

(Aus der morphologischen Abteilung [Leiter der Abteilung Prof. *A. I. Abrikossoff*] der Moskauer Zweigstelle des Allunionsinstituts für experimentelle Medizin [Direktor der Filiale: Prof. *I. P. Rasenkov*.])

Der Verlauf der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe.

Von

D. N. Wyropajew.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. März 1935.)

Die Rolle und die Teilnahme des Nervensystems am Entzündungsprozeß ist schon seit langem Gegenstand sorgfältiger klinischer und experimenteller Untersuchungen. Sie alle betreffen vorzugsweise die gewöhnliche, normergische Entzündung (*Spiess, Bruce, Breslauer, Groll, Ricker, Shimura u. a.*). Bei der allergischen Entzündung ist jedoch die Rolle und Bedeutung des Nervensystems fast völlig unbearbeitet und ungeklärt geblieben. In unserem Laboratorium werden jetzt eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die der Klärung dieser Frage gewidmet sind.

Lasowsky und *Kogan* haben gezeigt, daß die hyperergische Entzündung gegenüber der normergischen durch eine bedeutend stärkere Einbeziehung des Nervensystems charakterisiert ist. Während bei der normergischen Entzündung die Beschädigung einzelner Nervenfasern nur erst auf dem Höhepunkt der Entzündung festgestellt werden konnte (gewöhnlich 48 Stunden nach Beginn ihrer Entwicklung), ist bei der hyperergischen Entzündung das Tempo und die Schwere der Beteiligung des Nervensystems bedeutend stärker ausgedrückt. Bereits 3 Stunden nach Einführung des Serums in das Muskelgewebe des vorher sensibilisierten Kaninchens konnte man eine große Zahl entarteter Nervenfasern beobachten. Alle diese Tatsachen haben zu dem Schluß geführt, daß das Nervensystem bei der hyperergischen Entzündung einen bedeutend größeren Anteil hat als bei der normergischen.

Andererseits kann man auf Grund dieses Sachverhaltes die Annahme machen, daß das Nervensystem einen bedeutend größeren Einfluß auf die Entwicklung der allergischen entzündlichen Reaktion ausüben muß als bei der gewöhnlichen normergischen Entzündung. Wenn alle angeführten Überlegungen wirklich richtig sind, können wir, je nachdem wir auf das Nervensystem einwirken, einen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der allergischen Entzündung ausüben.

In vorliegender Arbeit beschlossen wir, eine solche Methode der Einwirkung auf das Nervensystem anzuwenden, die bereits schon lange

von einer ganzen Reihe von Untersuchern zur Erforschung der Bedeutung und Beteiligung des Nervensystems am gewöhnlichen Entzündungsprozeß angewendet wird. Diese Methode besteht in der Hervorrufung einer Entzündung in Geweben, denen die normale Innervation fehlt.

Eine solche Arbeit wurde in bezug auf die hyperergische Entzündung nur von *Klinge* vorgenommen, der die hyperergische Entzündung am denervierten Kaninchenohr studierte. Bei dem Vergleich des Entzündungsprozesses im denervierten und normalen Gewebe konnte er keine besonderen Unterschiede feststellen. *Klinges* Untersuchungen haben jedoch wegen der unglücklichen Wahl des Objektes für seine Versuche, nämlich des Kaninchenohres, keine volle Beweiskraft. Die Ungeeignetheit dieses Objektes ist in vorliegendem Falle erstens dadurch bedingt, daß es außerordentlich schwierig ist, eine mehr oder weniger vollständige Denervierung des Ohrgewebes zu erhalten, und zwar wegen der reichen und mannigfältigen Versorgung desselben mit den verschiedenen Nervenzweigen (Nn. trigeminus, vagus, facialis und sympathicus), und zweitens in der Hauptsache deshalb, wie dies einige Untersuchungen (*Arthus, Gerlach*) gezeigt haben, weil das Kaninchenohr in seiner anatomischen Struktur ungeeignet ist, die hyperergische Entzündung in ihrer ganzen Vollständigkeit zur Entfaltung zu bringen, und wir so nur das Bild einer Schwellung des Gewebes erhalten.

Alle diese Tatsachen brachten uns auf den Gedanken, den Einfluß der gestörten Innervation des Gewebes auf den Verlauf einer hyperergischen Entzündung desselben zu erforschen und dabei ein anderes, geeigneteres Objekt als das Kaninchenohr zu verwenden.

Über die Versuchsanordnung.

Für vorliegende Arbeit haben wir zur Herbeiführung der allergischen Entzündung die Haut und die Muskeln des Unterschenkels der hinteren Extremität eines Kaninchens gewählt. Die Wahl dieser Objekte hatte für unsere Versuche eine ganze Reihe von Vorzügen. Erstens kann man in der Haut und in den Muskeln des Unterschenkels, wie unsere vorangegangenen Untersuchungen gezeigt haben, im Unterschied zur Haut des Ohres das vollständige Bild der hyperergischen Entzündung zur Entfaltung bringen, und zweitens können der Unterschenkel, insbesondere seine Muskeln, leichter denerviert werden, da sie durch eine verhältnismäßig kleine Zahl von Hauptnervenzweigen innerviert werden.

Bei den Versuchen diente das rechte Hinterbein gewöhnlich zur Kontrolle, während das linke denerviert wurde. Die Denervation erfolgte mittels Durchschneidung des N. ischiadicus und des N. femoralis und Ätzung eines umgrenzten (2—3 mm) Bezirkes der Adventitia der Hüftgefäße mit einer 10%igen Formalinlösung, um die in ihr verlaufenden Nervenfasern zu beschädigen. Die Durchschneidung des N. ischiadicus

erfolgte hoch an der Hüfte, näher zum Wirbel zu (wobei alle Zweige dieses Nerven durchschnitten wurden), während die des N. femoralis unterhalb des *Poupartschen Ligamentes* erfolgte. Da es bei einigen unserer Versuche möglich war, eine langandauernde Denervation des Gewebes herbeizuführen, beschränkten wir uns nicht nur auf die Durchschneidung der Nerven, sondern resezierten sie auch teilweise in ihrer Verlaufsrichtung, um eine Verlangsamung der Regeneration herbeizuführen. Nach *Tello* tritt überhaupt die vollständige Regeneration des N. ischiadicus (bis zu den Nervenendigungen im Wadenmuskel) bei jungen Kaninchen gewöhnlich nach $2\frac{1}{2}$ —3 Monaten nach der Durchschneidung ein. Den N. obturatorius haben wir nicht durchschnitten, da dieser Nerv die Gewebe der Hüfte, nicht aber die des Unterschenkels innerviert.

Bei unseren Versuchen berücksichtigten wir, daß eine wirklich vollständige Denervation irgendeines Gewebes im lebendigen Organismus beim Experiment praktisch unmöglich ist. Trotzdem waren bei der von uns zur Anwendung gelangten Methode zur Denervation der Unterschenkelmuskeln diese infolge der Durchschneidung aller größeren sie innervierenden Zweige genügend denerviert. Was die Haut betrifft, so mußte ihre Denervation in unseren Versuchen unvollständig bleiben, da N. saphenus und N. cutaneus femoris post., die an der Innervation der Unterschenkelhaut beteiligt sind, undurchschnitten blieben. So war die Denervation der Haut bei unseren Versuchen bedeutend weniger vollständig als die der Muskeln. Dieser Umstand war für uns von besonderem Interesse, da wir so die Möglichkeit hatten, gleichzeitig den Verlauf der allergischen Entzündung in Geweben zu verfolgen, in welchen der Störungsgrad der Innervation ungleichmäßig war.

Die Versuche wurden von uns in folgenden Hauptrichtungen vorgenommen. Erstens wollten wir feststellen, welche Bedeutung für die hyperergische Entzündung der Umstand besitzt, daß das Gewebe entweder einer Sensibilisierung bei Beibehaltung seiner Innervation oder bei Denervierung desselben unterworfen wurde. Zweitens mußten wir verschiedene Zeitfristen einhalten, die zwischen der Denervation des Gewebes und der Einführung der wirkenden Serumdosis, d. h. dem Beginn des Entzündungsprozesses im Gewebe liegen. In Übereinstimmung hiermit wurden alle unsere Versuche in 3 Versuchsreihen gegliedert.

In der ersten Versuchsreihe wurden die Kaninchen zuerst sensibilisiert, die Vornahme der Denervierung erfolgte an verschiedenen Tagen im Verlaufe jener Zeitfrist, die zwischen der letzten vorbereitenden Injektion und der Einführung der wirkenden Serumdosis lag. Bei solchen Versuchen erhielten wir kurze Zeitabstände zwischen der Denervierung des Gewebes und dem Eintritt der hyperergischen Entzündung in denselben. In dieser Serie wurden Versuche mit der Haut in Fristen von 1—18 Tagen und mit Muskeln von 1—15 Tagen angestellt.

In der zweiten Versuchsreihe erfolgte die Denervierung der Extremitäten im Prozeß der Sensibilisierung selbst (d. h. vor Eintritt des *Arthus*-Phänomens). Die Zeitabstände zwischen der Denervierung und dem Beginn der Entzündung schwankten bei den Versuchen mit der Haut bei den verschiedenen Fällen dieser Reihe zwischen 20 und 59 Tagen und bei den Muskeln zwischen 25 und 54 Tagen.

In der dritten Reihe wurde zuerst die Denervierung der Extremität vorgenommen und zu verschiedenen Zeiten hierauf später (1—15 Tage) mit der Sensibilisierung der Tiere begonnen. In dieser Versuchsreihe schwanken die Fristen von 43—80 Tagen bei der Haut und von 42 bis 94 Tagen bei den Muskeln.

Die Sensibilisierung der Kaninchen erfolgte durch Einspritzung von 3 ccm normalen Pferdeserums in Abständen von 5—6 Tagen unter die Haut der verschiedenen Segmente des Rückens. 10—15 Tage nach der letzten vorbereitenden Injektion¹ wurde die wirkende Serumdosierung gleichzeitig unter die Unterschenkelhaut des gesunden und denervierten Extremität injiziert.

Für die mikroskopische Untersuchung der Haut an den Injektionsstellen des Serums wurde unter Beobachtung der aseptischen Vorschriften die Biopsie vorgenommen. Die Biopsie der Haut erfolgte nach der Einführung der wirkenden Serumdosierung nach 4 und 24 Stunden und nach 3—5 Tagen, um die verschiedenen Etappen der Entwicklung des entzündlichen Prozesses zu verfolgen. Hierbei wurde auf der Haut beider Extremitäten auch das makroskopische Bild beobachtet.

Bei den Versuchen mit den Muskeln wurde die wirkende Serumdosierung in die Wadenmuskulatur eingeführt und das Kaninchen später durch Luftembolie in verschiedenen Fristen (von einigen Stunden bis zu 5 Tagen) getötet. Unmittelbar nach dem Tode des Kaninchens wurden die Muskeln seiner beiden Extremitäten im Gebiet der Serum einföhrung einer sorgfältigen Besichtigung unterzogen, worauf dann aus den verschiedenen Muskelteilen Stückchen für die mikroskopische Untersuchung entnommen wurden.

Bei einer ganzen Reihe von Versuchen wurde die hyperergische Entzündung in der Haut und den Muskeln bei ein- und demselben Tier herbeigeführt. Das zur mikroskopischen Untersuchung entnommene Material wurde mit Formalin und nach *Helly* fixiert.

So wurde in allen Versuchsreihen der Verlauf der hyperergischen Entzündung in der Haut der denervierten und gesunden Extremität bei 29 Kaninchen untersucht, wobei die Zeiträume für den Eintritt der Entzündung nach der Denervierung des Gewebes zwischen 1 und 80 Tagen bei den Versuchen an der Haut schwankten, während die Versuche an

¹ Gewöhnlich wurden insgesamt 4—5 vorbereitende Serum injektionen vorgenommen.

den Muskeln bei 31 Kaninchen, mit Fristen von 1—94 Tagen, vorgenommen wurden.

Ergebnisse.

Da die Versuchsergebnisse im wesentlichen ähnlich sind, können wir eine summarische Darlegung nach den Reihen sowohl bei hyperergischer Entzündung in der Haut als auch in den Muskeln geben, ohne die genaueren protokollarischen Aufzeichnungen zu bringen.

I. Der Verlauf der hyperergischen Entzündungen in Versuchen bei vorangegangener Sensibilisierung und darauffolgender Denervation.

(1. Versuchsreihe.)

a) Versuche an der Haut.

Die makroskopischen Veränderungen in der Haut der Kontroll(nicht denervierten) Extremität, die bereits in den ersten Stunden nach der Einführung der wirkenden Serumdosis auftreten, erreichten ihre größte Ausgeprägtheit gewöhnlich nach 24 Stunden. Das Bild der hyperergischen Entzündung auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung bestand makroskopisch in einer starken Schwellung und Rötung der Haut, die im Vergleich zur Seruminkjektionsstelle einen bedeutend größeren Platz einnahm. Im Mittelpunkt des Entzündungsherdes erhielt die Haut eine starke dunkelrote Färbung, die nach der Peripherie hin immer schwächer wurde, parallel zur Abnahme der Hautschwellung. Später begannen in der Mehrzahl der Fälle alle Erscheinungen allmählich zurückzugehen und am 5. Tage nach Einführung der wirkenden Dosis, als die dritte Biopsie erfolgte, waren zuweilen die makroskopisch sichtbaren Anzeichen der Entzündung völlig verschwunden, in anderen Fällen waren sie nur noch in schwachem Grade erhalten geblieben. In jenen Fällen schließlich, die eine starke entzündliche Reaktion aufwiesen und wo es zur Entwicklung von ausgedehnten nekrotischen Veränderungen kam, bildete sich in der Haut ein nekrotischer Bezirk, der mit einem trockenen Schorf bedeckt war, der nach einiger Zeit abfiel und ein Geschwür ergab, das später mit Vernarbung heilte.

Die mikroskopischen Veränderungen in der Haut äußerten sich in den Kontrollfällen in nekrobiotischen Veränderungen der Epidermis (Pyknose der Zellen und ihrer Kerne). In bezug auf die Bindegewebsschicht zeigte sich das typische Bild der hyperergischen Entzündung: Schwellung des Gewebes, Herd- und diffuse Blutaustritte, fibrinoide Schwellung der Kollagenfasern, nekrobiotische Bezirke und leukocytäre Infiltration. Besonders ausgeprägte und interessante Prozesse stellten wir bei den Gefäßen der Haut fest. Letztere wiesen eine Proliferation des Endothels und eine starke fibrinoide Schwellung der Wände auf. In ausgeprägteren Fällen sah man im Lumen der Gefäße wandständige oder obturierte hyaline Thromben und bei den Gefäßwänden nekrotische

Veränderungen. Dies alles schuf in einigen Fällen das Bild der Thrombo-Vasculitis mit einer bedeutenden und in einzelnen Fällen auch vollständigen Destruktion der Gefäße.

An der Haut der denervierten Extremität wurde in dieser Versuchsreihe folgende Besonderheiten im Verlauf der Entzündungsreaktion festgestellt. In Fällen mit kurzen Zeitabständen zwischen der Denervation und der Herbeiführung der Entzündung (bis zu 3 Tagen) war das makro-mikroskopische Bild der hyperergischen Entzündung der Haut der denervierten Extremität das gleiche wie bei der gesunden,

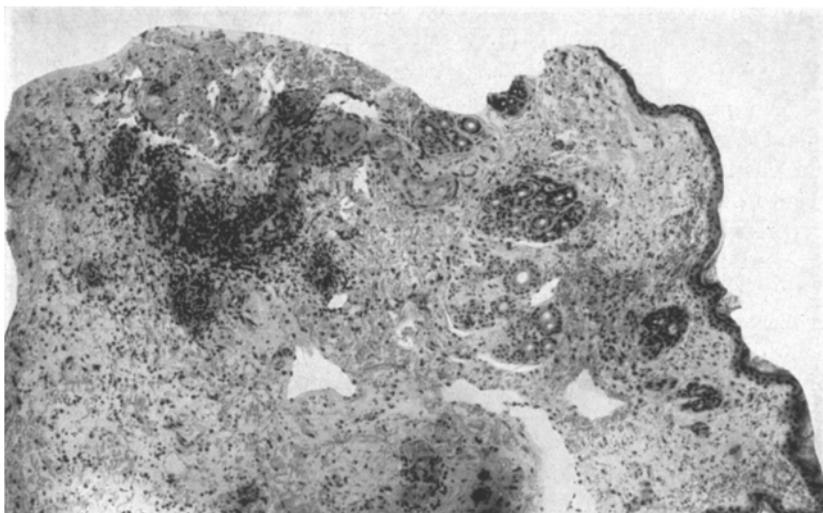


Abb. 1. Haut einer nicht denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion von Serum (I. Versuchsserie). Mäßiges Ödem und nekrobiotische Veränderungen im Corium. Destruktiver Thrombovasculitis (mit fibronoider Schwellung der Gefäßwandungen).

oder durch eine stärker ausgeprägte alterative Veränderung seitens der Epidermis, der Bindegewebschicht und der Gefäße charakterisiert. In den übrigen Fällen dieser Reihe (mit Fristen von 3—18 Tagen) hatten die entzündlichen Veränderungen in der denervierten Haut gegenüber der gesunden in der Regel einen etwas abgeschwächten Charakter. Makroskopisch waren die entzündliche Schwellung und die Hyperämie hier weniger stark und nahmen eine geringere Fläche ein als bei der Kontrollextremität. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde in der denervierten Extremität gewöhnlich das Überwiegen der exsudativen Veränderungen in Form stärker ausgeprägter leukocytärer Infiltration festgestellt, doch waren die alterativen Prozesse verglichen mit der der gesunden Extremität weniger stark ausgedrückt. (Nekrobiotische Veränderungen seitens der Epidermis und der Bindegewebschicht wie

auch fibrinoide Schwellung und nekrotische Erscheinungen in den Gefäßwänden, Abb. 1 und 2.) In einigen Fällen war der Unterschied stark ausgeprägt.

b) Versuche an den Muskeln.

Die Versuche zur Herbeiführung der hyperergischen Entzündung in den Muskeln ergaben bestimmtere und klarere Ergebnisse. Die Veränderungen in den Muskeln der gesunden (Kontroll-) Extremität äußerte

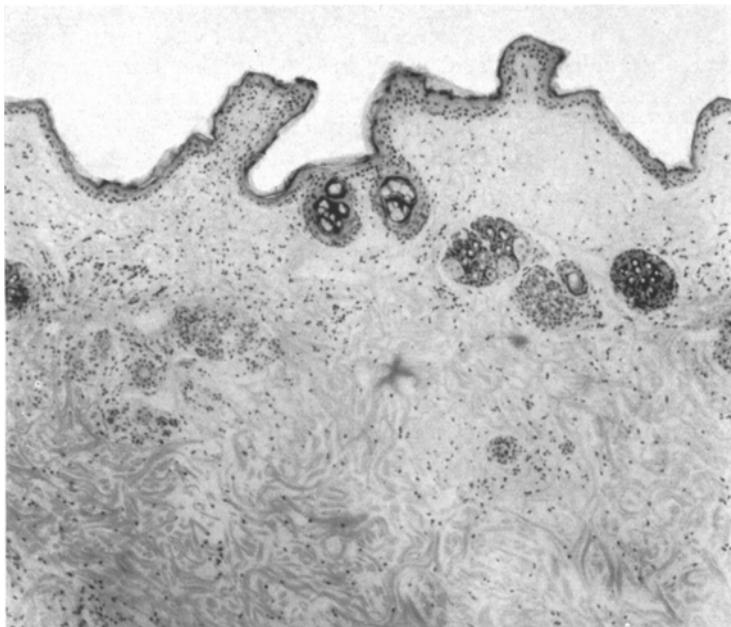


Abb. 2. Haut einer denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion von Serum (aus denselben Versuch wie in Abb. 1). Ödem und kleine Entzündungsfiltration des Coriums. Gefäße weisen keine besondere Veränderungen auf.

sich makroskopisch darin, daß die Muskeln an den Stellen, wo die wirkende Serumdosierung eingeführt war, einen trüben Anblick boten mit darin verstreuten trockenen grauen Bezirken. An einigen Stellen bemerkte man bereits 24 Stunden nach der Serumeinführung ausgedehnte nekrotische Herde mit den Erscheinungen der beginnenden aseptischen Auflösung. Bei mikroskopischer Untersuchung konnte man in den Muskelfasern Bezirke der Anschwellung und Homogenisierung, die dem Muskel ein „geflecktes“ Aussehen geben, und ausgedehnte nekrotische Brennpunkte vom Typ der Zenkerschen Koagulationsnekrose mit den Erscheinungen der Myolyse feststellen. In den intramuskulären Schichten bemerkte man eine entzündliche Schwellung mit Anschwellung der

kollagenen Fasern und einer starken leukocytären Infiltration. Bei den Gefäßen kommen die gleichen Veränderungen vor wie bei der Haut (siehe oben). Das geschilderte Bild der Veränderungen in den Muskeln der gesunden (Kontroll-) Extremität variierte etwas in einzelnen Fällen, aber im wesentlichen war stets der gleichförmige Charakter vorhanden.

Die Muskeln der denervierten Extremität jedoch zeigten verglichen mit der Kontrollextremität folgendes Bild: In den Versuchen, bei denen vom Moment der Denervation des Gewebes bis zum Beginn der Entzündung (bzw. bis zur Einführung der wirkenden Serumdosis) 1—5 Tage vergingen, war das makro- und mikroskopische Bild der hyperergischen Entzündung analog jenem, das wir in den Muskeln der gesunden Extremität beobachtet hatten oder etwas stärker ausgeprägt (hauptsächlich im Sinne einer Entwicklung der alterativen Erscheinungen in den Muskelfasern und Gefäßen).

Bei den Fällen mit Fristen von 6—10 Tagen waren die entzündlichen Veränderungen in ihrer Intensität etwas schwächer verglichen mit der Kontroll- (gesunden) Extremität, aber ihr Charakter war immerhin erhalten geblieben. In den Muskeln bemerkte man ziemlich große nekrotische Bezirke, fibrinoide Schwellungen und nekrotische Veränderungen der Gefäßwände, Blutergüsse usw.

Bei den Fällen mit Fristen von 10—15 Tagen wurde nur in einem einzigen Falle eine geringe Abschwächung der entzündlichen Reaktion im denervierten Muskel konstatiert, während in allen übrigen Fällen die entzündlichen Veränderungen in den Muskeln der denervierten Seite bedeutend schwächer waren als in der gesunden. Der Entzündungsprozeß im denervierten Gewebe ist gegenüber dem gesunden durch unbedeutende Erscheinungen der Zenkerschen Nekrose der Muskelfasern, einer mäßigen Schwellung und einer lympho-leukocytären Infiltration des intramuskulösen Gewebes charakterisiert. Bei den Gefäßen fand man Erscheinungen der entzündlichen Hyperämie und Proliferation des Endothels. Die in den Muskeln der gesunden Extremität sehr gut ausgeprägte fibrinoide Schwellung der Gefäßwände wurde fast niemals in dieser Versuchsguppe bei den denervierten Extremitäten gefunden. Die der hyperergischen Entzündung eigentümliche Nekrotisierung der Gefäßwände mit Thrombosen in ihrem Lumen wurde ebenfalls nicht bemerkt.

II. Der Verlauf der hyperergischen Entzündung bei Denervation während der Sensibilisierung. (2. Versuchsreihe.)

a) Versuche an der Haut.

Zu dieser Versuchsreihe gehören die Versuche, bei denen die Fristen von der Vornahme der Denervation bis zur Einführung der wirkenden Serumdosis zwischen 20 und 59 Tagen schwanken. Die entzündlichen Veränderungen in der Haut der gesunden Extremitäten waren die

gleichen wie in der vorigen Reihe (siehe oben). Auf der denervierten Seite äußerten sich die Veränderungen in Form von Schwellung, leukocytärer Infiltration und unbedeutenden nekrotischen Erscheinungen in der Bindegewebsschicht und Epidermis. Bei den Gefäßen wurden Veränderungen gleichen Charakters wie bei der gesunden Seite beobachtet, doch waren sie bedeutend schwächer ausgeprägt, wobei nur einzelne Gefäße in den Prozeß einbezogen wurden.

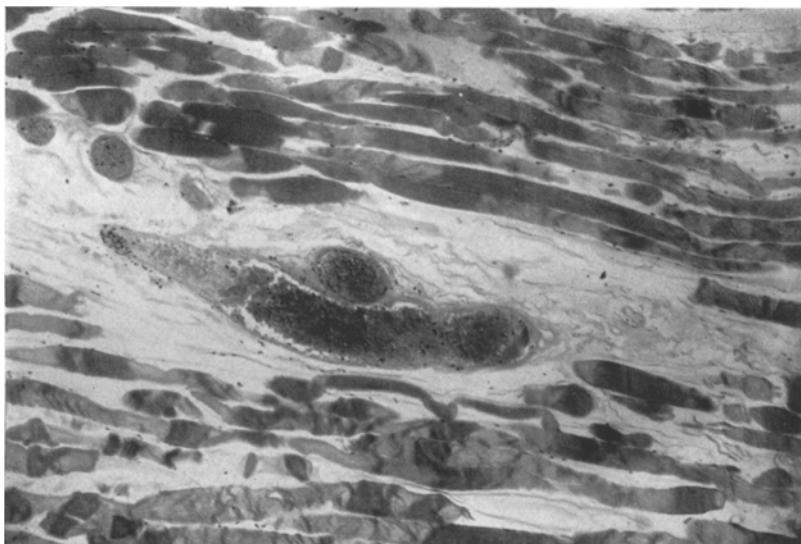


Abb. 3. Der Wadenmuskel einer nicht denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion von Serum (II. Versuchsserie). Zenkersche Nekrose der Muskelfasern und Ödem des intramuskulären Gewebes. Im Zentrum Gefäße mit nekrotischen Wandungen.

b) Versuche an Muskeln.

Die Versuche an den Muskeln wurden in Fristen von 25—54 Tagen nach der Denervation vorgenommen. Die entzündlichen Veränderungen in der denervierten Extremität waren in 2 Fällen (mit Fristen von 25 und 28 Tagen) die gleichen wie in der ersten Versuchsserie mit den Fristen von 10—15 Tagen (siehe oben). In den übrigen Fällen sah man in dem Entzündungsgebilde einen starken Unterschied gegenüber der Kontroll- (bzw. gesunden) Seite. Während in den Muskeln letzterer das typische Bild der hyperergischen Entzündung beobachtet wurde, war in den denervierten Extremitäten die Entzündungsreaktion ganz minimal und kam nur in kleineren nekrotischen Veränderungen bei einzelnen Muskelfasern und kleineren entzündlichen Infiltraten in die intramuskulären Schichten zum Ausdruck. In einigen Fällen fehlte die entzündliche Reaktion fast vollkommen (Abb. 3 und 4). Bei den Gefäßen

wurden ebenfalls nicht jene charakteristischen Veränderungen beobachtet wie bei den Kontrollextremitäten. Zu bemerken ist hier, daß in dieser Versuchsreihe, angefangen vom 30. Tage nach der Denervation, atrophische Veränderungen der Muskelfasern mit Hineinwachsen des Fettgewebes zwischen denselben beobachtet werden konnte.

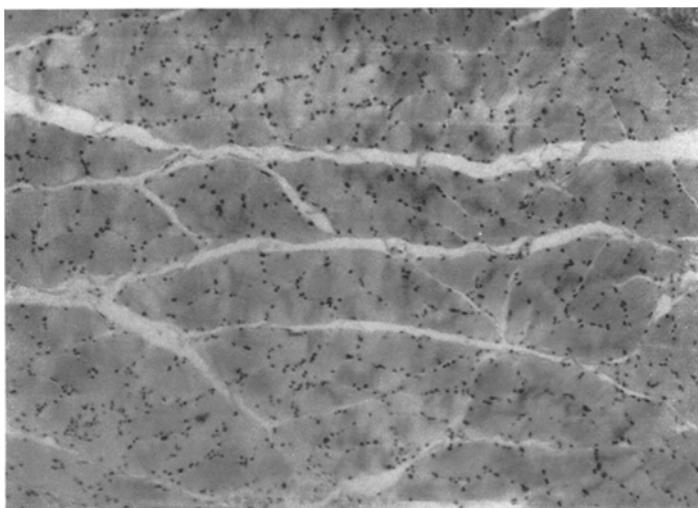


Abb. 4. Der Wadenmuskel einer denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens (am 21. Tag nach der Denervation), 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion von Serum (aus demselben Versuch wie in Abb. 3). Unbedeutendes Ödem des intramuskulären Gewebes. Die Homogenisation des Protoplasmas in einzelnen Bezirken („buntes“ Aussehen).

III. Der Verlauf der hyperergischen Entzündung bei Versuchen mit vorhergehender Denervation und darauffolgender Sensibilisierung. (3. Versuchsreihe.)

a) Versuche an der Haut.

Die Zeitabstände zwischen der Denervation des Gewebes bis zur Hervorrufung der allergischen Entzündung betragen in dieser Serie 43—80 Tage. Das Bild der entzündlichen Veränderungen in der denervierten Haut bewahrte in allen Fällen denselben Charakter wie in der letzten (zweiten) Versuchsreihe (siehe oben). Die Intensität der entzündlichen Veränderungen war noch schwächer, weshalb der Unterschied in dem Bilde der Veränderungen zwischen der Versuchs- und Kontrollseite noch stärker hervortrat. Besonders deutlich war dieser Unterschied in jenen Fällen, wo sich bei der Kontrollextremität das typische Bild des *Arthus*-Phänomens mit späterer Wundbildung entwickelte (Abb. 5 und 7). Auf der denervierten Haut bemerkte man Schwellung und leukocytäre Infiltration des Coriums (Abb. 6 und 8).



Abb. 5. Nicht denervierte Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens 13 Tage nach der Erfolgsinjektion von Serum (III. Versuchserie). X Stelle des Phänomens von *Arthus*.



Abb. 6. Denervierte Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens (am 43. Tag nach der Denervation) 13 Tage nach der Erfolgsinjektion von Serum (aus demselben Versuch wie in Abb. 5). Keine Veränderungen der Haut. X Stelle der Biopsie.



Abb. 7. Haut einer nicht denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens. 5 Tage nach der Erfolgsinjektion von Serum (III. Versuchsserie). Vollständige Nekrose der Haut (Phänomen von Arthus).

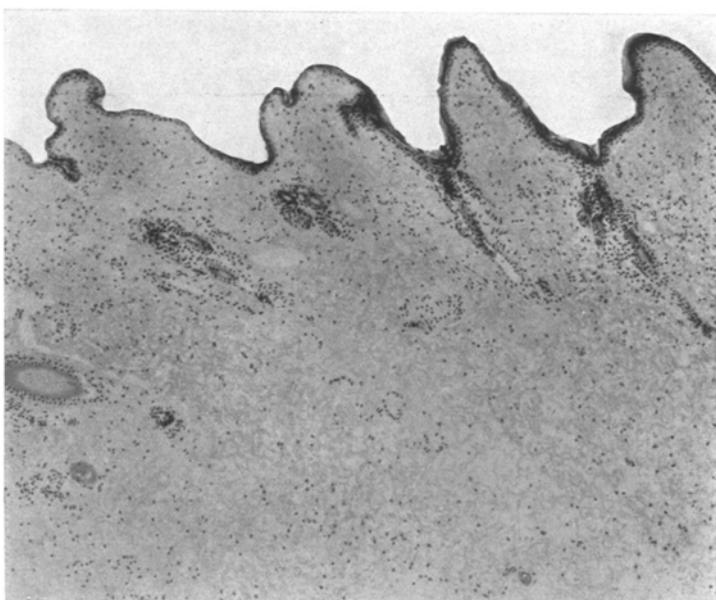


Abb. 8. Haut einer denervierten Extremität eines voraus sensibilisierten Kaninchens (am 43. Tag nach der Denervation), 5 Tage nach der Erfolgsinjektion von Serum (aus demselben Versuch wie in Abb. 7). Ödem und mäßige Entzündungsinfiltration des Coriums.

Die Mehrzahl der Gefäße befand sich in hyperämischem Zustande und hatte unveränderte Wände. Nur in einzelnen Gefäßen beobachtete man unbedeutende Erscheinungen einer fibrinoiden Schwellung der Gefäße.

b) Versuche an den Muskeln.

In dieser Versuchsreihe wurden die Entzündungen in den Muskeln vom 42. bis zum 94. Tage nach der Denervation hervorgerufen. In allen diesen Fällen war die Entzündungsreaktion bei der denervierten Extremität bedeutend schwächer als bei der Kontrollextremität. Man konnte nur Erscheinungen der Homogenisierung einzelner Muskelfasern (ein Zerfall in Fragmente wurde niemals gesehen), eine unbedeutende Schwellung und leukocytäre Infiltrate in die intramuskulären Schichten sehen. Eine Affektion der Gefäße konnte nicht bemerkt werden. Das Muskelgewebe war in dieser Versuchsreihe (wie auch in der vorhergehenden) vom 30. Tage nach der Denervierung ab in der Regel durch klar ausgeprägte atrophische Veränderungen charakterisiert. (Einschmelzung der Muskelfasern und Zunahme der intramuskulären Schichten durch Entwicklung des Fettgewebes.)

Beurteilung der erzielten Ergebnisse.

Die von uns vorgenommenen Untersuchungen haben gezeigt, daß in den Geweben mit zerstörter und normaler Innervation die hyperergische Entzündung nicht gleichmäßig verläuft. Besonders deutlich wurde dies in jenen Versuchen, wo das Muskelgewebe Untersuchungsobjekt war. Es gelang uns zu ziegen, daß unter dem Einfluß der Denervation eine Schwächung in der Fähigkeit des Muskels des sensibilisierten Tieres eintritt, auf die wirkende Serumeinführung zu reagieren. Hierbei zeigen die Abweichungen im Verlauf der entzündlichen Reaktion im denervierten Gewebe einen gesetzmäßigen Charakter. Diese bestimmte Gesetzmäßigkeit war mit der Zeitdauer vom Moment der Vornahme der Denervierung des Gewebes bis zum Beginn seiner Entzündung verbunden. Nur in jenen Versuchen, bei welchen die wirkende Serumeinführung in den ersten 5 Tagen nach der Denervierung vorgenommen wurde, war der Entzündungsprozeß in den denervierten und gesunden Muskeln in gleicher Weise ausgeprägt, oder zuweilen die Entzündung im denervierten Gewebe stärker als im gesunden. Bei allen übrigen Versuchen trat in dem Maße wie die Frist seit der Denervation zunahm, eine Abnahme der entzündlichen Erscheinungen ein. Bei den Versuchen, bei welchen die hyperergische Entzündung zwischen dem 6. und 10. Tage nach der Denervierung hervorgerufen wurde, beobachteten wir den gleichen Charakter der entzündlichen Reaktion (im Sinne einer Veränderung der Muskelfasern, des intramuskulären Bindegewebes und der Gefäße), aber die Intensität des Prozesses in

den Muskeln der denervierten Seite selbst war bedeutend schwächer als in den Muskeln der gesunden (bzw. Kontroll-) Seite. So beginnt von diesem Augenblick an die gestörte Innervation des Muskelgewebes ihren Einfluß auf den Verlauf der hyperergischen Entzündung im Sinne ihrer Abschwächung auszuüben. Eine noch größere Rolle spielt die Durchschneidung der Nerven in jenen Fällen, wo vom Moment der Vornahme der Denervierung 10—30 Tage verlaufen. In diesen Versuchen wurde fast regelmäßig nicht nur eine Abschwächung der entzündlichen Reaktion, sondern sogar auch eine qualitative Veränderung derselben beobachtet. Insbesondere fehlte die der hyperergischen Entzündung eigentümliche schwere Veränderung der Gefäßwände der gesunden Extremität völlig in der denervierten. Bei der Untersuchung des entzündlichen Prozesses in den Muskeln letzterer konnte man sich unschwer davon überzeugen, daß dieser sich in seinem Charakter jenem nähert, der gewöhnlich als Reaktion auf die Einführung von Serum in die Muskeln eines völlig normalen (nichtsensibilisierten) Kaninchens beobachtet wird. Mit anderen Worten: *das Gewebe eines sensibilisierten Tieres beginnt nach einer gewissen Zeitperiode nach Ausschaltung des Nerveneinflusses auf die Einführung einer wirkenden Serumdosierung durch die normergische Reaktion zu reagieren.* Aber die Gewebe beschränken sich nicht auf diese Folge der gestörten Innervation. Bei der Untersuchung des Verlaufes des Entzündungsprozesses in späteren Zeitperioden nach der Denervierung (von 30 Tagen und mehr) stießen wir auf die Erscheinung, daß die Muskeln des sensibilisierten Kaninchens fast völlig aufhörten, auf das eingeführte Serum zu reagieren. Bei diesen Versuchen konstatierten wir nur eine unbedeutende toxische Wirkung des Serums selbst, die in dem Verlust einzelner Muskelfasern, einer schwachen Schwellung und geringer leukocytärer Infiltrate in die intramuskulären Schichten zum Ausdruck kam. *Eine derartige Reaktion des Muskelgewebes kann ihrem Charakter nach mit vollem Recht als anergische bestimmt werden, da sie sich in minimalen entzündlichen Erscheinungen äußert (bedeutend geringeren als bei der normergischen Entzündung).*

Bei Versuchen mit hyperergischen Entzündungen in der Haut erhielten wir ungefähr die gleichen Ergebnisse wie bei den Muskeln (siehe oben). So konnte man also die Abhängigkeit des Verlaufes der hyperergischen Entzündung vom Nervensystem nicht nur im Muskelgewebe, sondern auch in der Haut beobachten. Hier ist jedoch zu bemerken, daß wir bei den Versuchen, wo die Haut Untersuchungsobjekt war, keine solchen scharfen Differenzen zwischen denerviertem und normalem Gewebe feststellen konnten, wie wir dies bei den Versuchen mit den Muskeln entdeckten. Eine Erklärung hierfür kann in dem verschiedenen Grade der Denervierung der Haut und Muskeln in unseren Versuchen finden. Bei der Schilderung der Versuchsmethode haben wir bereits hervorgehoben, daß die Denervierung der Haut durchaus nicht vollständig war.

Tatsächlich hatten wir nur zwei größere Nervenstämme (den N. ischiadicus und N. femoralis) durchschnitten, während N. saphenus und N. cutaneus femoris post., die ebenfalls an der Innervierung der Unterschenkelhaut teilhaben, von uns unberührt gelassen wurden. Bei den Muskeln des Unterschenkels war die Denervierung bedeutend vollständiger, da die Hauptstämme ihrer Innervierung (N. ischiadicus und N. femoralis) durchschnitten wurden. So findet die stärker ausgeprägte Abhängigkeit der hyperergischen Entzündung im Muskel vom Zustand des Nervensystems ihre Erklärung darin, daß die Haut in unseren Versuchen bedeutend weniger denerviert war als die Muskeln¹. Diese Tatsache ist von sehr großem Interesse, weil hierdurch wiederum der Einfluß des Nervensystems auf den Verlauf der hyperergischen Entzündung hervorgehoben wird. Dort, wo die Denervierung des Gewebes ungenügend vollständig erfolgt, kann eine starke Schwächung des Entzündungsprozesses schwer erwartet werden. Deshalb halten wir *Klinges* Versuche zur Hervorrufung der allergischen Entzündung im denervierten Kaninchenohr für nicht beweiskräftig, da dessen Innervierung außerordentlich verwickelt ist (siehe oben), und es deshalb technisch außerordentlich schwierig ist, eine vollständige Durchschneidung aller Nervenstämme vorzunehmen.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse unserer Versuche mit den Befunden anderer, die über die Rolle und Bedeutung des Nervensystems für die Entzündung gearbeitet haben, müssen wir vor allem hervorheben, daß außer den Arbeiten von *Klinge*, alle auf diesem Gebiet angestellten Forschungen die gewöhnliche normergische Entzündung betreffen. Unter diesen Untersuchungen nimmt *Rickers* Schule eine besondere Stelle ein, deren Hauptthesen bei der Mehrzahl der Pathologen (*Lubarsch*, *Rössle*, *Fischer-Wasels* u. a.) Widerstand gefunden haben. Die Mehrzahl der Untersucher schreibt, ohne die Bedeutung des Nervensystems für die Entzündung zu negieren, letzterem trotzdem nicht die Hauptrolle, sondern nur eine regulierende Rolle zu und ist der Meinung, daß die Beteiligung des Nervensystems nicht so sehr für die Entstehung als für die Verbreitung und den ferneren Verlauf des entzündlichen Prozesses von Bedeutung ist. Wenn diese Behauptung in bezug auf die gewöhnliche normergische Entzündung richtig ist, so gewinnen, wie dies unsere Untersuchungen zeigen, bei der hyperergischen Entzündung die Rolle und Beteiligung des Nervensystems eine andere Bedeutung. Bekanntlich ist die hyperergische Entzündung charakterisiert durch eine

¹ Daß die Haut in unseren Versuchen bedeutend schlechter als die Muskeln denerviert war, zeigt sich auch in dem Fehlen irgendwelcher morphologisch ausgeprägter Störungen seitens des Hautgewebes, trotz der langen Zeiträume nach der Denervierung. (Im Muskelgewebe beobachteten wir, wie man dies aus der Schilderung der von uns erhaltenen Funde ersehen kann, am 30. Tage nach der Denervierung eine ganze Reihe von strukturellen Veränderungen neutrophischen Charakters.)

starke Erhöhung des Tempos und der Intensität der entzündlichen Reaktion, infolgedessen alle Prozesse in den Geweben und ihre morphologischen Erscheinungen gegenüber der gewöhnlichen normergischen Entzündung einen besonderen Grad der Intensität erreichen und gleichzeitig eine Reihe von neuen qualitativen Besonderheiten gewinnen. Qualitativ ist das eigenartige Bild der morphologischen Veränderungen bei der hyperergischen Entzündung jetzt gut ausgearbeitet, insbesondere durch die Untersuchungen von *Rössle*, *Gerlach*, *Klinge* u. a. Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir der Meinung, daß diese qualitative Eigenart der hyperergischen Entzündung, die starke quantitative Veränderungen im Tempo und in der Intensität des entzündlichen Prozesses zur Grundlage hat, gerade mit der Teilnahme des Nervensystems verbunden ist, dessen Rolle hierbei verglichen mit den gewöhnlichen normergischen Entzündungen stark in der Bedeutung zunimmt¹. Das ist in dem Sinne zu verstehen, daß die entzündliche Reaktion nur bei Vorhandensein und Unversehrtheit des Nervenapparates im Gewebe jenen intensiven, ausgebreiteten und stürmischen Verlauf mit tiefgehenden und allgemeinen alterativen Veränderungen gewinnen kann, der ihr eben den spezifischen Charakter der hyperergischen Entzündung verleiht. Deshalb verliert die entzündliche Reaktion bei Ausschaltung des Nervensystems diese spezifischen Züge der hyperergischen Entzündung und geht in die allgemeine normergische oder sogar anergische über, wie wir dies bei unseren Versuchen fanden.

Bei der Analyse der von uns erhaltenen Ergebnisse wiesen wir darauf hin, daß sich der Grad der Abschwächung der entzündlichen Reaktion im denervierten Gewebe in einer gewissen Abhängigkeit von dem Zeitaum befindet, der seit dem Augenblick der Denervierung vergangen ist. Hieraus entspricht die Notwendigkeit, aufzuklären, welches der Mechanismus der Einwirkung des Nervensystems auf den entzündlichen Prozeß ist und wie er sich im Laufe der verschiedenen Fristen nach Durchschneidung der Nerven ändert. Wenn die hyperergische Entzündung im denervierten Muskel innerhalb der ersten 5 Tage nach der Durchschneidung der Nerven hervorgerufen wird, so beobachtet man keinerlei Abschwächung der entzündlichen Reaktion. Auf Grund dieser Tatsachen müssen wir den Schluß ziehen, daß der von seinem trophischen Zentrum abgelöste Nerv eine gewisse Zeit hindurch die Fähigkeit behalten kann, seinen Einfluß auf den Verlauf des anergischen Prozesses auszuüben. Den Schlüssel zur Erklärung dieser außerordentlich interessanten Erscheinung kann man in den entsprechenden physiologischen Tatsachen finden, die zeigen, daß der durchschnittene motorische Nerv im Laufe von 9—10 Tagen die Fähigkeit behält, ihn treffende Reize (z. B. elektrisch)

¹ Wir schreiben ihm jedoch nicht, wie dies *Ricker* tut, eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Entzündung zu.

scher Strom) aufzunehmen und Bewegungsreaktionen der Skelettmusculatur hervorzurufen. Diese Tatsache ist für uns von großem Interesse. Wenn nämlich der durchschnittene Nerv eine gewisse Zeitperiode auf die elektrische Reizung reagieren kann, so ist aller Grund dafür vorhanden, anzunehmen, daß auch für die anderen Reize diese Fähigkeit erhalten bleibt. Aus der Arbeit von *Lasowsky* und *Kogan* ist bekannt, daß das in das Gewebe eines sensibilisierten Tieres eingeführte Allergen zur Zahl der außergewöhnlich starken Reize des Nervensystems gehört, da es schnell eine Beschädigung der Nervenfasern hervorruft. *Diese Erwägungen lassen uns den Schluß fassen, daß das Fehlen eines Unterschiedes im Verlaufe der hyperergischen Entzündung im denervierten und gesunden Gewebe in den ersten Zeiträumen nach der Denervierung zu erklären ist durch die Beibehaltung der Fähigkeit des durchschnittenen Nervs, Einfluß auf den Verlauf der Reaktion, die in den entsprechenden Geweben vor sich geht¹, auszuüben.* Wahrscheinlich kann der Nerv in einigen Fällen nach der Durchschneidung noch empfindlicher für die Wahrnehmung von Reizen gemacht werden und dann kann man eine Verstärkung der allergischen Veränderungen im denervierten Gewebe annehmen. Tatsächlich haben wir in einigen Versuchen, bei denen die wirkende Serum-einführung zwischen dem ersten und fünften Tage erfolgte, eine Verstärkung der hyperergischen Entzündung im denervierten Gewebe (verglichen mit dem gesunden) beobachtet (vgl. die Ausführungen über die Befunde der ersten Versuchsreihe).

Unsere Versuche einer Erklärung für das Fehlen eines merkbaren Einflusses der gestörten Innervation auf den Verlauf der allergischen Entzündung in den Fällen, wo die Versuche im Laufe der ersten Tage nach der Denervierung vorgenommen wurden, finden ihre Bestätigung nicht nur in physiologischen Tatsachen. Wenn wir uns der Morphologie jener Prozesse zuwenden, die sich in dem peripherischen Teil des abgeschnittenen Nerven nach der Vornahme der Durchschneidung abspielt, so finden wir auch hier eine ganze Reihe von für uns sehr wichtigen Tatsachen. Wie zahlreiche Untersuchungen (*Bürgner*, *Poscharisky*, *Boethe* und *Mönkeberg*, *Böcke*, *Lawrentiew* u. a.) gezeigt haben, kann der Beginn der *Wallerschen Degeneration* der Nervenstämme nicht früher als 24 Stunden nach der Durchschneidung des Nerven konstatiert werden. Bis zu dieser Zeit behalten die Nervenfasern, trotzdem sie von ihrem trophischen Zentrum getrennt sind, ihre Struktur. Außerdem kann bei einer Verfolgung der weiteren Etappen der *Wallerschen Degeneration* feststellen, daß einige Nervenfasern verhältnismäßig lange unbeschädigt

¹ Unsere Befunde finden ihre Bestätigung in den Untersuchungen *Breslauers*, dem es am menschlichen und experimentellen Material nachzuweisen gelang, daß die Reaktionsfähigkeit der Hautgefäße (bei Einwirkung von Senföl auf dieselben) nur in der ersten Zeit nach der Durchschneidung der Nerven bewahrt bleibt, später abzunehmen beginnt.

bleiben. Gewöhnlich hört der Zerfallsprozeß der Nervenfasern erst nach 15—20 Tagen vollständig auf. Auf Grund dieser Tatsachen kann man annehmen, daß das in das frisch denervierte Gewebe eingeführte Allergen nicht nur mit den Elementen dieses Gewebes, sondern auch mit den Nervenfasern, die sich in den allerersten Stadien der Denervation befinden, in Berührung tritt. Daß der Nerv, der der Degeneration unterworfen ist, innerhalb einer gewissen Zeitperiode ihn treffende Reize wahrnehmen kann, ist durch die oben erwähnten Versuche mit der elektrischen Reizung erwiesen.

Außerordentlich interessant ist die Frage, auf welche Weise der Einfluß der Nervenfasern auf den Verlauf der allergischen Entzündung verwirklicht wird. Man muß bemerken, daß die Mehrzahl der Forscher bei der Untersuchung der Rolle des Nervensystems im Entzündungsprozeß ihr Interesse vorzugsweise auf dessen vasomotorischen Einfluß gerichtet haben, durch den das Nervensystem seinen Einfluß auf den Gewebestoffwechsel bei der Entzündung ausübt. Indem wir die Bedeutung des Nervensystems in diesem Sinne anerkennen, wollen wir gleichzeitig bei der Erklärung unserer Ergebnisse auch die andere Seite des Mechanismus der Reaktion des Nervensystems hervorheben. Wir haben hier jenen intimen Einfluß der Nerven auf die biochemischen Prozesse in den Geweben im Auge, der gewöhnlich als trophischer Einfluß des Nervensystems bezeichnet wird. Uns scheint, daß der Mechanismus des Einflusses des Nervensystems in unseren Versuchen analog jenem ist, der überhaupt bei der allergischen Entzündung stattfindet. *Lasowsky* und *Kogan* haben die Vermutung ausgesprochen, die auf den neuesten Befunden der modernen Physiologie beruht, daß die Nervenfasern (und ihre Endigungen), die bei dem Prozeß der allergischen Entzündung beteiligt sind, aktive Substanzen absondern, die auf humorale Weise ihren Einfluß auf die Entstehung und Entwicklung des Nervengewebes ausüben. Daß der funktionelle Einfluß des Nervensystems auf das periphere Organ (insbesondere auf die Skelettmuskulatur) auf humorale Weise verwirklicht werden kann, ist durch die Arbeiten von *Loewy*, *Rasenkow* und seinen Mitarbeitern und vielen anderen erwiesen. Wie die letzten Untersuchungen der *Rasenkow*-Schule gezeigt haben, hört der im Anfangsstadium der *Waller*schen Degeneration befindliche Nerv nicht auf, aktive Substanzen abzusondern, die physiologische Wirkung besitzen. Diese Funde sind für uns von großem Interesse, da sie uns ermöglichen, an die Erklärung des Mechanismus jener Erscheinungen heranzugehen, die wir beobachtet haben, als wir die Entwicklung des allergischen Prozesses im denervierten Gewebe verfolgten. Mit einem großen Grad von Wahrscheinlichkeit kann man die Vermutung anstellen, daß sich das Nichteintreten einer Abschwächung der allergischen Reaktion in den Geweben innerhalb der ersten Tage nach der Denervierung dadurch erklärt, daß die sich zersetzenen Nervenfasern

unter dem Einfluß des in das Gewebe gebrachten Allergens und der von ihm ausgehenden starken Reize fortfahren, humorale Substanzen abzusondern, die den Verlauf der allergischen Entzündung auf dem gleichen Niveau unterhalten oder sogar in einigen Fällen eine Zunahme desselben hervorrufen. Ein weiteres Argument, das für unsere Erwägungen spricht, sind jene unserer Beobachtungen, die zeigen, daß die klar zu bemerkende Schwächung der allergischen Reaktion im denervierten Gewebe dann eintritt, wenn der Prozeß der Wallerschen Degeneration in den durchschnittenen Nerven zu Ende geht (zwischen dem 10. und 15. Tage nach der Vornahme der Denervierung). Selbstverständlich wünschen wir auf keinen Fall das ganze komplizierte Bild der Reaktionserscheinungen der denervierten Gewebe nur durch jene Prozesse zu erklären, die sich in den Nervenfasern und in ihren Endigungen abspielen. Zweifellos spielen auch jene trophischen Störungen eine große Rolle, die unmittelbar in den Geweben unter dem Einfluß der Verletzung ihrer normalen Innervation entstehen. Eine glänzende Bestätigung zu dem hier Gesagten können jene Versuche sein, in denen die allergische Entzündung in der Haut und den Muskeln in verschiedenen Zeitabständen hervorgerufen wurde, nachdem schon der Prozeß der Degeneration der Nervenfasern vollständig beendet war. Es gelang uns festzustellen, daß die Reaktionsfähigkeit des Muskelgewebes besonders stark dann nachläßt, wenn im Muskel selbst, unter dem Einfluß der gestörten Innervation, schwere trophische Störungen in Form einer Atrophie der Muskelfasern und in Form des Hineinwachsens von Fettgewebe in die intermuskulären Schichten auftreten.

Um unsere Analyse zu Ende zu führen, müssen wir noch bei jener Versuchsreihe verweilen, in der die Sensibilisierung des Tieres nach der Denervierung erfolgte, d. h. mit anderen Worten, wo ein Teil des denervierten Gewebes im Prozeß der Sensibilisierung selbst keine Nervenimpulse erhielt. In dieser Versuchsreihe haben wir, wie man dies aus der entsprechenden Schilderung ersehen kann, eine besonders stark ausgeprägte Abschwächung der entzündlichen Reaktion beobachtet. Kann man sagen, daß hier die entscheidende Rolle der Umstand gespielt hat, daß das Nervengewebe, bereits denerviert, einer Sensibilisierung unterworfen wurde? Die von uns angestellten Versuche können diese Frage nicht lösen. War doch in der Tat das ganze Muskelgewebe in dieser Versuchsreihe charakterisiert durch äußerst stark ausgeprägte trophische Störungen, und es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß auf diese das Fehlen der Reaktion auf die wirkende Einführung des Serums zurückzuführen ist. Diese Überzeugung gibt uns noch jener Umstand, daß in den Versuchen, wo die Denervierung des Gewebes im Verlauf der Sensibilisierung selbst erfolgte, eine noch größere Schwächung der allergischen Entzündung von dem Augenblick ab beobachtet wurde, wo in den Muskeln die trophischen Störungen eintraten.

Für die Lösung der außerordentlich interessanten und wichtigen Frage über die Bedeutung der vorangehenden Sensibilisierung des Gewebes bei normaler (nicht gestörter) Innervation für die allergische Entzündung, muß man besonders Versuche anstellen und dabei eine andere Versuchsmethode benutzen.

So hat also die Analyse des gesamten zu unserer Verfügung stehenden Materials gezeigt, daß der Verlauf des allergischen Prozesses im Gewebe sich in großer Abhängigkeit von dem Zustand seiner Innervation befindet. Dieser Hauptschluß, den wir aus unseren Beobachtungen ziehen, kann für das Verständnis des Wesens und des Mechanismus der Entwicklung der Gewebsallergie von sehr großem Interesse sein. Bekanntlich ist man jetzt der Meinung, daß das Mesenchym für die Entwicklung der allergischen Reaktion der hauptsächlichste Faktor ist. In jenen Arbeiten, die versuchten, den Mechanismus dieser Reaktion aufzuklären, wurde gerade hierauf das Hauptinteresse gerichtet (*Gerlach, Klinge, Migunow u. a.*). Schon *Fröhlich* (1914) im Institut von *Rössle* hat als erster auf die Teilnahme des Nervensystems hingewiesen. *Fröhlichs* Beobachtungen fanden ihre volle Bestätigung in der Arbeit von *Lasowsky und Kogan*. Letztere haben mittels der modernen Methoden der neurohistologischen Untersuchung festgestellt, daß der Prozeß der Gewebsallergie nicht nur durch die Einbeziehung des Mesenchyms (und seiner Derivate) charakterisiert ist, sondern auch des Nervensystems. Auf Grund dieser Untersuchungen erhebt sich unwillkürlich die Frage, in welcher gegenseitigen Verbindung die Beseitigung des Mesenchyms und Nervensystems stehen. Unsere Versuche zeigen mit aller Bestimmtheit, daß die der allergischen Entzündung eigentümlichen morphologischen Veränderungen des Mesenchyms (Schwellung und fibrinöse Aufquellung des Bindegewebes, schwere Störung der Gefäße usw.) nur dann entstehen können, wenn die Innervation des Gewebes nicht gestört ist. Bei der künstlichen Störung der Verbindung des Nervensystems mit den Geweben unterblieben die eben erwähnten eigenartigen Züge der allergischen Reaktion. *Unwillkürlich erhebt sich hieraus die Frage nach der außerordentlich großen Rolle des Nervensystems im Mechanismus der Entwicklung der allergischen Entzündung*. Dies wird noch durch jene experimentellen Befunde bestätigt, die wir in vorliegender Arbeit darlegen.

Zusammenfassung.

1. Die Versuche zur Hervorrufung der hyperergischen Entzündung in entnervten Geweben haben gezeigt:

a) Die hyperergische Entzündung in denervierten Geweben verläuft nur dann ebenso (zuweilen etwas stärker) wie im normalen Gewebe, wenn sie im Laufe der ersten Tage (1—5 Tage) nach der Denervierung hervorgerufen wird.

b) Wenn die hyperergische Entzündung in den Geweben zwischen dem 6. und 10. Tage nach ihrer Denervierung hervorgerufen wird, kann man eine merkbare Schwächung derselben im Vergleich zur Kontrollseite feststellen (diese Schwächung ist ausschließlich quantitativen Charakters).

c) In denervierten Geweben kann die hyperergische Entzündung zwischen dem 10. und 30. Tage nach der Denervierung in ihrer vollen Form nicht hervorgerufen werden. Die in denervierten Geweben eines sensibilisierten Tieres nach Einführung der wirkenden Serumdosis entstehende entzündliche Reaktion nähert sich ihrem Charakter, dem normergischen Typ.

d) Die denervierten Gewebe (in unseren Versuchen Muskeln), die ausgeprägte trophische Störungen zeigen (30 Tage und später nach der Durchschneidung der Nerven), geben fast gar keine entzündliche Reaktion auf die Einführung der wirkenden Serumdosis (anergischer Reaktionstyp).

2. In Geweben, bei denen die Innervation nicht vollständig zerstört ist (in unseren Versuchen die Haut), ist keine starke Abnahme der hyperergischen Entzündung zu beobachten.

3. Das Nervensystem spielt eine außerordentlich große Rolle im Entwicklungsmechanismus der hyperergischen Entzündung.

Schrifttum.

- Abrikossoff*: Scwet. Klin. (russ.) 1933, Nr 5—8. — *Arthus*: C. r. Soc. Biol. Paris 55, 817 (1903). — *De l'anaphylaxie à l'immunité*. Paris: Masson & Cie. 1921. — *Boecke*: Erg. Physiol. 19 (1921). — *Breslauer*: Berl. klin. Wschr. 1918 II. — Dtsch. Z. Chir. 150. — *Bruce*: Arch. f. exper. Path. 63 (1910). — *Büngner*: Beitr. path. Anat. (1891). — *Fischer-Wasels*: Frankf. Z. Path. 42 (1931). — *Fröhlich*: Z. Immun.forsch. 20 (1914). — *Gerlach*: Virchows Arch. 247 (1923). — *Groll*: Münch. med. Wschr. 1921 II. — Beitr. path. Anat. 70 (1929). — *Klinge*: Klin. Wschr. 1927 II. — *Lasowsky u. Kogan*: Virchows Arch. 292 (1934). — *Loewy*: Pflügers Arch. 189, 193 (1921); 203, 204, 206 (1924). — *Marschand*: Virchows Arch. 234 (1921). — *Migunow*: Ž. Mikrobiol. (russ.) 9, H. 4 (1933). — *Mönckeberg u. Boethe*: Arch. mikrosk. Anat. 54 (1899). — *Ohno*: Beitr. path. Anat. 72 (1924). — *Poscharissky*: Beitr. path. Anat. 41 (1907). — *Rasenkov*: Vortrag 14. internat. Physiol.-Kongr. Rom 1932. — *Ricker*: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924. — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. 1914, 1923. — *Klin. Wschr.* 1933 I. — *Shimura*: Virchows Arch. 251 (1924). — *Spiess*: Münch. med. Wschr. 1906 I. — *Tello*: Zit. nach *Boecke*.