

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Hyperergische Arteriitis der Kranz- und Lungengefäße bei funktioneller Belastung¹.

Von

Reinhold Knepper, Münster und Georg Waaler, Oslo.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Januar 1935.)

Daß nach direkter Einspritzung des Antigens in das Gewebe des sensibilisierten Tieres mit dem Bindegewebe auch die im Entzündungsgebiet liegenden Gefäßwände im Sinne der hyperergischen Entzündung erkranken, ist nach den Arbeiten Rössles und Gerlachs als unumstrittene Tatsache bekannt und begegnet heute keinem wissenschaftlich ernst zu nehmenden Widerspruch mehr.

Lebhaft erörtert und vielfach widersprochen dagegen werden die Befunde von hyperergischer Arteriitis, die von *Klinge* und seinen Mitarbeitern *Vaubel* und *Junghans* experimentell an solchen Gefäßen erzielt wurden, die bei intravenöser Einspritzung des Antigens an Gefäßen auftreten, die von der Einspritzungsstelle weit entfernt liegen. Es sind das Befunde von morphologisch wohl gekennzeichneten eigenartigen Veränderungen der Gefäßwände, die nur durch Einwirken des Antigens von der Blutbahn aus an injektionsfernen Stellen erklärt werden können und die nur im vorbehandelten Versuchstier zu erzielen sind. *Klinge* hat daher diese Erscheinung als hyperergische Arteriitis bezeichnet und auf ihre grundsätzliche Bedeutung insofern hingewiesen, als dieses im Hyperergieexperiment auszulösende Gewebsbild den Gefäßwandschäden beim menschlichen Rheumatismus und ebenso bei der Periarteriitis nodosa entspricht.

Daher kommt dieser nach Einspritzung des Antigens in die Blutbahn des entsprechend sensibilisierten Tieres auftretenden typischen Arteriitis eine ganz besondere Bedeutung zu und *Knepper* hat sich bereits im Rahmen der früher schon gelegentlich einer Eklampsiestudie kurz erwähnten Untersuchungsreihe über die Lokalisation der allgemeinen Hypernergie, der Fixierung der Hypernergie im Gewebe (ohne direkte Einspritzung des Antigens) zugewandt. Es sollte geprüft werden, unter welchen Bedingungen und an welchen Orten des Körpers nach intravenöser Einspritzung solche Arterienveränderungen „spontan“, d. h. ohne direkte Einverleibung ins Gewebe eintreten.

¹ Die Arbeit wurde mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Notgemeinschaft ausgeführt, wofür auch an dieser Stelle gedankt wird.

In dem oben gekennzeichneten Sinne ist die hyperergische Arteriitis, deren experimentelle Erzeugung von *Vaubel* eingehend beschrieben ist, in letzter Zeit im Experiment von *Masugi* bestätigt, während aus dem *Aschoffschen Institut* *Dschu Yü-Bi* und *Scalabrino* die experimentelle Erzeugung einer hyperergischen Arteriitis im Serumhyperergieversuch nicht gelungen war. Nachdem *Klinge* bereits 1929 gelegentlich experimenteller Untersuchungen über die Eiweißüberempfindlichkeit der Gelenke hyperergische Veränderungen an den Gefäßen in weiterer Umgebung der Gelenke erzeugt und beschrieben hatte, erzielte auch *Metz* 1931 bei vergleichenden Untersuchungen über Streptokokken- und Serumhyperergie die experimentelle Erzeugung einer hyperergischen Arteriitis und Periarteriitis.

Vaubel und *Masugi* ist es nur durch wiederholte intravenöse Injektion sehr hoher Dosen artfremden Serums (bis 30 ccm) gelungen, entzündliche Veränderungen der Gefäßwände im hyperergischen Sinne — und zwar nur im Herzen — zu erzeugen. Mit Recht weist *Dschu Yü-Bi* darauf hin, daß die zur Erzielung einer Arteriitis erforderlichen Injektionsdosen derartig große sind, daß sie für die Deutung derartiger Tierexperimente — der Serumhyperergieversuch als Modellversuch aufgefaßt — zu unphysiologisch seien. Bei Anwendung kleinerer Injektionsdosen ist es auch *Vaubel* nicht gelungen, hyperergische Gefäßveränderungen zu erzielen.

Zu den Versuchen von *Scalabrino*, der eine etwaige Hyalinisierung der Intima durch Eiweißinjektionen als Fragestellung seiner Arbeit zugrunde legte, ist festzustellen, daß, wenn er Vergleiche mit den *Klinge-Vaubelschen* Untersuchungen anstellen will, keine prinzipiellen Abänderungen der Versuchsanordnung vorgenommen werden dürfen. Da es nämlich nicht feststeht, wodurch eigentlich bei Injektionen artfremden Serums allergische Erscheinungen hervorgerufen werden, ist es natürlich nicht gleichgültig, ob man das durch Zentrifugieren — natürlich steril — auf übliche Art gewonnene Serum oder irgendein Teilprodukt des Serums, ein chemisch reines Fabrikpräparat, zum Versuch benutzt. Die Untersuchungen von *Scalabrino* können in dieser Beziehung nur insoweit Bedeutung haben, daß die Teilprodukte, die er zu seinen Versuchen verwandte, für die Auslösung einer Allergie wahrscheinlich nicht in Frage kommen. Das geht auch weiterhin daraus hervor, daß er bei seinen zahlreichen Versuchstieren bei Anwendung sehr hoher Injektionsdosen niemals einen anaphylaktischen Shock gesehen hat.

Masugi hat wie oben bereits erwähnt, die von *Klinge* und seinen Mitarbeitern, experimentell von der Blutbahn aus an den Herzgefäßern erzeugte hyperergische Arteriitis im Tierversuch bestätigt. *Masugi* schreibt zusammenfassend in seiner Arbeit „Über das Aschoffsche Knötchen der rheumatischen Herzerkrankung“: „Daß durch wiederholte Eiweißinjektionen bei Kaninchen Gefäßschäden erzeugt werden können,

die große Ähnlichkeit mit der eingangs dargelegten Arteriitis rheumatica aufweisen.“ Diese mit der hyperergischen Arteriitis zu identifizierende rheumatische Arteriitis besteht in der Hauptsache in einer subendothelialen fibrinoiden Verquellung, die auf die ganze Gefäßwand übergreifen und zur großzelligen Granulombildung in und um die Gefäßwand führen kann.

Jedenfalls geht aus den bisherigen in der Richtung der Erzeugung einer hyperergischen Arteriitis liegenden Versuche hervor, daß zur

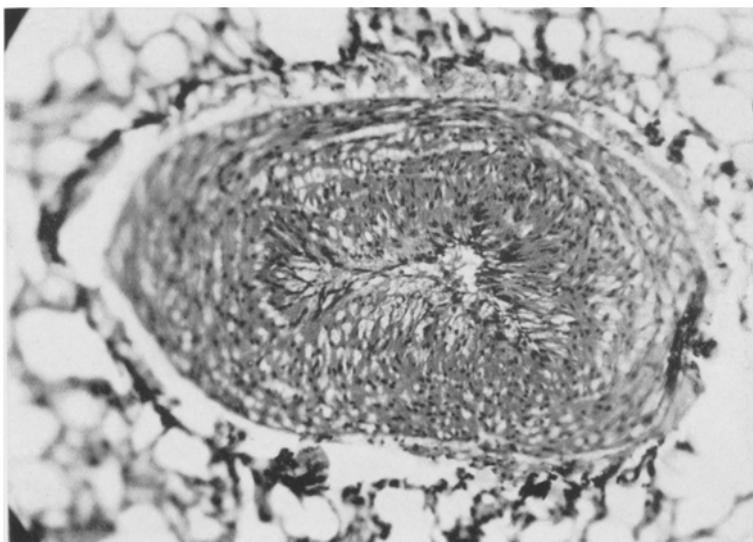


Abb. 1. Hyperergische Arteriitis einer Lungenarterie.

Erzielung einer Arteriitis im Serumhyperergieversuch sehr große Mengen artfremden Serums notwendig sind.

Einen sehr nahe liegenden Versuch zur Erzeugung einer hyperergischen Arteriitis im Tierexperiment hat *Migounov* unternommen, indem er bei sensibilisierten Tieren in Blutgefäßabschnitten, die durch bestimmte Ligaturen vom übrigen Blutgefäßsystem getrennt waren, durch intravenöse Injektion des entsprechenden antigenhaltigen Serums in ebendiese abgetrennten Bezirke eine lokalisierte Arteriitis erzeugte. Von ähnlichen Vorstellungen ging wohl *Masugi* aus, als er mit *Y. Sato* zur Erzeugung einer Glomerulonephritis bei sensibilisierten Tieren in die freigelegte Nierenarterie die Erfolgsdosis des entsprechenden Serums einspritzte und während und in einer Zeit von 5—10 Min. nach der Injektion die Nierenarterie und -vene mit dem Finger zudrückte, um, wie er schreibt, „die injizierte Masse in der Nierenstrombahn zu halten“. *Masugi* hat auf diese Weise hyperergische Veränderungen am Gefäß-

system der Niere erzeugt. Bei den Versuchsanordnungen liegt wohl die Vorstellung zugrunde, daß Antigen durch längeres Verweilen in den entsprechenden Abschnitten der Blutbahn mit dem Antikörper reagieren zu lassen und infolgedessen eine lokalisierte hyperergische Schädigung der Gefäßwand zu erzielen.

Wenn man sich nun vor Augen hält, daß beim sensibilisierten Tier durch längeres Verweilen des Antigens in bestimmten Abschnitten der Blutbahn es dort zu einer lokalisierten hyperergischen Arteriitis kommt

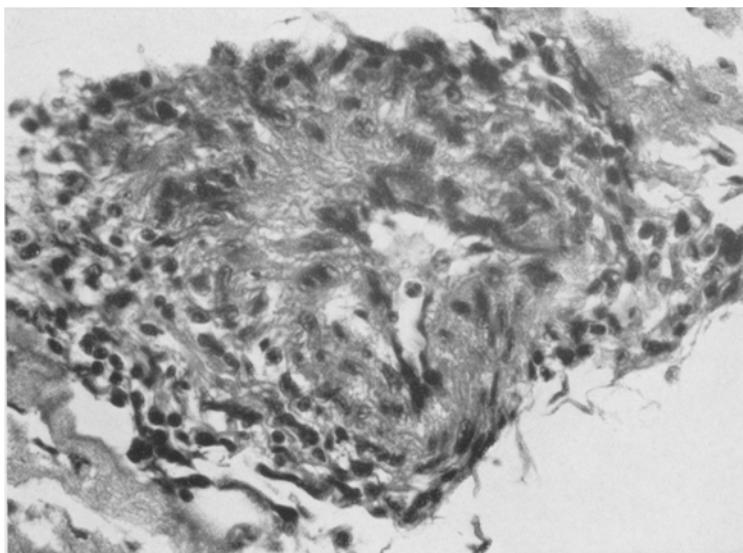


Abb. 2. Bis in die Media reichende subendotheliale Verquellung mit beginnender Granulombildung bei hyperergischer Coronararteriitis.

und fernerhin die Tatsache beachtet, daß bei einfachen Injektionen des Antigens in die Blutbahn des entsprechend sensibilisierten Tieres die entzündlichen Veränderungen sich vornehmlich an den Gefäßen des Herzens finden, so liegt der Gedanke nahe, daß diese bevorzugte Lokalisation an den Gefäßen des Herzens mit der dauernd funktionell gesteigerten Beweglichkeit des Herzens und der damit verbundenen vermehrten Blutfülle gegenüber anderen Organen in Zusammenhang steht. Von dieser Vorstellung ausgehend, haben wir nun Versuche angestellt, ob bei gesteigerter Herzaktivität gegenüber der Norm die hyperergische Arteriitis in kürzerer Zeit und mit kleineren Injektionsdosen an den Ort der funktionellen Belastung, in diesem Falle an die Gefäße des Herzens zu bannen ist. Die Versuche haben ein positives Ergebnis gehabt. Es ließen sich nicht nur an den Gefäßen des Herzens in kurzer Zeit und mit kleinen Dosen, sondern auch an den bei der Versuchsanordnung ebenfalls

funktionell überbelasteten Lungenarterien typische hyperergische Arteriitiden erzeugen.

Es wurden im ganzen 30 Kaninchen verwendet. An 10 Kaninchen haben wir gemeinsam experimentiert, und je 10 sind von jedem von uns, in Münster und in Oslo, getrennt im Experiment behandelt. 10 Kaninchen wurden mit Pferdeserum und 20 Kaninchen mit Schweineserum subcutan sensibilisiert, indem ihnen, im ganzen fünfmal, alle 5 Tage je 2 ccm des

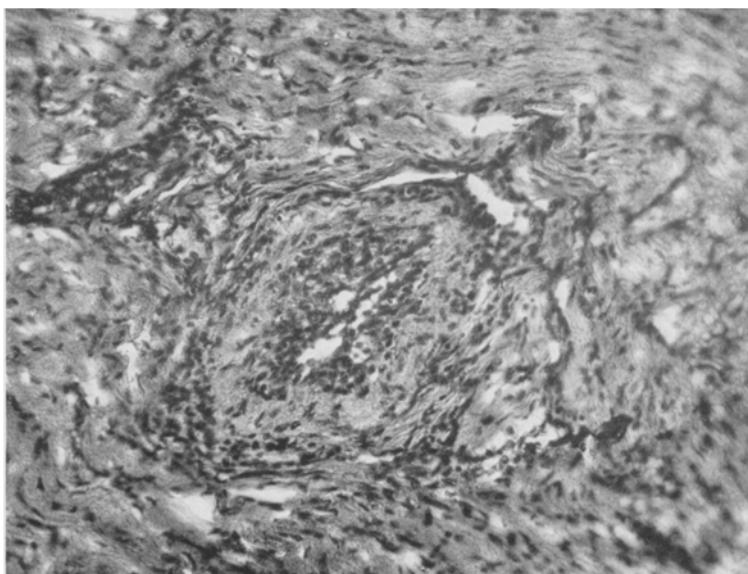


Abb. 3. Subendotheliale auf die Media übergreifende Granulombildung bei hyperergischer Coronararteriitis.

entsprechenden Serums subcutan injiziert wurden. Die Tiere wurden in engen Käfigen gehalten, wo sie keine große Bewegungsmöglichkeit hatten. Die sensibilisierten Kaninchen wurden dann in einer elektrisch betriebenen Lauftrommel 5—10 Min. laufen gelassen, teils nachdem ihnen direkt vor dem Laufenlassen die intravenöse Erfolgsdosis (1 bis 2 ccm) gegeben war, teils wurde die Erfolgsdosis direkt im Anschluß an das Laufenlassen in Höhe von 1—2 ccm des entsprechenden Serums den stark erschöpften Tieren intravenös eingespritzt. Vier sensibilisierten Tieren wurden je 2 ccm Serum intravenös eingespritzt, ohne die Tiere in der Trommel laufen zu lassen. Von den 26 sensibilisierten Tieren bekamen 5 einen Shock, dem sie entweder schon beim Laufen in der Trommel oder in der ersten halben Stunde nach dem Laufen erlagen. Und zwar handelt es sich bei den Shocktieren um solche, die mit Schweineserum sensibilisiert waren. Von den übrigen Tieren starben 3 im Laufe der

3 folgenden Tage, die übrigen wurden 3 Tage nach dem zwangsweisen Laufen durch Nackenschlag getötet.

Die mikroskopische Untersuchung, die sich besonders eingehend auf die Organe des kleinen Kreislaufs, auf das Herz und die Lungen erstreckte, ergab folgende Befunde:

Bei den 4 sensibilisierten Tieren, denen nur eine intravenöse Erfolg-dosis von 2 ccm eingespritzt worden war, fanden sich außer vereinzelten

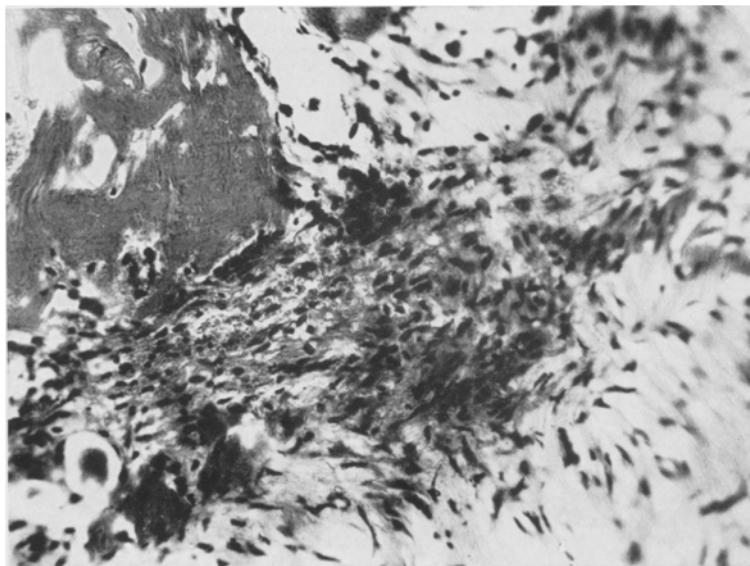


Abb. 4. Hyperergische Perikarditis. Fibrinoide Verquellung und Granulombildung (schwarze Flecken in der Mitte) und fibrinöse Auflagerung (links oben).

hyalinen Thromben, besonders in den Lungencapillaren, keine bemerkenswerten Befunde. Bei den Shocktieren wurde eine sehr starke Anreicherung von hyalinen Thromben in den Lungencapillaren festgestellt, aber keine Veränderungen an den Gefäßwänden. Bei den übrigen Tieren fanden sich in wechselnder Stärke, entsprechend der Lebensdauer von 1—3 Tagen nach dem Laufenlassen in der Trommel, typische hyperergische Wandveränderungen der Lungen- und Coronararterien, s. Abb. 1, 2, 3, nämlich: Bis in die Media reichende subendotheliale fibrinoide Verquellungen, teilweise mit beginnenden Granulombildungen, ferner ausgesprochene die ganze Gefäßwand durchsetzende und diese zerstörende großzellige Granulombildungen. Bei vielen Tieren konnten außer ausgedehnten verkalkten Nekrosen in der Herzmuskulatur, großzellige Granulome festgestellt werden. Bei einem Tier, das am 3. Tage getötet wurde, zeigte sich eine fibrinoide Verquellung der Mitralklappe,

wie sie schon früher des öfteren als typische hyperergische Gewebsreaktion beschrieben worden ist. Bei einem weiteren Tier war schon makroskopisch eine deutliche Perikarditis festzustellen, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als hyperergische Perikarditis mit sehr ausgedehnten Infiltraten und Auflagerungen, zum Teil mit beginnender Granulombildung in den fibrinoiden Infiltraten (s. Abb. 4) herausstellte. Im ganzen betrachtet waren die pathologischen Veränderungen im Sinne einer hyperergischen Gewebsreaktion bei den mit Schweineserum behandelten Tieren ausgesprochener als bei den mit Pferdeserum behandelten.

Als *Ergebnis* dieser Versuchsreihe kann man also feststellen, daß es bei einer Reihe von sensibilisierten Tieren gelungen ist, durch eine intravenöse Erfolgsinjektion von nur 1—2 ccm des entsprechenden Serums und gleichzeitiger erhöhter funktioneller Beanspruchung des kleinen Kreislaufes, den hyperergischen Gewebsschaden an den Ort der funktionellen Überbeanspruchung zu bannen. Entsprechend den Versuchen von *Junghans* scheint das Schweineserum gegenüber dem Pferdeserum giftiger zu sein, da die hyperergischen Veränderungen bei den mit Schweineserum sensibilisierten Tieren stärker sind.

Diese Versuche bestätigen für das Hyperergieexperiment, was schon mit anderen Schädlichkeiten durch funktionelle Belastung des Herzens erzielt worden ist. *Pfleiderer* hat zur Erzeugung einer Atheromatose umschriebener Gefäßbezirke durch Überbelastung des Herzens infolge Laufens in der Lauftröhre bei gleichzeitiger Vigantol-Cholesterinfütterung eine regelmäßig auftretende Kranzarterienatheromatose erzeugt. Wie in den Versuchen *Pfleiderers* der gleichzeitige Vigantol-Cholesterinschaden auf die vermehrt beanspruchten Kranzgefäße lokalisiert wurde, so hat in unseren Versuchen die Verbindung des hyperergischen Gewebsschadens mit einer funktionellen Überbelastung die Wirkung des artfremden Serums auf das funktionell überbeanspruchte Gebiet wirken lassen. Daß insbesondere das Herz bei dem zwangswise Laufen irgendwelchen auf den Organismus einwirkenden Schäden vermehrt ausgesetzt ist, hat auch *Büchner* in seiner Versuchsanordnung zur Erzeugung anämischer Nekrosen des Herzmuskels gezeigt. Die Herzmuskelnekrosen, die sich bei den *Büchnerschen* Versuchstieren, welche durch Blutentnahme anämisiert wurden und dann in der Lauftröhre laufen mußten, einstellten, haben auch unsere Versuchstiere gezeigt. Obwohl diesen zum großen Teil schon verkalkten Herzmuskelbezirken die sicheren Zeichen einer hyperergischen Gewebsreaktion fehlten, müssen sie doch wohl in unsern Versuch eine lokalisierte schädigende Wirkung des artfremden Serums auf den Herzmuskel darstellen, da diese verkalkten Nekrosen schon des öfteren im Hyperergieexperiment beobachtet worden sind. Immerhin zeigen die Versuche *Büchners*, daß auch ohne Serumhyperergie bei anämisierten Tieren Muskelnekrosen auftreten können.

Als wichtiger Nebenbefund ergab sich bei den Versuchen, daß es vereinzelt erstmalig gelungen ist, eine hyperergische Perikarditis von der Blutbahn aus zu erzeugen. Durch direkte Einspritzungen des entsprechenden Serums in den Herzeutel sensibilisierter Tiere hat *Girgensohn* wiederholt eine hyperergische Perikarditis erzeugt. Da es aber auch bei früheren Hyperergieexperimenten niemals gelungen ist, durch einfache

intravenöse Injektion der Erfolgsdosis eine hyperergische Perikarditis zu erzeugen, so dürfte, über die Tatsache der Möglichkeit einer hyperergischen Perikarditis, wie sie von mancher Seite überhaupt in Frage gestellt worden ist, hinausgehend, das erstmalige Gelingen einer experimentellen hyperergischen Perikarditis in der oben beschriebenen Versuchsanordnung, dieser Ort der Lokalisation der hyperergischen Gewebsreaktion auch im Sinne der Fragestellung zu beantworten sein.

Zusammenfassung.

Durch intravenöse Injektion des Antigens tritt „*spontan*“ in den Herzgefäßen eine hyperergische Arteriitis auf, wenn sehr große Mengen von artfremdem Serum den sensibilisierten Tieren eingespritzt werden (20—30 ccm). Durch funktionelle Belastung (Laufenlassen der Tiere in der Lauftröhre) tritt schon bei kleinen Injektionsmengen (1—2 ccm) in den Gefäßen der vermehrt funktionell beanspruchten Organe (Herz und Lungen), eine hyperergische Arteriitis auf.

Schrifttum.

- Büchner*: Beitr. path. Anat. **92**, 311. — *Dschu Yü-Bi*: Beitr. path. Anat. **91**, 361. — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294. — *Girgensohn*: Virchows Arch. **293**, 73. — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 467. — *Klinge*: Beitr. path. Anat. 83, 185; Erg. Path. **27** (1933). — *Knepper*: Klin. Wschr. **1934 II**, 1751. — *Masugi*: Path. Jap. **23** (1933). — *Masugi u. Y. Sato*: Virchows Arch. **293**, 615. — *Metz*: Beitr. path. Anat. **88**, 17. — *Migounov*: Acta Rheum. **23** (1934). — *Pfleiderer*: Virchows Arch. **284**, 154. — *Rössle*: Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 20, 21. — *Scalabrino*: Beitr. path. Anat. **94**, 144. — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. **89**, 373.