, die Angaben von *Wolff* zu bestätigen. Weder unter genauer Beobachtung der von ihr angegebenen Technik noch mit Abänderungen derselben konnten wir eine erhöhte Zuwanderung der Leukocyten wahrnehmen. Es wurden dann Experimente ausgeführt, die weiteres Beweismaterial in dieser Hinsicht verschaffen sollten. In einer Serie von Versuchen wurden gleichgroße, zylindrische Stückchen von Hollundermark (4 mm × 10 mm) erst in Äther, dann in Alkohol und schließlich in Salzlösung für je 24 Stunden eingetaucht, um irgendwelche löslichen Substanzen zu entfernen. Sie wurden dann mit einer Histaminphosphatlösung von 1 : 10 000 getränkt und mittels einer Kanüle nach der Methode von *Moon* und *Konzelmann*¹⁸ in tierisches Gewebe eingepflanzt. Einige wurden in die Bauchhöhle eingeführt, andere in das lose subcutane Bindegewebe. In jedem Falle wurde ein Stückchen von in Salzlösung getränkten Hollundermarks als Kontrolle in ähnlicher Weise eingepflanzt. 9 Histaminpfropfe wurden in Affen, 8 in Katzen und 4 in Meerschweinchen eingepflanzt. Nach 6—24 Stunden wurden die Tiere getötet und die Reaktion um den Histaminpfropf mit der Kontrolle verglichen. In jedem Falle war eine deutliche Hyperämiezone von ungefähr 2 cm Durchmesser um den Histaminpfropf sichtbar. Diese war in den Kontrollen nicht vorhanden. Die Capillaren und kleinen Venen waren in diesem Gebiet stark erweitert, prall mit Blut gefüllt und auffallend deutlich im Vergleich mit denen der Kontrollen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte zahlreiche Leukocyten um die Histamin- und Kontrollpfropfe. Es waren keine Anzeichen von einem aktiven Eindringen der Zellen in das Mark vorhanden und die Leukocyten waren anscheinend ebenso zahlreich um das Kontrollmark wie um das histaminenthaltende Mark.

In einer anderen Tierserie wurde Histamin mit 2% Neutralagar gemischt subcutan injiziert. Agareinspritzungen ohne Histamin dienten als Kontrolle. Die Hyperämie war ausgesprochener um den Histaminagar, die Leukocytose war jedoch gleich stark in beiden Fällen. Keiner dieser Versuche ist frei von gewissen Graden von örtlicher Gewebsschädigung sowohl bei der Einpflanzung der Histamin- als auch der Kontrollpfropfe.

Die Gegenwart einer fremden Substanz im lebenden Gewebe wird eine akute Entzündung und eine leukocytaire Infiltration hervorrufen. Diese Versuche in vivo haben kein Beweismaterial beigebracht, daß Histaminphosphat chemotaktisch ist.

Histaminphosphat in einer Verdünnung von 1 : 10 000 wurde intradermal in einen *Macacus rhesus* injiziert. 3 Stunden später wurde er getötet und die injizierte Stelle mikroskopisch untersucht. Die Leukocyten waren deutlich zahlreicher wo Histamin injiziert worden war als wo Salzlösung eingespritzt wurde.

Besprechung.

Die beschriebenen Versuche bringen Befunde, welche das Bild der akuten Entzündung dem Verständnis näher rücken. Sie deuten darauf hin, daß eine aus den verletzten Zellen stammende Substanz das Verhalten der Leukocyten beeinflußt. Die örtliche Wirkung führt zu einer örtlichen Ansammlung der Leukocyten, wie z. B. in dem an milde Verbrennungen angrenzenden Gewebe und in der Blasenflüssigkeit bei stärkeren Verbrennungen. Die Wirkung, wie sie in Fällen von ausgedehnten Verbrennungen der Haut von anderen berichtet worden ist, ist eine starke allgemeine Leukocytose. Derartige Wirkungen können nicht leicht als ganz oder teilweise auf nervöser Grundlage erklärt werden. Es hat bisher niemals gezeigt werden können, daß Leukocyten auf irgendeine Art von nervösem Reiz ansprechen. Man hat andererseits zeigen können, daß Entzündung und leukocytaire Infiltration sich in der charakteristischen Weise in Gebieten entwickeln, deren Nervenversorgung ganz unterbrochen ist. Die allgemeine Leukocytose, welche auf die Einspritzung von Histaminphosphat folgt, deutet darauf hin, daß Leukocyten in der Tat auf eine derartige Substanz ansprechen und man hat zufriedenstellend nachweisen können, daß eine Substanz, die nicht von Histamin unterschieden werden kann, von Zellen nach Gewebsschädigung frei gemacht wird. Die beschriebenen Versuche ergeben einen anderen Vergleichspunkt zwischen dieser Substanz und Histamin, obgleich sie keine Identität festlegen können. Es verbleibt die Möglichkeit, daß die Anziehung für Leukocyten, wie sie in unseren Versuchen beobachtet wurde, durch ein Produkt der geschädigten Zellen verursacht wurde, das nicht Histamin (H-Substanz) ist. Dies mag auch in bezug auf die auf ausgedehnte Verbrennungen folgende allgemeine Leukocytose der Fall sein. Aber es ist augenscheinlich, daß die diese Phänomene erzeugende Substanz von den beschädigten Zellen stammt. Die vorgebrachten Befunde dürfen allerdings nicht so ausgelegt werden, daß sie darauf hindeuten, eine von Zellen frei gemachte Substanz sei das alleinige chemotaktische Agens bei allen Entzündungsprozessen. Staphylokokken und andere Mikroorganismen können Leukocyten anziehen. Aber

Bakterien und andere gewebefremde Angenzien waren bei den beschriebenen Experimenten ausgeschlossen.

In der Sprache von *Lewis* ist das Agens, welches die Garnison alarmiert und die gefäßbedingten Verteidigungsmaßregeln mobilisiert, eine aus den Geweben stammende chemische Substanz. Die Vollkommenheit dieses Mechanismus ist derartig, daß die Verteidigung sofort und an jedem bedrohtem Punkt organisiert ist. Sie ist örtlich in Charakter und Ausführung und unabhängig von höheren Kontrollsystemen (Nerven) und Verteilungsfaktoren (Herz-Gefäß). Sie entwickelt sich und läuft ihren charakteristischen Gang selbst in entnervten Gebieten.

Der komplizierte tierische Organismus ist mit mehreren physiologischen Mechanismen versehen, welche nur in Notfällen in Tätigkeit treten. Sie sind schützend in Charakter, und beginnen automatisch zu arbeiten infolge eines Faktors, der mit den Bedingungen des Notfalles selbst in Zusammenhang steht. Beispiele für diese Auffassung sind die erhöhte Exkretion von Adrenalin in das Blut in Antwort auf Schmerz, Furcht oder Ärger, weiterhin die Koagulation des Blutes bei Verletzungen der Blutgefäße und die Entwicklung von Immunität als Reaktion auf Infektion usw. Die Entzündung wird am besten als ein in diese Klasse gehöriger Mechanismus angesprochen. Sie ist eine komplizierte Reaktion von Gefäßen und Zellen auf ein Trauma. Sie ist schützend in Charakter und Zweck und dazu bestimmt die Wirkung des schädlichen Agens zu vermindern und die Wiederherstellung und Ausbesserung zu erleichtern. Dieser Mechanismus, durch welchen beschädigte Gewebe eine von Nervenimpulsen und entfernter Kontrolle unabhängige örtliche und allgemeine Verteidigungsreaktion auslösen können, ist in bewundernswerter Weise den Zwecken der Verteidigung und der Wiederherstellung angepaßt.

Schlußfolgerungen.

Die Phänomene der akuten Entzündung sind als Reaktionen auf Substanzen erklärbar, welche von Gewebszellen nach erfolgter Schädigung frei gesetzt werden.

Örtliche Schädigung veranlaßt Zellen eine Substanz frei zu machen, welche gefäßerweiternde Fähigkeiten hat. Es werden Erweiterung der Capillaren, erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren und Ödem erzeugt.

Eine von beschädigten Zellen frei gesetzte Substanz zieht Leukocyten zu dem Schädigungsgebiet an. Die großen Mengen, welche bei ausgedehnter Schädigung frei gemacht werden, wie bei Verbrennungen, verursachen eine allgemeine Leukocytose.

Die subcutane oder intravenöse Injektion von Histamin wird von einer allgemeinen Leukocytose gefolgt. Die Tatsache liefert einen weiteren Vergleichspunkt zwischen Histamin und der von beschädigten Zellen frei gesetzten Substanz.

Die Gegenwart von Histamin in normalen Zellen setzt einen physiologischen Zweck voraus. Es erscheint so, daß eine seiner Funktionen ist, die entzündliche Reaktion in und um örtliche Gewebsschädigungen auszulösen.

Schrifttum.

- ¹ Krogh, A.: Anatomy and Physiology of Capillaries, 2. Ed. New Haven: Yale University Press 1928. — ² Dale, H. H. and A. N. Richards: J. of Physiol. **52**, 110 (1918). — Dale, H. H. and P. P. Laidlaw: J. of Physiol. **52**, 355 (1919). — Med. Res. Comm. Spec. Rep. XXVI. s. **1919**, 8—23. — ³ Lewis, Thomas: Blood Vessels of the Human Skin and Their Response. London: Shaw & Sons 1927. — ⁴ Harris, K. E.: Heart **14**, 161—176 (1927—1929). — ⁵ Kalk, H.: Z. klin. Med. **109**, 118 (1928). — Klin. Wschr. **1929**, 64. — ⁶ Harmer, I. M. and K. E. Harris: Heart **13**, 381 (1926). — ⁷ Best, C. H. and E. W. McHenry: Physiologic. Rev. **11**, 371 (1931). — ⁸ Loos, H. O.: Arch. f. Dermat. **164**, 199 (1931). — Z. exper. Med. **75**, 463 (1931). — ⁹ Dale, H. H.: Lancet, **1929 I**, 1235. — ¹⁰ Kling, D. H.: Ann. Surg. **99**, 568 (1934). — ¹¹ Pack, Geo. T.: Arch. f. exper. Path. **1**, 767 (1926). — ¹² Schattenberg, H. J. and W. H. Harris: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 375 (1921); **37**, 511 (1923). — ¹³ Underhill, F. P., R. Kapsinow and M. E. Fisk: Amer. J. Physiol. **95**, 315 (1930). — ¹⁴ Askanazy, M.: Pathologische Anatomie von L. Aschoff, 7. Aufl., Bd. I, S. 69. Jena: Gustav Fischer 1928. — ¹⁵ Locke, E. A.: Boston med. J. **147**, 480 (1902). — ¹⁶ Andreoli, G. and G. Lucchi: Minerva Med. **7**, 1117 (1927). — ¹⁷ Wolff, E. P.: J. of exper. Med. **34**, 375 (1921); **37**, 511 (1923). — ¹⁸ Bloom, Wm.: Hopkins Hosp. Rep. **33**, 185 (1922). — ¹⁹ Moon, V. H. and F. W. Konzelmann: Arch. f. exper. Path. **10**, 587 (1930). — ²⁰ Weiß, S., G. P. Robb and L. B. Ellis: Arch. int. Med. **49**, 360 (1932).