

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

Über die Blutkörperchensenkungsreaktion des sensibilisierten Versuchstieres*.

Von
Hans Roch.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. Juni 1935.)

Einleitung und Fragestellung.

Der menschliche Gelenkrheumatismus stellt eine Erkrankung dar, die außerordentlich stark in das Gesamtgeschehen des Organismus eingreift. Die Gelenkerscheinungen selbst sind nur eine Reaktionsform in der Reihe der möglichen pathologischen Erscheinungen. Ihre Schwere selbst stellt noch kein Maß dar für den Grad der Veränderungen im ganzen Körper. Ausschlaggebend für die Verlaufsart des rheumatischen Geschehens scheint nach neuerer Auffassung der Funktionszustand des reticuloendothelialen Systems oder in erweitertem Umfange der des aktiven Mesenchyms zu sein¹.

Eine Funktionsprüfung für den Zustand des aktiven Mesenchyms ist die Senkungsgeschwindigkeitsreaktion der roten Blutkörperchen¹. An und für sich stellt dieselbe zwar eine vollkommen unspezifische Reaktion dar. Fast sämtliche entzündlichen Prozesse, ferner Tumoren, Gravidität usw. gehen mit einer Erhöhung ihrer Werte einher. Besonders aber der Gelenkrheumatismus zeigt starke Senkungsbeschleunigung, die bis zu 80 und 100 mm in der Stunde betragen kann, gegenüber den Normalwerten von 5—10 mm pro Stunde².

Annähernd normale Werte finden sich beim Gelenkrheumatismus nach *v. Neergard* erst im ausgesprochenen Intervall oder nach überstandener Allgemeinerkrankung im inaktiven Endstadium¹. *Aßmann* beobachtet gesteigerte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit auch in fieberlosen Fällen bei schleichend chronischem Verlauf³. Nach *Bessau* ist die beschleunigte Blutsenkung das einzige Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung im Intervall⁴. *Linzenmeyer* berichtet in seinem Sammelreferat über die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit⁵ von *Löhr*, daß selbst bei vollkommen fieberlosen Fällen von *Arthritis rheumatica chronica* deutliche Senkungsbeschleunigung vorhanden war.

* Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sei an dieser Stelle für die Unterstützung gedankt.

In Beantwortung der Frage nach der Ätiologie des Gelenkrheumatismus steht heute die Theorie der Streptokokkenhyperergie im Vordergrund. Nach *Weintraud* (6, bei *Klinge*) kommt es durch Bakterientoxine oder umgebautes Eiweiß zu einer Sensibilisierung des Organismus, die zu den rheumatischen Krankheitserscheinungen führt. *Klinge*⁶ hat Kaninchen durch mehrfache Injektionen artfremden Eiweißes sensibilisiert und dabei den rheumatischen entsprechende Gewebsveränderungen erhalten.

Bei der Bedeutung, die die Blutkörperchensenkungsreaktion für den menschlichen Gelenkrheumatismus hat, indem sie wesentliche Einblicke in das tiefere pathologische Geschehen gewährt, interessierte nun ihr Verhalten bei Modellversuchen, in denen Kaninchen durch wiederholte parenterale Zufuhr artfremden Eiweißes sensibilisiert wurden.

Die Senkungsreaktion und ihr Verhalten bei parenteraler Eiweißzufuhr.

Die Blutsenkungsreaktion als Funktionsprüfung für den Zustand des aktiven Mesenchyms wird von *Neergard* näher begründet¹. Er führt die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit auf vermehrtes Auftreten von Autohämagglutininen im Blutserum zurück. Diese werden vermehrt vom aktiven Mesenchym produziert, wenn dieses vor die Aufgabe gestellt wird, toxische Eiweißkörper zu verarbeiten.

Der Albumin-Globulinquotient, der für die Geschwindigkeit der Blutsenkung eine gewisse Rolle spielt, steht ebenfalls in Abhängigkeit von der Funktion des aktiven Mesenchyms⁹.

Nach *Trautwein*⁷ geht die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit einer Fibrinogen- und Globulinvermehrung sowie einer Albuminverminderung im Blutserum einher. *Doerr*⁸ berichtet von einer Vermehrung des Globulingerhaltes im Serum von Tieren, die mehrfach mit artfremdem Serum gespritzt wurden. Mit diesen Tatsachen stimmen auch die Untersuchungsergebnisse *Irnigers*¹⁰ überein, die das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Flockungsreaktion im Serum rheumatismuskranker Menschen zum Gegenstand haben. Dabei findet sich mit Ausnahme einzelner Fälle eine Parallelität zwischen relativer Globulinvermehrung und der Senkungsbeschleunigung. Durch einmalige intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von Caseosan, artfremden Seren, Kollargol usw. erzielte *Löhr*¹¹ beim Menschen eine deutliche Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die nach etwa 2 Stunden auftrat und 8 Tage lang beobachtet wurde.

A. Versuchsanordnung.

Es wurden folgende Versuchsreihen an Kaninchen durchgeführt:

1. Tiere 170, 172, 173, 175, 177. Injektionen: Subcutan; je 2 ccm, 7—8mal in Abständen von 5—7 Tagen.

2. Tiere 242, 763, 947. Injektionen: Subcutan; je 5 ccm, 8mal in Abständen von 5—6 Tagen.

3. Tiere 985, 392, 158. Injektionen: Subcutan; je $1/2$ ccm, 8mal in Abständen von 5—6 Tagen.

4. Tiere 174, 178, 197. Injektionen: Intravenös; je 3—5 ccm in Abständen von 5—9 Tagen.

5. Tiere 985, 158. Injektionen: Subcutan in Versuchsreihe 3 und intravenös von 3—5 ccm mehrfach.

6. Tier 169. Injektionen: Intravenös; je 3 ccm, 4 Injektionen.

7. Tiere 174, 178. Injektionen: Keine! Kontrollversuche.

In allen Fällen wurde inaktiviertes Schweineserum verwendet. Im Vordergrunde der Untersuchungen stand das Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Die Blutentnahmen dazu erfolgten in der Regel vor den Neuinjektionen von Serum, also jeweils 5—6 Tage nachdem das betreffende Tier zum letzten Male gespritzt worden war. In später zu besprechenden Einzelfällen wurde die Blutsenkung außerdem noch kurze Zeit nach erfolgter Injektion bestimmt.

In Versuchsreihe 2 und 3 wurden die für die Senkungsreaktion bestimmten Blutmengen nur alle 10—12 Tage entnommen, um einen etwaigen Einfluß der häufigen Blutabzapfungen auszuschalten. Von der gleichen Voraussetzung wurde bei Versuch 6 ausgegangen, wobei die Senkungsreaktion erstmalig vor der 4. Injektion angestellt wurde.

Die Versuchsreihe 7 liegt zeitlich beträchtlich vor der Versuchsreihe 4. Nachdem den Tieren 174 und 178 wochenlang Blut entnommen worden war, um einen etwaigen Einfluß gehäufter Blutentnahmen auf die Senkungsreaktion festzustellen, wurden sie nach längerer Pause zu Versuch 4 mitbenutzt.

Außer der Bestimmung der Senkungsreaktion wurde fortlaufend auf das Verhalten der lokalen Hautreaktion (Arthus) bzw. auf vorhandene Shocksymptome geachtet.

Außerdem wurden bei allen Tieren — mit Ausnahme von Versuch 4 und 5 — die Werte für Leukocyten, Erythrocyten und Vitalgranulierte festgestellt. Bei Tier 169 wurde außerdem das Differentialblutbild bestimmt.

B. Technik.

Die Blutkörperchensenkungsreaktion wurde nach der von *Westergreen*² angegebenen Methode ausgeführt. Das Blut wurde der Ohrvene entnommen, die zuvor durch Abreiben mit einem Äther tupfer hyperämisch gemacht worden war.

Die Blutentnahmen selbst mußten unter gewissen Kautelen erfolgen, da sonst leicht die Möglichkeit bestand, daß infolge Gerinnung Thromben auftraten, die zu unbrauchbaren Werten Veranlassung geben konnten. Diese Thrombenbildung stellte sich wiederholt ein, wenn das Blut mit der von *Westergreen* angegebenen in der Klinik gebräuchlichen Spritze entnommen wurde, wahrscheinlich infolge des zu langsamem Bluteinflusses. Infolgedessen wurde das aus der vorher mit der Kanüle punktierten Ohrvene ausfließende Blut direkt in dem Verwahrungsröhrchen aufgefangen. Dabei mußte jedoch beachtet werden, daß jeder einzelne Tropfen direkt in die Citratlösung gelangte, ohne vorher die Wandung des Verwahrungsröhrchen berührt zu haben (Thrombenbildung). Nach einiger Übung gelang das sehr leicht. An den Verwahrungsröhrchen waren die vorschriftsmäßigen Mengen der 3,8%igen Natriumcitratlösung und die des benötigten Blutes markiert.

Die Ablesung der Blutsenkung erfolgte nach 1, 2 und 24 Stunden. An Hand der Versuchsergebnisse wurde festgestellt, daß der 2-Stunden-Wert fast durchweg das Doppelte des 1-Stunden-Wertes betrug. Auf der andern Seite jedoch bestand zwischen diesen beiden Werten und der 24-Stunden-Ablesung vielfach keine Parallelität. Aus diesem Grunde wurde in den Tabellen sowohl der 2- als auch der 24-Stunden-Wert aufgenommen. Alle Versuchsergebnisse wurden tabellarisch aufgezeichnet, doch können aus äußeren Gründen nur einige besonders eindrucksvolle Tabellen wiedergegeben werden.

C. Versuchsergebnisse.

(Die im Text in Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Senkungswerte in Millimeter, wobei erst der 2-Stunden-, dann der 24-Stunden-Wert angegeben ist.)

Versuchsreihe 1. Kaninchen 170, 172, 173, 175, 177 (8 Injektionen zu je 2 ccm subcutan).

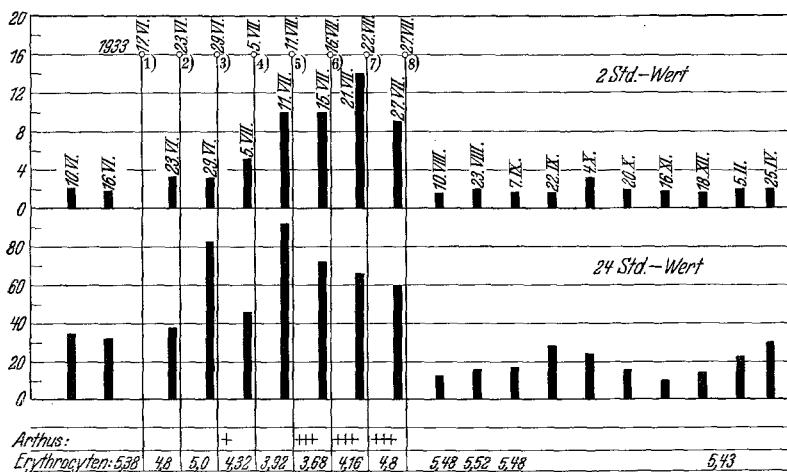


Abb. 1. Tier 172. (Die Kolumnen geben die Senkungswerte in mm an, die senkrechten Linien bezeichnen die jeweiligen Injektionen. Bei der Stärke der Hautreaktion (Arthus) bedeutet: + Rötung; ++ Rötung und stärkere Schwellung; +++ nekrotisierende Hautentzündung. Die Erythrocytenwerte sind in „Mill./cmm“ angegeben.

Tier 170 zeigte das Arthusphänomen +++ nach der 6. Injektion, nachdem es auf die 5. Injektion mit stärkerer Rötung reagiert hatte. Senkung vor der Injektion: 4/36.

Die Senkungsreaktion zeigte erstmalig erhöhten 2-Stunden-Wert vor der 5. Injektion (6 mm). Vor der 6. Einspritzung war er noch weiter angestiegen (9 mm). Die 24-Stunden-Werte zeigten im großen und ganzen nur geringe Schwankungen. 5 Tage nach der letzten Serumzufuhr, die bei dem Tier keine Hauterscheinungen mehr hervorrief, hatte die Senkung schon wieder Anfangswerte erreicht. 14 Tage später fanden sich deutlich unternormale Werte (2/16), die in der weiteren Beobachtungszeit im Verlaufe von 8 Wochen den Normalwert annähernd erreichten, um aber späterhin wieder geringen Schwankungen unterworfen zu sein.

Tier 172 reagierte sowohl nach der 5. als auch nach der 6. und 7. Injektion mit stärksten Hauterscheinungen. Auch schon nach der 3. Injektion fand sich stärkere Rötung.

Senkung vor den Injektionen: 2/33 mm. Die Werte der Blutsenkungsreaktion waren schon nach der 1. Seruminkjektion etwas erhöht (3/38). Besonders steil aber stiegen sie vor der 5., 6. und 7. Injektion an: 10/92, 10/72, 14/66, während vor der 8. Einspritzung, die keinen Arthus mehr auslöste, schon wieder deutlicher Rückgang zu verzeichnen war (9/60). 14 Tage darauf fand sich ein ganz beträchtlicher Abfall auf subnormale Werte (1,5/11). Bemerkenswert ist der weitere Verlauf der 24-Stunden-Ablesung. 8 Wochen nach der letzten Injektion war der Normalwert fast erreicht. Dann folgte im Verlauf weiterer 7 Wochen ein allmähliches Abfallen, um nach 6 Monaten wieder auf normale Höhe zu gelangen (s. Abb. 1).

Tier 173. Stärkere Rötung fand sich nach der 3. Injektion. Rötung und Schwellung wurde nach der 5. und nekrotische Hautentzündung nach der 6. Einspritzung beobachtet.

Senkung vor den Injektionen: 1,5/19 mm. Die Senkungsreaktion war schon vor der 2. Injektion gering erhöht (3/33). Dann fand sich stärkere Beschleunigung vor der 3. Injektion (6/54). Nach vorübergehendem Abfall vor der 4. Serumeneinspritzung (4/37) war die Senkung dann die folgenden Male wieder stark erhöht (8/84, 9/78).

Obwohl die 8. Injektion keine neuen Hauterscheinungen mehr auslöste, war die zuvor ausgeführte Senkungsreaktion noch beschleunigt (12/56). Aber schon 14 Tage später fanden sich subnormale Werte (1,5/15), die erst allmählich wieder anstiegen, um nach 6 Wochen normal zu werden. Dann war in der weiteren Beobachtungszeit wieder geringer Anstieg zu verzeichnen (3,5/41), dem aber bald ein Rückgang auf normale Werte folgte.

Tier 175. Lediglich nach der 5. Injektion reagierte das Tier mit Rötung und Schwellung.

Senkung vor den Injektionen: 8/74. Die Senkungsreaktion zeigte im 2-Stunden-Wert schon vor der 2. Injektion höheren Ausschlag nach oben (14/52). Am stärksten war die Beschleunigung vor der 5. Injektion, d. h. derjenigen, welche die Hauterscheinungen auslöste (15/72). Daraufhin setzte dann eine Senkungsverlangsamung ein, die schon vor der 8. Injektion unternormale Werte erreichte (4,5/33).

Der weitere Verlauf der Senkungsreaktion zeigte zunächst zunehmende Beschleunigung (6/50, 10/55 in 5 bzw. 7 Wochen nach der letzten Injektion), dann wieder Abfall, um schließlich wieder auf stark erhöhte Werte anzusteigen, die sogar weit über denen lagen, die während der Injektionsperiode beobachtet wurden (16/102 und 28/105 etwa 9 Monate nach der letzten Injektion).

Tier 177. Nach der 5. und 7. Injektion: +++. Nach der 6. Injektion fand sich stärkere Rötung, nach der 8. Einspritzung Rötung und Schwellung.

Senkung vor den Injektionen: 7/76. Die Senkungsreaktion zeigte vor der 2. bis 6. Injektion 2-Stunden-Werte, die unter den Anfangswerten lagen (3,5/49; 4/82, 3,5/96, 3,5/88). Stärkere Beschleunigung wurde erst vor der 7. (18/105) und besonders vor der 8. Injektion (65/100) konstatiert. Im Gegensatz dazu war der 24-Stunden-Wert schon vor der 5. und 6. Injektion gering erhöht.

10 Tage nach der letzten Injektion zeigte die 2-Stunden-Ablesung und noch mehr die 24stündige beträchtlichen Abfall (12/67). Im weiteren Beobachtungsverlauf fanden sich sowohl nach oben als auch nach unten beträchtliche Schwankungen.

Anmerkung. Im Anschluß an die 1. Versuchsreihe ist noch zu bemerken: Bei einzelnen Tieren wurde außerdem noch Blut am Tage nach der jeweiligen Neuinjektion entnommen.

Durchgängig zeigten die gewonnenen Senkungswerte stets eine mehr oder minder starke Beschleunigung. Ausnahme davon bildete lediglich ein 24-Stunden-Wert bei Tier 177.

Versuchsreihe 2. Kaninchen 242, 763, 947 (8 Injektionen zu je 5 ccm subcutan).

Tier 242. Nach der 6. Injektion fand sich starke Rötung und Schwellung. Auf die 8. Einspritzung reagierte das Tier mit nekrotisierender Entzündung. Lediglich stärkere Rötung folgte auf die 5. und 7. Injektion.

Senkung vor den Injektionen: 3/29. Die Senkungswerte waren erhöht. Stärkste Beschleunigung fand sich vor der 8. Injektion (18/110). 4 Wochen nach der letzten Injektion lagen die Werte wieder unter denen, die vor Beginn der Versuche beobachtet wurden (2/17). Nach weiteren 4 Wochen stieg die Senkungsreaktion wieder an, und zwar lag sie gering über den Anfangswerten (4/46). Späterhin trat wieder eine Verlangsamung ein (2,5/18), jedoch fanden sich bei späteren Kontrollen wieder normale Werte.

Erwähnenswert ist wieder die Tatsache, die auch bei Tieren anderer Versuchsreihen zur Beobachtung kam, daß nach Beendigung der Injektionen ein Abfall der Senkungswerte schon zu verzeichnen war, wenn sich noch große granulierende Geschwüre fanden. Dies ließ die Annahme entstehen, daß die beim Arthusphänomen auftretenden Geschwüre nicht als direkte Ursache der Senkungsbeschleunigung aufzufassen sind, sondern daß beide Erscheinungen getrennte Vorgänge darstellen, denen lediglich die Ätiologie gemeinsam ist.

Tier 763. Dieses Tier reagierte mit den geringsten Hauterscheinungen. Lediglich nach der 6. Injektion wies es eine intensivere Rötung der injizierten Stelle auf.

Senkung vor den Injektionen: 3/30. Die Senkungsreaktion zeigte nur geringe Schwankungen, die ungefähr denen entsprachen, die auch bei den nichtgespritzten Tieren beobachtet wurden (höchster 24-Stunden-Wert = 33 mm). 6 Tage nach der letzten Injektion lagen die Werte gering unter den Anfangsmessungen. Auch weiterhin fanden sich nur geringe Veränderungen.

Tier 947. Reagierte nach der 5. und 6. Injektion mit stärkerer Rötung. Letztere ging nach einigen Tagen in Infiltration über.

Senkung vor den Injektionen: 2/23. Die Senkungsreaktion erreichte bei der 24-Stunden-Ableseung etwa eine Verdoppelung des Anfangswertes, während bei der 2-Stunden-Kontrolle keine wesentlichen Änderungen zu beobachten waren (vor der 3., 5. und 7. Injektion: 3/45, 3/48, 3/40).

In der Beobachtungszeit nach den Injektionen fand sich besonders bei der 24-Stunden-Ableseung ein Absinken auf unternormale Werte (3 Wochen nach der letzten Injektion: 1,5/17), dem unter Schwankungen wieder ein Anstieg auf etwa Anfangswerte folgte.

Versuchsreihe 3. Kaninchen 158, 392, 985 (8 Injektionen zu je $1/2$ ccm subcutan).

Tier 158 reagierte mehrmals mit stärkerer Rötung, und zwar nach der 4., 6. und 8. Injektion. Senkung vor den Injektionen: 3/29. Die Blutsenkung war vor der 2. Injektion etwas beschleunigt (4/37). Später schwankte sie nur gering um den Anfangswert.

Tier 392 wies nach der 6. und 7. Injektion stärkere Rötung auf.

Senkung vor den Injektionen: 3/33. Die Senkungsreaktion zeigte gering erhöhte Werte vor der 5. (5/49) und 7. Einspritzung (6/52). Rascher Abfall der Werte nach Beendigung der Injektionen.

Tier 985 zeigte nach der 7. und 8. Injektion lediglich stärkere Rötung der Injektionsstellen.

Senkung vor den Injektionen: 3/27. Die Senkungsreaktion ließ im Verlauf der Injektionen einen geringen kontinuierlichen Anstieg sowohl im 2-Stunden- als auch im 24-Stunden-Wert erkennen, der seinen Höhepunkt vor der 7. Injektion erreichte

(7/58), also derjenigen Einspritzung, welche die ersten Hauterscheinungen, die aber bei diesem Tier gering waren, auslöste. 7 Tage nach der letzten Injektion lagen die Senkungsergebnisse nur noch gering über dem Anfangswert (5/28).

**Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuchsreihen 1—3.
(Subcutan gespritzte Tiere.)**

Alle im Versuch befindlichen Tiere reagierten im Verlaufe wiederholter subcutaner Injektionen artfremden Eiweißes mit einer Veränderung der Blutsenkungsreaktion, und zwar zunächst im Sinne einer stärkeren oder geringeren Beschleunigung. Lediglich bei den Tieren 763 und 158 waren diese Ausschläge so gering, daß man im Zweifel sein kann, ob sie durch die Sensibilisierung veranlaßt worden sind, oder ob es sich um Schwankungen handelt, wie sie auch beim unvorbehandelten Tier auftreten (s. Versuchsreihe 7).

Beziehungen zwischen der lokalen Hautreaktion (Arthus-Phänomen) und der Senkungsreaktion waren in der Mehrzahl der Fälle insofern festzustellen, als die Senkungsreaktion im allgemeinen dann höhere Werte annahm, wenn die darauffolgende Injektion stärkere Hauterscheinungen hervorrief. Tiere, die überhaupt nur geringe Lokalreaktion zeigten, hatten auch keine übermäßig beschleunigten Senkungswerte (Tier 763, 947, 392, 158, 175, 985).

Ein abartiges Verhalten fand sich bei Tier 175, das besonders vor der 2. Injektion, aber auch sonst, wenn keinerlei Hauterscheinungen auftraten, stärkere Senkungsbeschleunigung zeigte. Ebenso war bei Tier 173 die Senkung vor der 8. Injektion stark beschleunigt, eine lokale Hautreaktion danach fehlte aber. Ähnliches Verhalten fand sich bei Tier 172. Hier war die Senkungsreaktion vor der 8. Injektion noch absolut beschleunigt, jedoch reagierte das Tier mit keinerlei Hauterscheinungen mehr auf die Einspritzung. Tier 177 wies nach der 5. Injektion stärkste Hauterscheinungen auf, jedoch war die vorher angestellte Blutsenkungsreaktion vor allem im 2 Stunden-Wert deutlich verlangsamt.

Bei fast allen Tieren fanden sich 14 Tage — manchmal auch schon eher — nach Beendigung der Injektionsreihe 2—3 Monate hindurch Senkungswerte, die unter denen lagen, die die Tiere vor der Behandlung zeigten. Ausnahmen hierin bildeten die Tiere 175, 177 und in geringem Grade das Tier 763. Auch hier zeigte nach Beendigung der Injektionen die Senkungsreaktion zunächst einen Abfall der Werte, doch im Verlaufe der weiteren 9monatigen Beobachtungszeit stellten sich erhebliche Schwankungen ein. Dabei lagen die Werte erheblich über denen, die während der Injektionsperiode beobachtet worden waren.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhange ist vielleicht die Tatsache, daß die Tiere 175 und 177 die höchsten normalen Senkungswerte (d. h. Senkungswerte bei unvorbehandelten Tieren) von allen zu den Versuchen angesetzten Tieren hatten.

Senkungsreaktionen, die am Tage nach den Injektionen ausgeführt worden waren, ergaben mit einer Ausnahme (Tier 177) stets erhöhte Werte, ganz gleich, nach welcher Injektion sie ausgeführt wurden.

Versuchsreihe 4. Kaninchen 174, 178, 197 (intravenöse Injektionen).

Die Tiere 174 und 178 waren in der Versuchsreihe 7 als Kontrolltiere verwendet worden. Nach 4wöchentlicher Pause wurden sie zu dieser Versuchsreihe mit herangezogen.

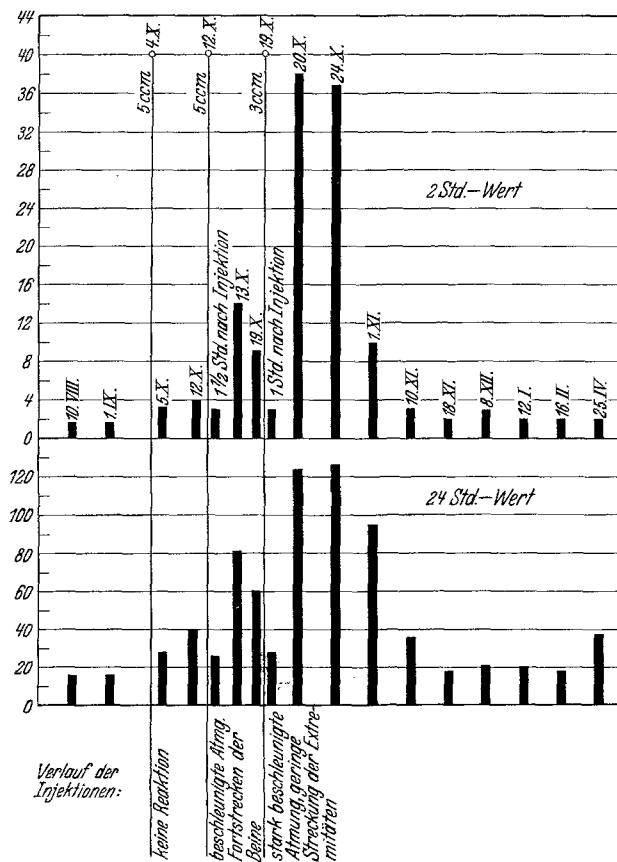


Abb. 2. Tier 174.

Tier 174 erhielt 2mal je 5 ccm Schweineserum intravenös im Abstand von 8 Tagen. 7 Tage später wurden nochmals 3 ccm gespritzt.

Die 1. Injektion wurde reaktionslos vertragen, während sich nach der 2. und 3. Injektion beschleunigte Atmung, Hängenlassen der Ohren sowie ein Fortstrecken der Extremitäten einstellte, das ungefähr 10—15 Min. anhielt.

Senkung vor den Injektionen: 1,5/16. Am Tage nach der 1. Injektion fand sich mäßige Senkungsbeschleunigung (3/27), die nach 8 Tagen noch etwas höher lag (4/40). Dann wurde 1 1/2 Stunde nach der 2. Injektion eine Senkungsreaktion aus-

geführt, die einen Abfall der Werte zeigte (3/26). Aber schon am Tage darauf fand sich wieder eine stärkere Beschleunigung (14/81). Vor der 3. Injektion lagen die Werte wieder etwas niedriger (9/60). 1 Stunde nach der 3. Einspritzung war genau wie nach der 2. Injektion wieder ein beträchtlicher Abfall der Werte zu verzeichnen (5/28). Ebenfalls analog war 24 Stunden später die Senkung wieder stark beschleunigt (38/124). Im Verlauf von 4 Wochen nach der letzten Injektion stellten sich wieder Anfangswerte (2/18) ein, die im weiteren Verlauf nur geringen Schwankungen unterworfen waren (s. Abb. 2).

Tier 178 erhielt 2 Injektionen von je 5 ccm Schweineserum in 8tägigem Abstand. Nach 7 Tagen wurden 3 ccm und nach weiteren 5 Tagen nochmals dieselbe Menge intravenös eingespritzt.

Nach reaktionslosem Verlaufe der 1. Injektion trat nach der 2. Einspritzung Beschleunigung der Atmung sowie ein Fortstrecken der Extremitäten auf. Dasselbe wurde auch nach der 3. Injektion beobachtet, während sich nach der 4. nur gering beschleunigte Atmung einstellte.

Senkung vor den Injektionen: 2/22. Die Senkungsreaktion zeigte am Tage nach der 1. Injektion nur geringe Beschleunigung (2,5/28). Am 1. und 7. Tage nach der 2. Injektion waren die Werte etwas stärker erhöht (3/48). Wesentlich höhere Beschleunigungen zeigten sich 24 Stunden nach der 3. Injektion (15/76). Noch stärker vor der 4. Einspritzung (26/98). Am Tage nach dieser letzten Injektion stiegen die Werte noch stärker an (36/112). 8 Tage darauf war schon wieder ein wesentlicher Abfall zu verzeichnen (10/96). Nach weiteren 10 Tagen waren ungefähr Anfangswerte wieder erreicht (3/26). Im folgenden Verlauf der Beobachtungen stellten sich beträchtliche Schwankungen ein. Besonders 2 Blutentnahmen ergaben sehr hohe Werte (15/110 in einem und 55/126 in 4 Monaten nach der letzten Injektion).

Tier 197 wurde 4mal mit je 5 ccm Schweineserum intravenös gespritzt in Abständen von 6—8 Tagen.

Die 1. und die 2. Injektion wurden reaktionslos vertragen, während nach der 3. und 4. Injektion ausgesprochene Shocksymptome in Erscheinung traten. (Beschleunigte Atmung, Abgang von Harn und Kot, Hängenlassen der Ohren, Strecken der Extremitäten, Herzbeschleunigung.)

Senkung vor den Injektionen: 2/11. Die Senkungsreaktion zeigte am Tage nach der 1. Injektion keine wesentliche Veränderung (1,5/15). Geringe Beschleunigung war vor der 2. Einspritzung vorhanden (2,5/26). Tags darauf lagen die Werte noch etwas höher (4/36). Vor der 3. Injektion war wieder ein Abfall zu bemerken (3/18). 3 Stunden nach der Einspritzung war die Senkung fast unverändert (3/25). Erst am Tage später machte sich wieder eine Erhöhung bemerkbar (4,5/40), die im Verlauf der nächsten Tage noch weiter anstieg (5/52). 20 Min. nach der 4. Injektion war geringer Abfall des 24-Stunden-Wertes zu beobachten (5/47). Am Tage darauf (12/78) und vor allem nach weiteren 8 Tagen zeigte sich eine wesentliche Beschleunigung (25/98), die aber schon 10 Tage später einer wesentlichen Verminderung der Werte Platz machte (6/54).

3½ Wochen nach der letzten Injektion waren ungefähr normale Werte wieder zu verzeichnen, die auch weiterhin nur geringen Schwankungen unterlagen.

Versuchsreihe 5. Kaninchen 392, 158, 985 (intravenöse Injektionen nach subcutaner Vorbehandlung).

Tier 392. Etwa 3 Wochen nach der letzten Injektion von 1½ ccm wurden jetzt 3 ccm subcutan gespritzt. Nach 5 und nochmals nach weiteren 8 Tagen bekam das Tier 5 bzw. 4 ccm intravenös.

Die Subcutaninjektionen wurden nur mit geringer Infiltration beantwortet. Während die nun nachfolgende 1. intravenöse Injektion fast reaktionslos vertragen

wurde, stellte sich nach der 2. intravenösen Einspritzung schwerer Shock ein, dem das Tier innerhalb einer Stunde erlag.

Die Blutsenkungsreaktion, die $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Exitus ausgeführt wurde, ergab zwar absolut erhöhte Werte, die aber leider nicht zu verwerten sind, da das Blut der beiden vorher angestellten Senkungsreaktionen in den Senkungsröhrchen geronnen war und somit die Vergleichswerte fehlten. Die histologische Untersuchung von Herz, Leber und Nieren ergab keine besonderen Befunde.

Tier 985 erhielt 14 Tage nach der 8. Injektion (von $\frac{1}{2}$ ccm Schweineserum) am 4. 10. 3 ccm subcutan, die eine stärkere lokale Rötung und Schwellung auslösten. Eine Woche später wurden 3 ccm intravenös gespritzt, worauf sich ein schwerer Shock von etwa 15 Min. Dauer einstellte.

Vor der intravenösen Injektion war nur der 2-Stunden-Wert der Senkung gering erhöht (5/28). Die am Tage nach der Injektion ausgeführte Senkungsreaktion ergab stark beschleunigte Werte (20/117), die nach einer Woche noch eine weitere Steigerung erfuhren (35/128). Dann setzte wieder ein Abfall ein. Nach 2 bzw. 3 Wochen: 12/71, 10/68. 5 Wochen nach der letzten Injektion wurden wieder Anfangswerte erreicht, die auch weiterhin anhielten.

Tier 158 erhielt 14 Tage nach Beendigung der 1. Versuchsreihe 3 ccm subcutan (kein Infiltrat!). In Abständen von 5, 8 und 6 Tagen wurden 2mal je 5 ccm und 1mal 3 ccm intravenös gespritzt. Nach der 1. und nach der 2. intravenösen Injektion traten ausgesprochene Shocksymptome auf, während nach der letzten Injektion lediglich kleine Atmung zu beobachten war.

Die Senkungsreaktion zeigte bei diesem Tier — im Gegensatz zu den anderen intravenös behandelten — trotz Auftreten starker Shocksymptome keine ausgesprochen stärkere Beschleunigung. Lediglich 24 Stunden nach der 1. intravenösen Injektion war geringe Erhöhung vorhanden (4/56).

7 Tage später fanden sich unternormale Werte (2/16). Die 3 Stunden nach der 2. intravenösen Injektion ausgeführte Senkungsreaktion zeigte ebenfalls im Gegensatz zu den anderen Tieren eine Beschleunigung (3/34) gegenüber dem Werte vor der Injektion. 6 Tage später lagen die Werte wieder tiefer (2/22). Die letzte Injektion rief ebenfalls keine Senkungsbeschleunigung mehr hervor. In der weiteren Beobachtungszeit fanden sich auch nur geringe Schwankungen.

Versuchsreihe 6. Kaninchen 169 (intravenöse Injektionen).

Tier 169 wurde 4mal in Abständen von 7—9 Tagen mit je 3 ccm Serum intravenös gespritzt.

Außer beschleunigter Atem- und Herztätigkeit nach der 3. Injektion wurden die Einspritzungen reaktionslos vertragen.

Dieser Versuch wurde hauptsächlich ausgeführt, um die Werte für Erythrocyten, Hämoglobin, Vitalgranulierte und das Differentialblutbild im Verlauf der Sensibilisierung festzustellen, unbeeinflußt von den bei den übrigen Versuchen notwendig gewesenen öfteren stärkeren Blutentnahmen für die Senkungsreaktion. Aus diesem Grunde heraus wurde dieselbe erst gegen Ende des Versuches eingesetzt.

Senkung vor den Injektionen: 2/19. — Die sich bei der Senkungsreaktion ergebenden Werte verhielten sich ähnlich, wie die der anderen Tiere unter entsprechenden Umständen. Vor der 4. Injektion war die Senkung stark erhöht (28/86). 1 Stunde nach dieser Einspritzung waren die Werte abgesunken (10/73), um nach 6 Tagen wieder stark beschleunigt zu sein (32/116). Im weiteren Verlauf fand sich allmählicher Abfall (nach 13 Tagen 9/106, nach 4 Monaten 2/20).

**Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuchsreihen 4—6.
(Intravenös gespritzte Tiere.)**

Die Werte der Blutsenkungsreaktion, die sich bei den intravenös gespritzten Tieren ergaben, lagen in der Mehrzahl der Fälle wesentlich höher als bei den subcutan behandelten.

Die erste Serum einspritzung veranlaßte nur geringe Senkungsbeschleunigung. Jedoch stellten sich danach im Verlaufe von ungefähr 8 Tagen höhere Werte ein. Mit Ausnahme von Tier 158 stieg dann die Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit vor allem nach der 3. und 4. Injektion stark an. Die höchsten Werte fanden sich aber immer erst mehrere Tage nach der jeweiligen Einspritzung.

Kurze Zeit nach einer Injektion ausgeführte Senkungsreaktionen zeigten beträchtliche Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeiten. Ausnahmen hiervon zeigten sich nur bei Tier 158 und in geringem Maße bei Tier 197. Beide zeigten 3 Stunden nach der 2. (Tier 158) bzw. nach der 3. intravenösen Injektion (Tier 197) Beschleunigung der Werte.

Zunächst scheint das Verhalten der Blutsenkungsreaktion und das Auftreten von Shocksymptomen unabhängig voneinander zu sein. Tier 158 wies keine stärkeren Senkungsveränderungen auf, aber die Shockerscheinungen waren sehr schwer. Die anderen Tiere wieder zeigten sowohl Senkungsbeschleunigung als auch ausgesprochene Shockerscheinungen.

Beim Betrachten der einzelnen Kurven ergeben sich auch da gewisse Beziehungen. So reagierte das Tier 178 auf die 2. Serum injektion mit Shock. Während nun ein Ansteigen der Senkungsreaktion folgte, antwortete das Tier auf die weiteren Injektionen nur noch mit beschleunigter Atmung.

Bei Tier 174 stellten sich nach der 2. Injektion stärkere Shocksymptome ein als nach der 3. Einspritzung. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit aber lag vor der 3. Injektion höher als vor der 2.

Das subcutan vorbehandelte Tier 985 wurde einmalig intravenös gespritzt. Der Wert der Senkungsreaktion vor dieser Einspritzung lag niedrig; die Shocksymptome waren sehr schwer.

Bei Tier 169 fehlen aus obenbezeichneten Gründen entsprechende Vergleichswerte; wieder wurde aber die 4. Injektion reaktionslos vertragen, nachdem die vorher gewonnene Blutsenkungsreaktion hohe Werte ergeben hatte.

Daraus ergibt sich also, daß mit dem Ansteigen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eine Abnahme in der Stärke der Shockwirkung stattfindet und umgekehrt.

Nach Beendigung der Injektionsperiode fand sich nach 3—4 Wochen ein Rückgang der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf annähernd normale

Werte, die auch fernerhin beibehalten wurden. Lediglich bei Tier 178 fanden sich in der weiteren Beobachtungszeit beträchtliche Schwankungen.

Versuchsreihe 7. Tiere 174, 178 (Kontrolltiere).

Um einen etwaigen Einfluß der fortgesetzten Blutentnahmen auf die Senkungsreaktion festzustellen, wurde diese Versuchsreihe aufgenommen. Bei den Tieren wurden in Abständen von 7 Tagen durch Wochen hindurch je 2 ccm Blut zur Ausführung der Senkungsreaktion entnommen. Die festgestellten Senkungswerte in der 2-Stunden-Messung waren bis auf geringe Schwankungen von 0,5 mm fast konstant. Ebenso pendelten die 24-Stunden-Werte bei beiden Tieren nur gering um 20 mm (15—23 mm).

Als Ergebnis ist also ein wesentlicher Einfluß öfterer Blutentnahmen, wie sie bei den anderen Versuchen in Betracht kamen, auf die Senkungsreaktion nicht festzustellen.

D. Auswertung der Versuchsergebnisse.

In Beantwortung der gestellten Frage über das Verhalten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeitsreaktion bei sensibilisierten Tieren ist festzustellen, daß nach mehrfachen, und zwar sowohl nach subcutanen als auch nach intravenösen Injektionen artfremden Eiweißes in der Mehrzahl der Fälle eine Beschleunigung der Senkungsreaktion eintritt. Die Veränderungen der Sedimentierungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen dauern bei den subcutan gespritzten Tieren 2—3 Monate nach Beendigung der Injektionsreihe an, wonach auf die Periode der Beschleunigung eine solche der Senkungsverlangsamung folgt. Nach dieser Zeit ist die Norm gewöhnlich wieder erreicht. Bei den intravenös gespritzten Tieren ist das bereits nach 3—4 Wochen wieder der Fall. Einzelne Tiere zeigen auch während der weiteren Beobachtungszeit (über $\frac{1}{2}$ Jahr) beträchtliche Schwankungen in den Werten der Senkungsgeschwindigkeit.

Wenn wir nun die Senkungsreaktion als eine Funktionsprüfung für das aktive Mesenchym betrachten, so ist zu sagen, daß wir es im letzteren Falle mit einer gewissen Dysfunktion des aktiven Mesenchyms zu tun haben, die durch die wiederholten Serum einspritzungen hervorgerufen worden ist.

Auch beim menschlichen Gelenkrheumatismus haben wir es mit einer Dysfunktion des aktiven Mesenchyms zu tun. Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, spiegelt sich dieselbe in dem Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen auch dann wieder, wenn augenblicklich die Gelenkerscheinungen nicht so deutlich sind, unter Umständen auch durch die Salicylbehandlung zum Schwinden gebracht worden sind.

Von allen Menschen, die häufig an Angina leiden oder einen sonstigen Focus im Körper haben, erkranken immer nur gewisse Individuen

an rheumatischen Erscheinungen. Im vergleichsweise herangezogenen Modellversuch überwinden die Mehrzahl der Tiere die wiederholten Reizstöße, einige aber behalten eine Dysfunktion ihres aktiven Mesenchyms zurück. Läßt sich da nicht eine Parallelität zu den an Rheumatismus erkrankten Menschen feststellen?

Beachtenswert ist ferner das Verhalten der Senkungsreaktion bei den intravenös gespritzten Tieren. Am augenfälligsten ist dabei das Absinken der Sedimentierungsgeschwindigkeit unmittelbar nach dem Abklingen der Shocksymptome bzw. überhaupt nach einer intravenösen Neuinjektion. Eine Erklärungsmöglichkeit dafür findet sich bei einem Vergleich mit den Anschauungen über die anaphylaktischen Vorgänge überhaupt. Nach *Doerr*⁸ wird die Anaphylaxie durch den zellständigen Antikörper bedingt, während der im Blute zirkulierende schützt. Die Shockwirkung soll auf der Antigen-Antikörperreaktion in den Zellen beruhen. Auch *Domagh*¹² sieht in einer vermehrten Abgabe der Antikörper an das Blut eine Steigerung der humoralen Abwehrwirkung. Durch die Zufuhr von Antigen bekommt das Endothelsystem langsam die spezifische Fähigkeit, dasselbe abzubauen und Antikörper zu bilden.

Die die Senkungsreaktionsgeschwindigkeit fördernden Momente stehen nach den Versuchsergebnissen in irgendeiner Beziehung zu den im Blute kreisenden Antikörpern. Der Senkungsabfall nach einer Neuinjektion ist als Ausdruck der stattgehabten Antigen-Antikörperreaktion zu betrachten. Die darauf einsetzende vermehrte Antikörperproduktion drückt sich in zunehmender Beschleunigung der Senkung aus. Damit in Einklang zu bringen ist die festgestellte Tatsache, daß mit dem Anstieg der Senkungsreaktion die Shocksymptome geringer werden.

Unerklärt bleibt danach aber das abartige Verhalten des Tieres 158. Zunächst stimmt das Verhalten der beiden ersten Injektionen mit den bei den anderen Tieren gemachten Beobachtungen überein. Nach subcutaner Vorbehandlung stellt sich bei vorher niedrigen Senkungswerten nach der 1. intravenösen Injektion schwerer Shock ein. Die tags darauf angesetzte Senkungsreaktion ergibt Beschleunigung. Doch bereits nach 8 Tagen, d. h. nunmehr vor der 2. intravenösen Einspritzung, sind die Werte wieder sehr niedrig. Die Neuinjektion ruft wieder starke Shocksymptome hervor. 3 Stunden darauf ist die Senkung beschleunigt. Vor der 3. Injektion lassen niedrige Senkungswerte wieder das Auftreten eines Shockes vermuten. Doch merkwürdigerweise reagiert das Tier überhaupt nicht. Die auch späterhin niedrige Blutsenkungsgeschwindigkeit läßt sich mit einer Unfähigkeit der Antikörperbildung erklären. Im Vergleich zu den übrigen Tieren wird das Fehlen von Shockerscheinungen nach der 3. Injektion trotz niedriger Blutsenkung vielleicht dadurch vorstellbar, daß jetzt eine inzwischen erworbene Unfähigkeit einer zellständigen Antigen-Antikörperreaktion vorliegt.

Anhang.

Das Verhalten der Zahl der Erythrocyten zur jeweiligen Senkungsgeschwindigkeit.

Nach *Westergreen*² steht die Senkungsgeschwindigkeit in einem gewissen Verhältnis zur Zahl der roten Blutkörperchen, indem eine Verminderung der Erythrocyten mit einer Senkungsbeschleunigung einhergeht und umgekehrt.

Es wurden daher in den ersten Versuchsreihen fortlaufend die Werte für die Erythrocyten bestimmt. Wenn man diese nun in Beziehung zu den ermittelten Senkungsgeschwindigkeiten setzt, ergibt sich folgendes:

Die nicht mit Serum gespritzten Kontrolltiere zeigten im Verlauf der Blutentnahmen nur geringfügige Abnahme in der Zahl der Erythrocyten (Verminderung bis um $\frac{1}{2}$ Million). Wesentlich stärker war dieselbe bei den sensibilisierten Tieren (bis um 2 Millionen weniger!). Im allgemeinen waren die Erythrocyten dann am stärksten vermindert, wenn die Sedimentierungsgeschwindigkeit besonders groß war. Jedoch war andererseits dabei festzustellen, daß sich bei denselben niedrigen Erythrocytenwerten beim gleichen Tier auch wenig beschleunigte Senkungswerte fanden. Tiere, die im ganzen Sensibilisierungsverlauf nur geringe Senkungsbeschleunigung aufwiesen, zeigten merkwürdigerweise auch nur geringe Erythrocytenverminderung.

Wenn es nun auf den ersten Blick so scheint, als ob die hohen Senkungswerte durch die starke Erythrocytenverminderung bedingt seien, so ist diese Meinung jedoch bei näherem Zuschauen nicht haltbar; denn wie eben schon erwähnt, finden sich bei gleichen Erythrocytenzahlen sehr verschiedene Sedimentierungsgeschwindigkeiten.

Eine Erklärungsmöglichkeit für das starke Absinken der Erythrocytenwerte gerade bei den gespritzten Tieren besteht darin, daß die Serum einspritzungen die Vorbedingung dafür schaffen, daß bei öfteren Blutentnahmen die roten Blutkörperchen nicht mehr hinreichend ersetzt werden. Hierbei ist wahrscheinlich dieselbe Noxe wirksam, die auch zu einer Senkungsbeschleunigung führt. Eine Bestätigung dieser Annahme finden wir im Verhalten des Tieres 169. Die während der ersten Zeit der Injektion fortlaufend ermittelten Werte für die Erythrocyten ergaben sogar einen Anstieg derselben. Eine Blutentnahme wurde erstmalig vor der 4. Injektion vorgenommen. Die Senkung war bei nicht verminderten Erythrocytenzahlen stark beschleunigt. Nach weiteren Blutentnahmen verminderte sich auch die Zahl der roten Blutkörperchen.

Leukocytenwerte.

Bei den subcutan gespritzten Tieren wurden regelmäßig vor und nach den Injektionen die Leukocyten ausgezählt.

Dabei fand sich am häufigsten, daß am Tage nach den Injektionen niedrigere Werte vorhanden waren als am Tage vor den Injektionen. Weniger häufig waren

die Werte gleichbleibend. In einer geringen Anzahl von Fällen fanden sich nach den Injektionen höhere Werte. Die nicht gespritzten Kontrolltiere wiesen im großen und ganzen nur geringe Schwankungen auf.

Nach den intravenösen Injektionen war meist ein Anstieg zu verzeichnen. Jedoch wurde darauf verzichtet, regelmäßige Zählungen vorzunehmen, da häufigere Blutentnahmen die Leukocytenzahlen zu beeinflussen scheinen.

Das Verhalten der vitalgranulierten Zellen.

Die „vitalgranulierten Erythrocyten“ wurden in sämtlichen Versuchsreihen ausgezählt, um damit eine Reizwirkung auf die Blutbildungsstellen festzustellen.

Die gefundenen Werte sind jedoch wenig brauchbar, da schon einfache Blutentnahmen (so auch bei den Kontrolltieren) ziemliche Steigerung der Normalzahlen hervorrufen.

Daß aber eine Reizwirkung durch die Injektionen des artfremden Eiweißes ausgelöst wird, beweist wieder das Verhalten des Tieres 169, bei dem ein starkes Ansteigen der vitalgranulierten Zellen trotz Fehlens größerer Blutentnahmen zu verzeichnen ist.

Literaturangaben.

- ¹ *Neergard*, v.: Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. 1928, 40. Kongr., 311. — ² *Westergreen*: Erg. inn. Med. 26, 577 (1924). — ³ *Aßmann*: Bericht über die Sitzung der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig vom 16. Dezember 1924. Münch. med. Wschr. 1925 I, 156. — ⁴ *Bessau*: Bericht über die Sitzung der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig vom 30. Juni 1931. Münch. med. Wschr. 1925 I, 156. — ⁵ *Linzenmeyer*: Dtsch. med. Wschr. 1922 II, 1023. — ⁶ *Klinge*: Erg. Path. 27 (1933). — ⁷ *Trautwein*: Z. exper. Med. 76, 363 (1931). — ⁸ *Doerr*: Erg. Hyg. 5, 71. — ⁹ *Siegmund*: Beih. med. Klin. 1927 I. — ¹⁰ *Irninger*: Schweiz. med. Wschr. 1929 II, 1183. — ¹¹ *Löhr*: Z. exper. Med. 27, 1 (1922). — ¹² *Domagk*: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 280.