

(Aus der morphologischen Abteilung [Vorstand: Prof. A. I. Abrikossoff] und aus dem Laboratorium für Muskelnervenphysiologie [Vorstand: Prof. A. N. Magnitzky] der Moskauer Filiale des Unionsinstituts für experimentelle Medizin [Direktor: Prof. I. P. Rasenkow].)

Der Verlauf der hyperergischen Entzündung in den Geweben bei kurzfristiger Reizung des Nerven.

Von

J. M. Lasowsky, D. N. Wyropajew und M. N. Jurmann.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. Mai 1935.)

Einleitung.

Die Untersuchungen *Fröhlichs*, *Lasowskys* und *Kogans* haben gezeigt, daß die allergischen Reaktionen in den Geweben mit großer Anteilnahme des Nervensystems verlaufen. In den Geweben, die sich im Zustande einer allergischen Entzündung befanden, konnten sie bei den Nervenfasern schnell eintretende strukturelle Veränderungen beobachten. Diese Untersuchungen erlauben die Annahme, daß das Nervensystem, das in einen allergischen Prozeß einbezogen ist, bei der Entstehung und Entwicklung desselben eine bedeutende Rolle spielen muß. Um dies zu beweisen, mußte man solche Versuche anstellen, in denen die Abhängigkeit des Verlaufs der allergischen Reaktion in den Geweben von einem bestimmten Zustand ihrer Innervation festgestellt werden konnte.

Zwei Methoden der experimentellen Einwirkung auf das Nervensystem können bei der Behandlung dieser Frage zur Anwendung gelangen. Die eine besteht in der Störung der normalen Innervation des Gewebes durch Unterbrechung der entsprechenden Nerven, die andere in der Reizung jener Nervenbahnen, die das betreffende Gewebe innervieren. *Wyropajew* gelang es zu zeigen, daß die denervierten Gewebe einen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der in ihnen sich abspielenden hyperergischen Entzündung zeigen.

Die vorliegende Arbeit stellt sich das Ziel, die Frage zu klären, wie die hyperergische Entzündung in den Geweben verläuft, wenn die sie versorgenden Nerven einer künstlichen Reizung unterworfen werden. In vorliegender Arbeit haben wir uns nur auf die kurzfristigen Reizungen der Nervenstämmе beschränkt, die von uns gewöhnlich im allerersten Entwicklungsstadium des entzündlichen Prozesses vorgenommen wurde.

Versuchsordnung.

Alle Versuche (insgesamt 15) wurden von uns an Kaninchen vorgenommen.

Die Versuchstiere wurden vorher einer mehrfachen subcutanen Sensibilisierung durch normales Pferdeserum unterworfen (jedesmal wurden 2—3 ccm Serum eingeführt). 8—10 Tage nach dem Auftreten des *Arthusschen* Phänomens nahmen wir unter strenger Beobachtung aller Regeln der Asepsie die Anlegung der Elektroden¹ auf den Ischiadicus einer Extremität des Tieres vor (näher zur Austrittsstelle des Nerven aus dem Wirbelkanal), während die andere Extremität als Kontrolle diente. Die Anlegung der Elektroden an den Nerven bemühten wir uns ohne Verletzung desselben vorzunehmen. Bei einigen Versuchen wurde der Nerv vorher durchschnitten (oberhalb der Anlegungsstelle der Elektroden). Nach Beendigung der Operation wurde eine gleichzeitige Einführung einer gleichen Menge Serum unter die Haut und in die Muskeln des Unterschenkels, hauptsächlich im Innervationsgebiet des Gewebes durch die Abzweigungen des Ischiadicus ausgeführt².

Unmittelbar oder einige Zeit später (5—60 Min.) nach Einführung des Serums in beide Extremitäten des Tieres wurde die elektrische Reizung über die Elektrode auf den Ischiadicus durch einzelne Schläge mittels eines Neonsunterbrechers (Frequenz — 100 Schläge in der Minute) im Verlaufe von 15—20 Min. vorgenommen. Während der elektrischen Reizung des Nerven konnte man sehr gut die Kontraktion der Muskeln in der Hüfte und im Unterschenkel beobachten, die die entsprechende Pfote des Tieres in Bewegung brachte. Die Versuchsanordnung wurde in einigen Fällen so abgeändert, daß zuerst die elektrische Reizung des Nerven erfolgte und nach Abschluß derselben das Serum in beide Extremitäten des Tieres eingeführt wurde.

Bei einer anderen Versuchsreihe wurde die kurzfristige mechanische Reizung des Nerven so vorgenommen, daß unter den Stamm des Ischiadicus einer Extremität ein dicker Seidenfaden zugeführt wurde, der dann später zu einer Schlinge um den Nerven zusammengezogen wurde. Dies erfolgte frei, ohne grobe Quetschung des Nerven selbst. Die Enden der Fäden wurden auf die Oberfläche der Operationswunde gelegt. Vor oder nach der Einführung des wirkenden Serums in den Unterschenkel beider Extremitäten wurde der Ischiadicus im Verlaufe von 15—20 Min. durch Ziehen an den Enden des Seidenfadens, die aus der Wunde herausragten, mechanisch gereizt. Wenn man an den Fäden zog, konnte man eine gewisse Bewegung der entsprechenden Extremität beobachten (geringer als bei der oben beschriebenen elektrischen Reizung).

So haben wir also bei 2 Versuchsreihen kurzfristige elektrische und mechanische Reizung des Ischiadicus angewendet.

In verschiedenen Zeiträumen nach der Einführung des wirkenden Serums in die Haut und die Muskeln beider Extremitäten (von 35 Min. bis 24 Stunden) wurden die Tiere getötet. Nach Feststellung des makroskopischen Bildes des entzündlichen Prozesses in der Haut und in den Muskeln der „gereizten“ und „ungereizten“ Extremität wurden Stückchen für die mikroskopische Untersuchung entnommen.

Gleichzeitig hiermit wurden aus beiden Extremitäten auch die großen Nervenstämmen des *N. tibialis* herausgeschnitten. Um den Grad der Einbeziehung der Nervenfasern in die hyperergische Entzündung festzustellen, imprägnierten wir sie im Muskelgewebe mittels Silber (nach der Methode von *Gros-Bielschowsky*).

Ergebnisse.

Mittels dieser Methode gelang es uns, in der Mehrzahl der Versuche merkbliche Unterschiede im Verlauf der hyperergischen Entzündung in

¹ Die Elektroden wurden nach der Methode von *Samoiloff* hergestellt.

² Bei einigen Versuchen erfolgte die Einführung des wirkenden Serums nur in die Haut oder in die Muskeln.

der Haut und in den Muskeln der gesunden und „gereizten“ Extremität der Tiere festzustellen. Um Raum zu sparen, werden wir nicht im einzelnen den Charakter der hyperergischen Entzündung in den Extremitäten darstellen, sondern bringen in der Hauptsache eine vergleichende Beurteilung der von uns beobachteten Veränderungen.

35 Min. nach der gleichzeitigen Einführung des wirkenden Serums in die Wadenmuskeln beider Extremitäten wurde makro- und mikroskopisch auf der „gereizten“ Seite eine stärker ausgeprägte Schwellung

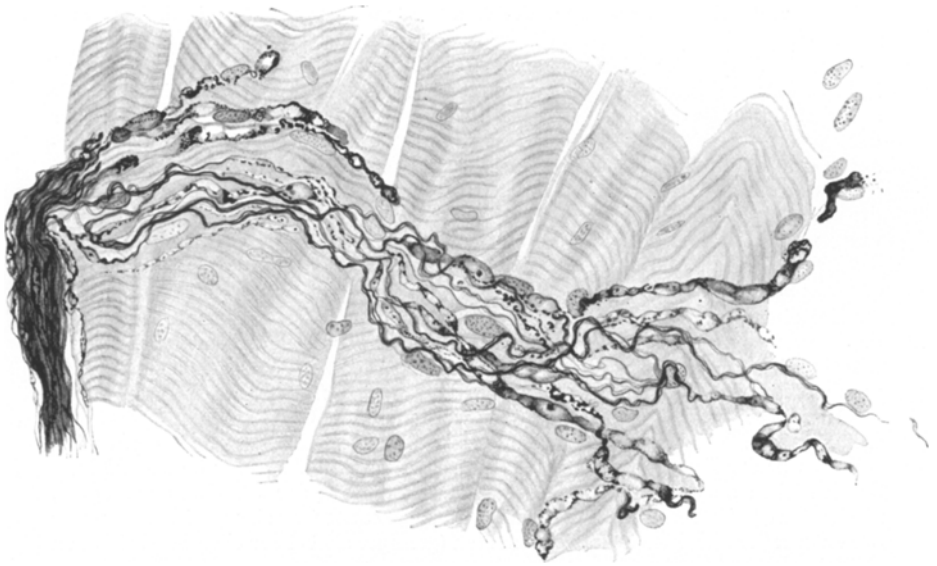


Abb. 1. Nervenfasern der Wadenmuskulatur der „gereizten“ Extremität eines vorher sensibilisierten Kaninchens. 35 Min. nach Einführung des wirkenden Serums (Erklärung im Text).

und Hyperämie beobachtet als auf der „ungereizten“ Seite. Außerdem hatten die Muskelfasern bei letzterer eine völlig normale Struktur, während man in den Geweben der „gereizten“ Extremität in einzelnen Gruppen der Muskelfasern ein Verschwinden der Querstreifung (Homogenisierung) und an einzelnen Stellen einen Zerfall des Protoplasmas in einzelne Fragmente (Anfangsstadium der *Zenkerschen Nekrose*) beobachten konnte. Bei der Silberimprägnierung nach *Gros-Bielschowsky* konnte man zwischen den völlig erhaltenen Muskelbündelchen Nervenfasern beobachten, die bereits in einzelne Fragmente zu zerfallen begannen (Abb. 1).

Diese Bilder der Degeneration der Nervenfasern waren nur auf jener Seite sehr gut ausgeprägt, auf der der Ischiadicus einer kurzfristigen Reizung durch den elektrischen Strom unterworfen worden war. In den

Muskeln der gesunden Extremität hatten die Nervenfasern an der Einführungsstelle des wirkenden Serums ihre normale Struktur vollständig behalten.

1 Stunde nach Einführung des Serums in die Wadenmuskeln beider Extremitäten des vorher sensibilisierten Tieres konnte man makro- und mikroskopisch auf der Seite der mechanischen Reizung des Ischiadicus

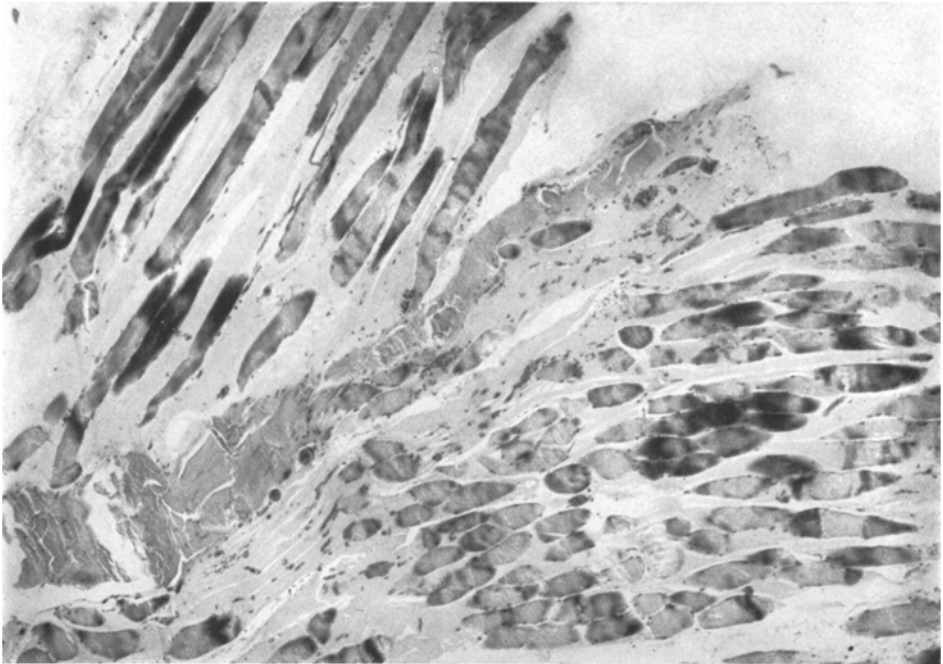


Abb. 2. Wadenmuskulatur der „gereizten“ Extremität eines vorher sensibilisierten (Photo) Kaninchens. Eine Stunde nach Einführung des wirkenden Serums (Erklärung im Text).

eine stärkere Veränderung des Muskelgewebes beobachten, und zwar in Form von Schwellung, Hyperämie, leukocyitärer Infiltration des Stromas und *Zenkerscher* Nekrose der Muskelfasern (Abb. 2). Hier ist noch hinzuzufügen, daß es bei der „gereizten“ Extremität einzelne Gefäße gab, deren Wände sich im Zustande der fibrinoiden Anschwellung befanden. Bei den mit Silber imprägnierten Präparaten konnte man in den Muskeln der „gereizten“ Extremität unter den aufgeschwollenen Nervenfasern auch solche sehen, die einer klar ausgeprägten Degeneration anheim gefallen waren. In der Extremität des Tieres, bei welchem der Ischiadicus unberührt gelassen worden war, konnte man nur eine Schwellung der Nervenfasern beobachten.

Entsprechende Bilder seitens des Muskelgewebes und der Nervenfasern, die sie innervieren, beobachteten wir auch bei jenen Versuchen,

bei welchen der Ischiadicus nicht mechanisch, sondern elektrisch gereizt war.

Bei Untersuchung der Haut 3 Stunden nach Einführung der wirkenden Serumlösung beobachtete man eine stärkere Schwellung und Hyperämie auf der gereizten Seite. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die Schwellung des Coriums bedeutend stärker dort ausgeprägt war, wo die elektrische Reizung des Nervens erfolgt war. Außerdem konnte man in den Gefäßen des Coriums nur auf der gereizten Seite eine fibrinoide Schwellung der Wände sehen.

3 Stunden nach Einführung des Serums wies das Muskelgewebe beider Extremitäten die gleichen makroskopischen Veränderungen auf (Schwellung, Hyperämie und wächsernes Aussehen einzelner Bezirke), bei der mikroskopischen Untersuchung der gereizten Seite fand man jedoch eine größere Zahl nekrotisierter Muskelfasern (mit stark ausgeprägtem Zerfall derselben in einzelne Fragmente). Bei der Silberimprägnation wurde in den Muskeln, deren Nerven nicht gereizt worden waren, einzelne degenerierte Nervenzweige beobachtet, auf der „gereizten“ Seite sah man eine bedeutend größere Zahl von degenerierten Fasern, Erscheinungen, die an jene erinnern, welche man gewöhnlich in den Nerven der Muskeln 24 Stunden nach Einsetzen der hyperergischen Entzündung vorfindet (vgl. die Arbeit von *Lasowsky* und *Kogan*).

Die Haut auf der Seite des gereizten Nerven zeigte 6 Stunden nach der Serumeinführung neben einer Schwellung noch eine bedeutend stärkere Hyperämie. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte man Schwellung und herdförmige Nekrotisierung des Coriums und der Epidermis in den Hautpräparaten feststellen, die aus der Extremität des gereizten Nerven stammten, während auf der ungereizten Seite außer einer Schwellung und leukocyitären Infiltration nichts weiter festgestellt werden konnte. Im Muskelgewebe waren (an der Einführungsstelle des Serums) makroskopisch wächsern aussehende Bezirke festzustellen, die in der Extremität mit dem gereizten Nerven auf einer großen Fläche angetroffen wurde. Bei der mikroskopischen Untersuchung beobachtete man das Bild der *Zenkerschen* Nekrose der Muskelfasern in beiden Extremitäten, doch waren auf der Seite des gereizten Nerven eine größere Zahl von Bündelchen in den Nekrotisierungsprozeß einbezogen.

Interessant ist eine gewisse eigenartige Form der nekrotisierten Muskelfasern, die darin besteht, daß ihre Fragmente sich aus dem Sarkolemm befreien (scheinbar im Zusammenhang mit ihrer Loslösung) und sich frei in das stark geschwollene kollagene Gewebe einlagern (Abb. 3).

Diese Bilder konnte man gewöhnlich in jenen Fällen nicht vorfinden, wo das Serum einfach in die Muskeln des sensibilisierten Tieres (ohne vorherige Reizung des Nerven) eingeführt worden war. Bei der Silberimprägnation wurden degenerierte Nervenfasern in großer Menge auf der Seite des gereizten Nervens entdeckt. Hierbei war der Verfallsgrad

der Nervenfasern in Fragmente auf der gereizten Seite bedeutend stärker ausgeprägt.

Nach 24 Stunden zeigte die Unterschenkelhaut an der Einführungsstelle des Serums folgendes Bild: Fast in allen Versuchen konnte man auf der gereizten Seite ein ausgeprägtes Bild des *Arthusschen* Phänomens beobachten, während die Haut der gegenüberliegenden Seite bedeutend schwächer verändert erschien.

Die mikroskopischen Untersuchungen bestätigten vollständig das makroskopische Bild. Auf der Seite, wo der Ischiadicus gereizt worden

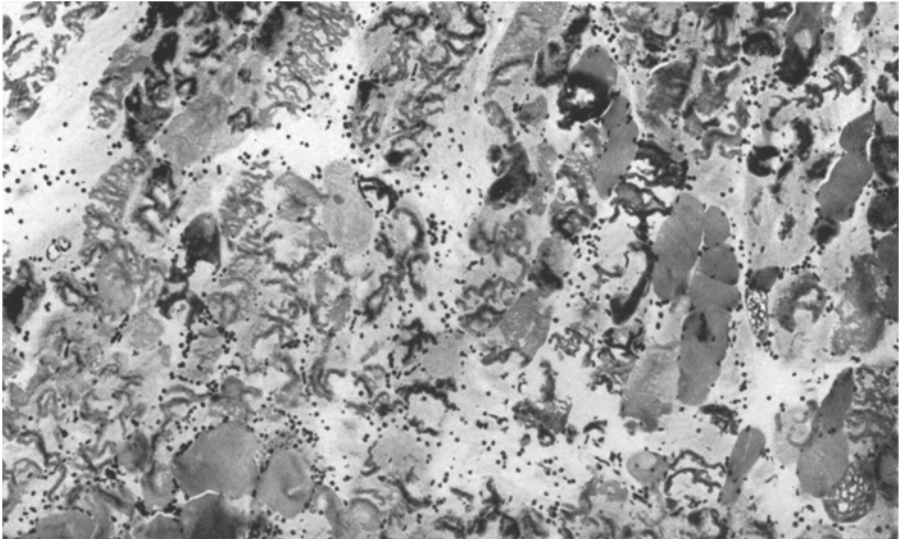


Abb. 3. Wadenmuskulatur der „gereizten“ Extremität eines vorher sensibilisierten (Photo) Kaninchens. 6 Stunden nach Einführung des wirkenden Serums (Erklärung im Text).

war, war die Epidermis in großer Ausdehnung nekrotisiert. Auch im Corium gab es stark ausgeprägte Veränderungen. Außerdem verlangt noch die Beteiligung der Hautgefäße Beachtung, deren Wände sich im Zustande der fibrinoiden Schwellung befanden und deren Lumina Thromben aufwiesen. Die analogen Veränderungen in den Hautgefäßen der anderen Extremität waren schwächer ausgeprägt (die Gefäßwände hatten durchwegs eine völlig normale Struktur).

Sowohl makro- als auch mikroskopisch wurde in dem Muskelgewebe ein Überwiegen der entzündlichen Erscheinungen in der Extremität mit gereizten Nerven beobachtet (im Sinne einer Nekrose der Muskelfasern, einer Schwellung des interstitiellen Gewebes und Veränderung der Gefäße). Bei einem Vergleich der imprägnierten Präparate konnte man sehen, daß auf der gereizten Seite eine größere Zahl der Nervenfasern nicht nur in den Degenerationsprozeß des Muskelgewebes selbst, sondern

auch in den der großen Nervenstämme einbezogen war. Im N. tibialis der ungereizten Extremität behalten die Nervenfasern 24 Stunden nach der Einführung des wirkenden Serums völlig ihre normale Struktur, während man bei der gereizten Seite inmitten ganzer Nervenfasern auch degenerierte vorfand [bei einigen Versuchen bestand fast der ganze Nervenstamm aus degenerierten Fasern (Abb. 4)].

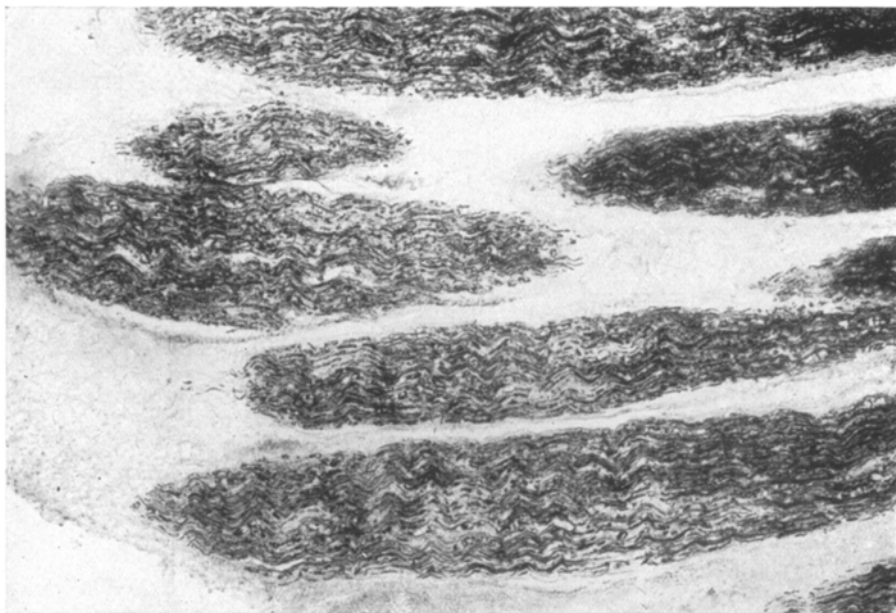


Abb. 4. N. tibialis der „gereizten“ Extremität eines vorher sensibilisierten (Photo) Kaninchens. 24 Stunden nach Einführung des wirkenden Serums (Erklärung im Text).

Besprechung der Ergebnisse.

Wie man aus der Schilderung der von uns erhaltenen Befunde ersieht, verläuft die hyperergische Entzündung in der Haut und in den Muskeln jener Extremität des Tieres, in der der Ischiadicus einer kurzfristigen Reizung unterworfen worden ist, stärker als in der anderen (Kontrollseite). Bereits 35 Min. nach Einführung des wirkenden Serums hatte die entzündliche Reaktion in den Muskeln der „gereizten“ Extremität einen stärker ausgeprägten Charakter.

Bei der Verfolgung der Anfangsstadien des entzündlichen Prozesses konnten wir feststellen, daß die der hyperergischen Entzündung eigentümliche schwere Veränderung der Gefäßwände (z. B. in Form einer fibrinoiden Schwellung) früher in den Geweben jener Extremität auftritt, deren Nerven gereizt wurden. Das Überwiegen der Gefäßverände-

rungen auf der gereizten Seite beobachteten wir auch in späteren Entwicklungsetappen der hyperergischen Entzündung in den Geweben (z. B. 24 Stunden nach Einführung des wirkenden Serums). Diese unsere Beobachtungen sind von großem Interesse, weil sie anschaulich jenen Zusammenhang beweisen, der zwischen dem Nervensystem und dem Gefäßapparat besteht. Dieser Zusammenhang tritt in unseren Versuchen deutlich hervor, da es uns gelang, *durch die Einwirkung auf das Nervensystem den Charakter jener Veränderungen zu ändern, die sich gewöhnlich in den Gefäßen bei der hyperergischen Entzündung entwickeln.*

Von großem Interesse ist das Studium jener strukturellen Veränderungen, die in den Nervenfasern auf dem Boden der hyperergischen Entzündung entstehen. *Lasowsky* und *Kogan* haben gezeigt, daß bereits 3 Stunden nach der Serumeinführung in die Muskeln eines vorher sensibilisierten Tieres Degeneration einzelner kleiner Nervenfasern festgestellt werden kann. Später nimmt dieser Prozeß zu und nach 48 Stunden beobachtet man analoge Veränderungen auch in den großen Nervenstämmen (im N. tibialis bei Serumeinführung in die Wadenmuskulatur).

Ähnlich geartete strukturelle Veränderungen, die in den Nervenfasern bei der hyperergischen Entzündung entstehen, beobachteten wir auch in unseren Versuchen. Vergleicht man jedoch in den verschiedenen Abschnitten den entzündlichen Prozesses den Zustand der Nervenfasern in den Muskeln der „gereizten“ und „ungereizten“ Extremität, so kann man einen merklichen Unterschied feststellen. Während in den Muskeln der „Kontroll“-Extremität die ersten Anzeichen des Zerfalls der Nervenfasern nur erst nach 3 Stunden auftraten, waren bei der Reizung des Ischiadicus bereits nach 35 Min. in den Präparaten Nervenfasern zu sehen, die ein ausgeprägtes Bild der Degeneration aufwiesen (s. Abb. 1). Die hyperergische Entzündung im Muskelgewebe der „gereizten“ Extremität ist jedoch nicht nur durch ein frühes Auftreten der Degenerationsprozesse der Nervenfasern charakterisiert. In der Extremität mit dem gereizten Ischiadicus konnte man nämlich außerdem eine bedeutend größere Zahl von Nervenfasern feststellen, die in den Degenerationsprozeß einbezogen waren. Unter dem Einfluß der Reizung des Ischiadicus wird auch die Beschädigung der größeren Nervenstämmen bedeutend beschleunigt. Während beim gewöhnlichen Verlauf der allergischen Entzündung und der Wadenmuskulatur die Degeneration der Nervenfasern im N. tibialis nur nach 48 Stunden konstatiert wird, tritt sie hier bereits nach 24 Stunden ein (s. Abb. 4).

Alle oben dargestellten Beobachtungen sprechen dafür, daß (sogar die kurzfristige) Reizung des Nervens eine stärkere Einbeziehung des Nervensystems in den allergischen Prozeß fördert.

Indem wir künstlich die Mitwirkung des Nervensystems an der hyperergischen Entzündung erhöhten, schufen wir dadurch die Voraussetzung für ihren schnelleren Verlauf. Hierdurch tritt klar jene Bedeutung hervor,

die das Nervensystem im Mechanismus der Gewebsallergie besitzt. In dieser Hinsicht stimmen unsere Resultate völlig mit den Untersuchungen *Wyropajews* überein, die in unserem Laboratorium vorgenommen wurden. Er konnte zeigen, daß bei der Ausschaltung der Nerven mittels Durchschneidung derselben in dem entsprechenden Gewebe die entzündliche Reaktion nach Einführung des wirkenden Serums erlischt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit unseren, so sehen wir, daß der Verlauf der hyperergischen Entzündung in den Geweben von dem Charakter der von uns vorgenommenen Einwirkung auf das Nervensystem abhängig sein kann.

Schlußfolgerungen.

1. Die kurzfristige Reizung der Nerven (auf elektrische oder mechanische Weise) führt zur Verstärkung der hyperergischen Entzündung in den Geweben (bei unseren Versuchen in der Haut und in den Muskeln).
2. Die Verstärkung der hyperergischen Entzündung in den Geweben steht in Zusammenhang mit der stärkeren Einbeziehung des Nervensystems.
3. Durch Einwirkung auf das Nervensystem kann man auf den Verlauf des allergischen Prozesses in den Geweben Einfluß nehmen.

Literatur.

Fröhlich: Z. Immunforsch. **20** (1914). — *Lasowsky* u. *Kogan*: Virchows Arch. **292**, H. 4 (1934). — *Wyropajew*: Zit. nach dem Manuskript.
