

Über allergische Veränderungen der Blutgefäße im Bereich lokaler entzündlicher Prozesse.

Von

A. I. Abrikossoff, Moskau.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juli 1935.)

In den letzten Jahren ist das Interesse gegenüber den allergischen Erscheinungen im Organismus beträchtlich gestiegen. Besonders viel haben dazu die bekannten Arbeiten von *Rössle*, *Gerlach*, *Klinge* u. a. beigetragen, die, zum Teil anknüpfend an die *Arthusschen* Angaben betreffs der Gewebsallergie, die Rolle der Allergie hinsichtlich der Gewebsveränderungen bei vielen krankhaften Prozessen festgestellt haben. Es wurde klargestellt, daß die allergischen Erscheinungen sich hauptsächlich an dem Mesenchym auswirken und bei der gesteigerten Empfindlichkeit der sensibilisierten Gewebe, d. h. bei der hyperergischen Reaktion in einer Desorganisation, einer eigenartigen Quellung, sogar Nekrose („fibrinoider Verquellung“) der kollagenen Substanz, glatter Muskulatur u. a. m. bestehen; auf dieses primäre degenerativ-nekrotische Stadium kann eine granulomatös-entzündliche Reaktion folgen; Ausgang in Sklerose ist die Folge.

Den hyperergischen Veränderungen besonders ausgesetzt ist das Herz-Gefäßsystem. Davon zeugt eine Reihe von Erkrankungen, denen hyperergische Gefäßveränderungen zugrunde liegen (Periarteriitis nodosa, Thrombangitis obliterans, maligne Nephrosklerose von *Fahr*, manche Formen der Glomerulonephritis); außerdem können bei vielen Infektionskrankheiten (Scharlach, Sepsis u. a.) hyperergische Gefäßveränderungen auftreten (*Siegmund*, *Skworzoff*, *Klinke* und *Silberberg*, *Tschilikin*, *Meyer-Dörken*, *Rössle*, *Abrikossoff* u. a.). Auch experimentell durch Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß und Auslösung des Prozesses durch dasselbe Protein konnten *Klinge* und *Vaabel*, *Metz*, *Migunoff*, *Junghans*, *Knepper* und *Waal* u. a. hyperergische Gefäßveränderungen erzeugen, die ihrem morphologischen Ausdruck nach einerseits der schon festgestellten Charakteristik der hyperergischen Veränderungen im allgemeinen entsprachen, andererseits sich vollkommen identisch den obenerwähnten Gefäßveränderungen beim Menschen erwiesen, die man gegenwärtig als hyperergisch zu bezeichnen geneigt ist.

Ich habe schon in zwei entsprechenden Aufsätzen (einmal zusammen mit *E. A. Rudik*) meine Beobachtungen „über allergische Veränderungen des Gefäßsystems und ihre Rolle in der Pathologie“ und über „allergische Veränderungen der Gefäße bei Infektionskrankheiten“ niedergelegt.

Es ist offensichtlich, daß es sich bei allen obenerwähnten Gefäßveränderungen um eine universelle Sensibilisierung des Gefäßsystems handelt; der Umstand, daß die hyperergischen Veränderungen sich bald an einem, bald am anderen Abschnitt des Gefäßsystems auswirken, hängt wohl von den Wirkungseigenheiten des auslösenden Faktors und der lokalen Disposition der Gefäße (Gefäßbereitschaft) des betreffenden Organs ab; manchmal sind es die Herzgefäße, ein anderes Mal die Nierenarterien, dann wieder die Hirngefäße usw. Es ist sehr schwer eine genauere konkrete Erklärung für die jeweilige Lokalisation der hyperergischen Gefäßveränderungen z. B. bei Infektionskrankheiten oder bei Periarteritis nodosa abzugeben.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich auf die Möglichkeit rein lokaler hyperergischer Gefäßveränderungen in dem Bereich eines lokalen entzündlichen Prozesses hinweisen. Ich habe darauf schon in meiner ersten erwähnten Arbeit aufmerksam gemacht. Gegenwärtig, auf Grund des sich häufenden Materials, scheint es mir möglich von zwei Arten hyperergischer Gefäßveränderungen im Bereich des entzündlichen Prozesses zu sprechen:

1. In manchen Fällen liegt den hyperergischen Veränderungen der Gefäße augenscheinlich eine allgemeine Sensibilisierung des Gefäßsystems zugrunde. Die lokale Entzündung spielt bloß die Rolle des auslösenden Faktors, welcher die hyperergische Reaktion von seiten der örtlichen Gefäße bewirkt.

2. In anderen Fällen sind sowohl die Sensibilisierung als auch der auslösende Faktor lokalen Ursprungs, d. h., sie sind an Einflüsse gebunden, die von dem örtlichen Entzündungsherd ausgehen.

Zu der ersten Kategorie gehören hyperergische Gefäßveränderungen in den Hirnhäuten bei Leptomeningitis: a) tuberkulöser und b) cerebrospinaler, desgleichen c) in der Dickdarmwand bei Dysenterie.

a) Die Gefäßveränderungen der Hirnhäute bei tuberkulöser Meningitis sind eingehend von *Askanazy* studiert worden (1910). Unter den verschiedenlichen tuberkulösen und reaktiven Veränderungen der Gefäße bei tuberkulöser Meningitis, hebt *Askanazy* eine eigenartige Veränderung hervor, die in einer fibrinoiden Umwandlung (mit positiver Fibrinreaktion) der Media und manchmal der ganzen Gefäßwand besteht; um solch ein scheinbar totes Gefäß bildet sich gewöhnlich ein zirkuläres tuberkulöses Granulom. *Askanazy* brachte die genannte Gefäßveränderung nicht mit Allergie in Zusammenhang; im weiteren aber haben die meisten Untersucher diese nekrotischen Gefäßveränderungen bei tuberkulöser Meningitis als hyperergische betrachtet.

In den von mir untersuchten Fällen von tuberkulöser Leptomeningitis bei Kindern habe ich recht häufig die genannten Gefäßveränderungen der weichen Hirnhaut gefunden. Die Veränderung bestand in fibrinoider Nekrose, die sich gewöhnlich zirkulär über die Wand der kleinen Arterien

erstreckte; seltener umfaßte die fibrinoide Nekrose bloß einen Teil der Gefäßwand. Die nekrotisierten Gefäße waren häufig von einer epitheloiden Zone umgeben; manchmal gingen solche Wucherungen von der Intima aus. Zugleich fanden sich zahlreiche Gefäße mit ringförmiger fibrinoider Wandnekrose in den durch seröses Exsudat durchtränkten Hirnhäuten; standen dann in keinem Zusammenhange mit den tuberkuloiden Wucherungen (Abb. 1).

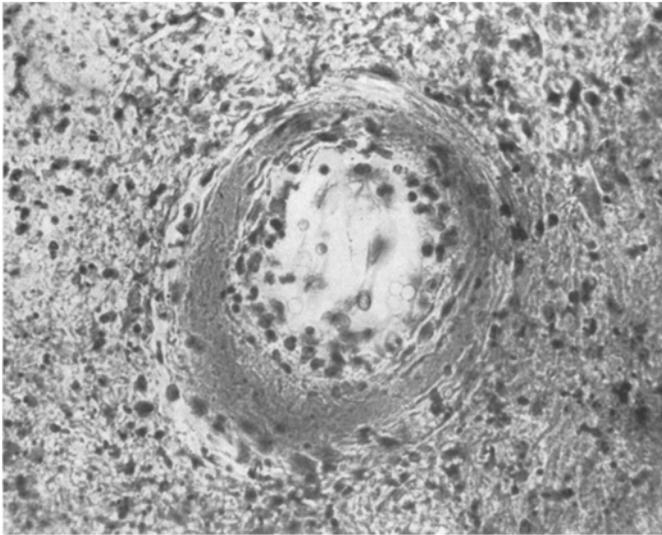


Abb. 1. Fibrinoide Nekrose der Gefäßwand bei tuberkulöser Meningitis.

Beim Studium des tuberkulösen Materials habe ich mich überzeugt, daß ähnliche Gefäßveränderungen nicht nur im Bereich der tuberkulösen Meningitis, sondern auch in der Nähe anderer tuberkulöser Herde angetroffen werden können. So habe ich z. B. im Falle einer vorwiegend nekrotisch-exsudativen miliaren Tuberkulose fibrinoide Nekrose der kleinen Lungengefäße in der Nähe miliarer Pneumonieherde gefunden. In einem anderen Fall habe ich analoge Gefäßveränderungen in der Milz ermittelt, wobei es sich ebenfalls um eine miliare Tuberkulose mit vorwiegend nekrotischen Tuberkeln gehandelt hat.

All diese Gefäßveränderungen gleichen morphologisch sehr stark den hyperergischen Gefäßläsionen, die beim Menschen unter anderen Bedingungen beobachtet werden, und auch solchen, die im speziellen Experiment gefunden werden. Dieser Umstand berechtigt zu glauben, daß die Gefäßveränderungen im Bereich der tuberkulösen Läsionen ebenfalls hyperergischer Natur sind.

Mir will scheinen, daß ein tuberkulöser Primärkomplex im Organismus zu einer Sensibilisierung des ganzen Gefäßsystems dem tuberkulösen Virus gegenüber führt. Im weiteren, während der Generalisation der Tuberkulose kann ein lokaler metastatischer Herd die Bedeutung eines auslösenden Faktors gewinnen und eine hyperergische Reaktion von seiten der Gefäße des betreffenden Bezirks auslösen.

b) Bei cerebro-spinaler eitriger Meningitis, besonders in ihren späteren Stadien, kann man manchmal in der weichen Hirnhaut und der Arachnoidea Gefäße antreffen, die eine fibrinoide Wandnekrose und (nicht obligatorisch) ein zirkuläres perivaskuläres Infiltrat aufweisen. — Nach Angaben von *M. A. Skworzoff* kann man dieselbe Erscheinung manchmal auch in Fällen banaler eitriger Meningitis (z. B. beim Scharlach) beobachten.

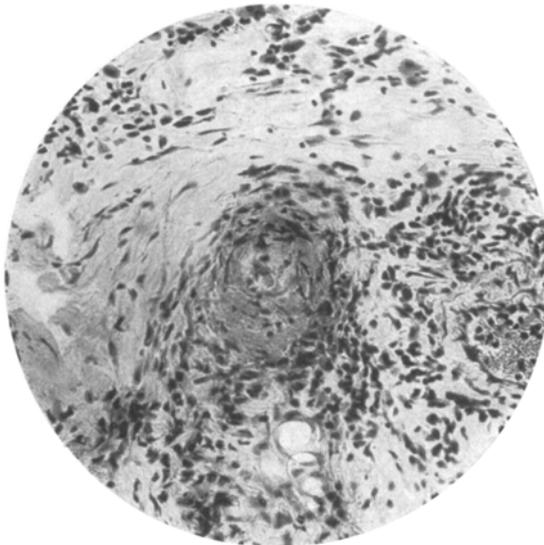


Abb. 2. Fibrinoide Gefäßnekrose in der Darmwand im späten Stadium der Dysenterie (vom Präparat Dr. *Skworzoffs*).

c) In späten Stadien der Dysenterie können in der Dickdarmwand und dem anliegenden Teil des Sigmoidkröses nicht selten Gefäße mit fibrinoider Wandnekrose angetroffen werden (Abb. 2). Ich habe das an eigenem Material beobachtet und aus den Präparaten von *M. A.*

Skworzoff ersehen. Darüber berichtet auch *Smirnof* (Inst. für path. Anatomie von Prof. *Derijanoff*, Smolensk). Es scheint mir, daß es sich sowohl bei den Meningitiden als auch bei der Dysenterie um eine allgemeine Sensibilisierung des Gefäßsystems durch das infektiöse Virus handelt, während der auslösende Faktor auf die Gefäße in dem Gebiet des sich entwickelnden pathologischen Prozesses einwirkt (bei der Meningitis Gefäße der Hirnhäute, bei der Dysenterie Gefäße der Darmwand und des Sigmoidkröses).

2. Zur zweiten Kategorie der Prozesse gehören diejenigen, wo von einer allgemeinen Sensibilisierung nicht die Rede sein kann; wo viel eher von einer rein lokalen Gefäßsensibilisierung gesprochen werden kann. Hierzu die entsprechenden Beobachtungen.

a) 10 Monate nach einer puerperalen Mastitis, die operativen Eingriff

gefordert hat, erkrankt eine Frau an knotigen Verhärtungen in der Brustdrüse. Sie wurden vom Chirurgen für Tumoren gehalten und operativ entfernt. Bei der histologischen Untersuchung habe ich indessen Nekroseherde mit entzündlicher Reaktion ermittelt, wobei in den benachbarten Arterien deutliche Anzeichen von destruktiv-entzündlichen Wandveränderungen mit Obliteration der Lumina vorhanden waren; einige Gefäße waren stark sklerosiert. Ein ähnlicher Fall wurde mir von Frau *Helene Herzenberg* demonstriert.

* Es erschien mir gegebenenfalls am wahrscheinlichsten anzunehmen, daß die Nekrosen infolge einer hyperergischen Entzündung der Arterien

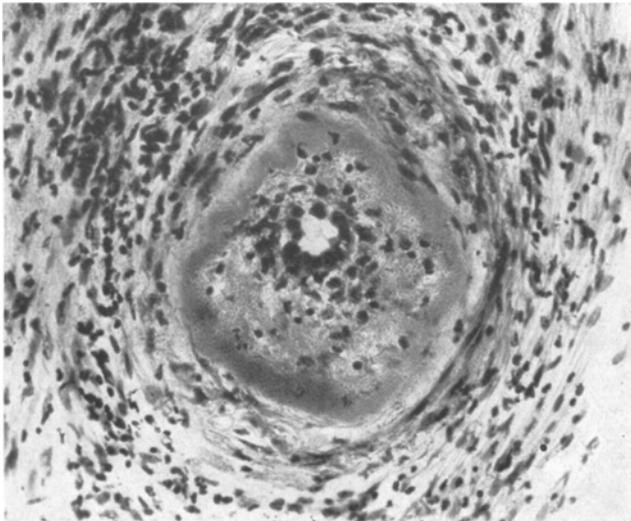


Abb. 3. Fibrinoide Nekrose der Arterienwand im Nierenbecken bei chronischer Pyelitis.

entstanden sind, hervorgerufen durch ihre Sensibilisierung im Verlauf der akuten Mastitis.

b) Im Falle einer chronischen, langwierigen *Pyelitis* beim Pat., der an einer Herzdekompensation gestorben ist, habe ich in dem Nierenbeckengewebe kleine Arterien mit vollständig fibrinoid entarteten Wänden gefunden (Abb. 3); in der Adventita mancher von ihnen waren kleine entzündliche Infiltrate aus Histiocyten sichtbar. Außerdem fanden sich kleine, vollständig obliterierte Gefäße und eine Arterie, deren Wand ungleichmäßig verdickt und durch eine hyalinisierte Narbe entstellt ist (Abb. 4).

In diesem Falle kann keine Rede von einer Nekrose der Gefäße infolge einer unmittelbaren Wirkung irgendeines Virus sein; im Gegenteil, der Art der Arterienveränderungen nach und ihrer Wechselbeziehung zur *Pyelitis* erscheint es am wahrscheinlichsten anzunehmen, daß es sich

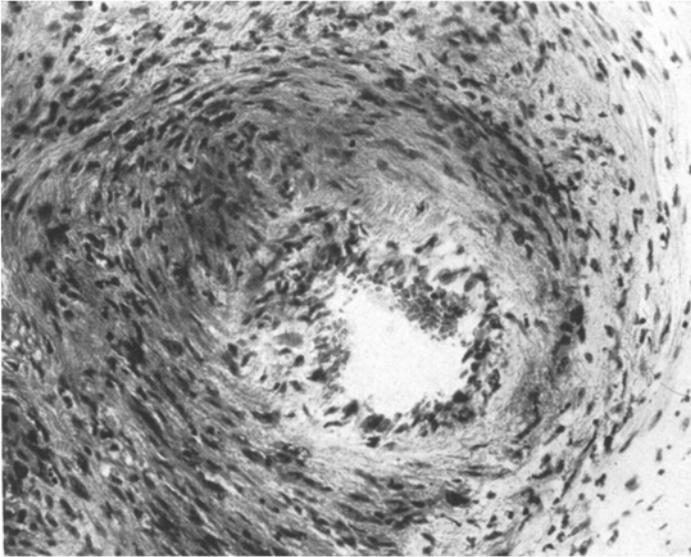


Abb. 4. Sklerose der Arterie aus demselben Fall, wie Abb. 3.

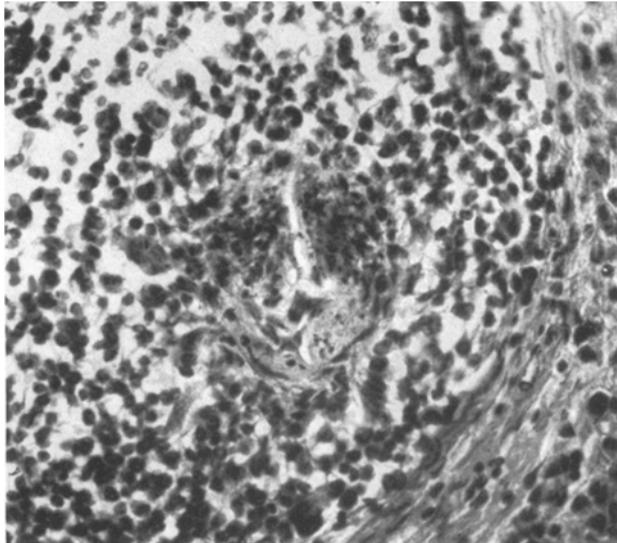


Abb. 5. Gefäßnekrose mit Kariorrhesis und perivaskulärem Infiltrat in der Appendixwand bei der sog. chronischen Appendicitis.

hierbei um eine hyperergische Schädigung der Gefäße verschiedener Dauer handelt, entstanden auf dem Boden einer lokalen Sensibilisierung in dem Gewebe der entzündeten Nierenbecken.

c) Hyperergische Entzündung der Gefäße bei *Appendicitis*.

In einer meiner früheren Arbeiten habe ich einen Fall angeführt, der einen Wurmfortsatz betraf, der in kaltem Zustande operiert wurde. Neben schwach geprägten Veränderungen im Gewebe des Wurmfortsatzes (2—3 kleine lymphoide subseröse Infiltrate) habe ich in der Submucosa und Muscularis kleine Arterien mit fibrinoider Verquellung und Nekrose der Wand, begleitet von Karyorrhesis und perivasculären Infiltraten gefunden (Abb. 5). Einige Infiltrate enthielten mehrkernige Zellen,

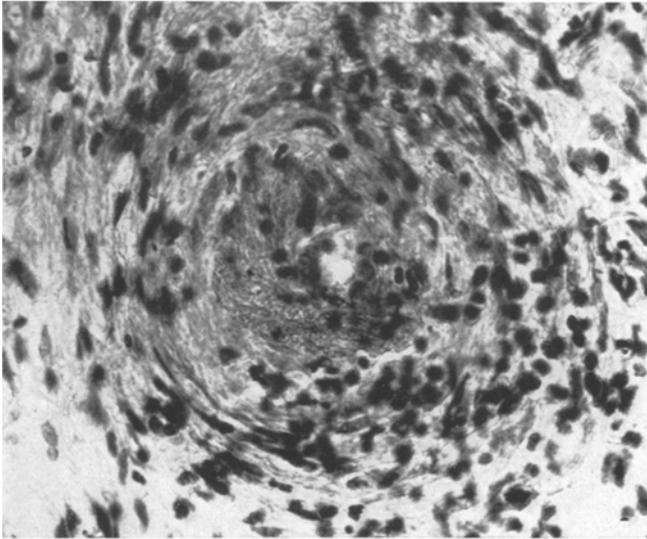


Abb. 6. Ein zweiter Fall derselben Art; fibrinoide Nekrose der Arterienwand mit perivasculärer Infiltration.

teils kleine 3—4kernige, teils größere, welche 8—10, hauptsächlich zentral gelegene Kerne enthielten.

In den 1¹/₂ Jahren, die dieser Veröffentlichung folgten, habe ich Gelegenheit gehabt, noch 4 analoge Fälle zu sehen. Einer von ihnen betrifft meine eigene Beobachtung. Es handelte sich in diesem Falle um eine ablaufende Appendicitis, die in kaltem Zustande operiert wurde. Neben schwachen Veränderungen, die sich in eosinophiler Infiltration der Appendixwand äußerten, wurde daselbst eine Arterie mit Media-nekrose und perivasculärer histiocytärer Infiltration ermittelt (Abb. 6).

Ein zweiter Fall ist von *Zlotnikoff* in seiner Monographie über Periarteriitis nodosa beschrieben worden. Auch in diesem Falle fanden sich in der wenig veränderten Wand des Wurmfortsatzes Arterien mit fibrinoider Wandnekrose (positive Fibrinreaktion) und peripherer Granulationsreaktion (Abb. 7). Der dritte, diesem letzten ähnliche Fall wurde mir von *H. Herzenberg* gezeigt. Und endlich der vierte gehört Frau Dr.

F. Abrikosoff. In dem im kalten Zustande operierten Appendix bestand eine Wandsklerose; der distale Teil erschien durch zellreiches Bindegewebe obliteriert; in der Appendixwand, entsprechend der Obliteration, wurde eine Arterie gefunden, die ein äußerst enges Lumen und eine dicke, vollständig homogene, hyalinisierte Wand besaß; äußere Gefäßhaut unverändert.

Es sei darauf hingewiesen, daß die betreffenden Gefäßveränderungen im Wurmfortsatz schon mehrfach unter dem Namen „Periarteriitis

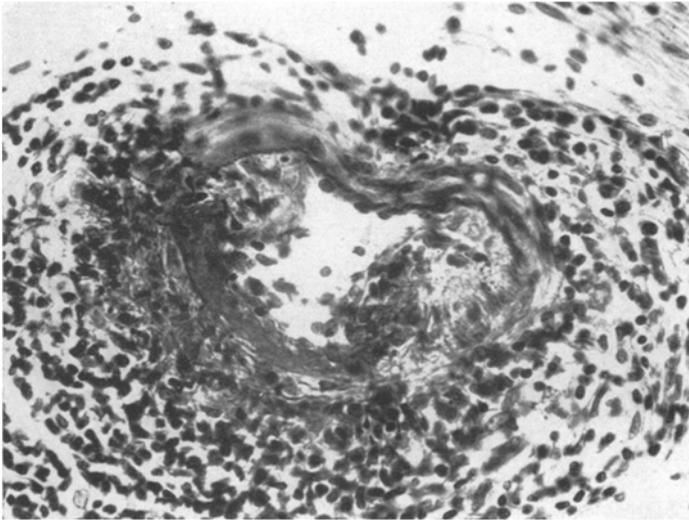


Abb. 7. Ein dritter Fall derselben Art (Prof. Zlotnikoffs); fibrinoide Arteriennekrose mit perivascularer Infiltration.

nodosa“ beschrieben worden sind (Fälle von *Meschtschaninoff*, *Zlotnikoff*, *Zeitlin*). Obgleich die morphologischen Veränderungen wirklich dem entsprechen, was man bei Periarteriitis nodosa zu sehen gewohnt ist, stellen sie doch natürlich nicht eine typische Periarteriitis nodosa dar, bei der es sich zweifellos um eine allgemeine Sensibilisierung des arteriellen Systems handelt, wobei die hyperergische Schädigung bald in diesem, bald in jenem Körperbezirk aufflammt. Die „Periarteriitis nodosa“, welche in der Wand des Wurmfortsatzes bei Appendicitis angetroffen wird, hat nichts damit gemein und droht selbstverständlich nicht mit einer allgemeinen Ausbreitung. Sie stellt bloß eine rein lokale hyperergische Veränderung der Wurmfortsatzarterien dar, die entstanden ist auf dem Boden einer lokalen Sensibilisierung der Gefäße im Verlauf der akuten Appendicitis und ausgelöst worden ist wahrscheinlich durch eine leichte Aufflammung des Prozesses.

Die 5 angeführten Fälle betreffen also eine hyperergische Schädigung der Appendixgefäße obengenannten lokalen Ursprungs; die 4 ersten Fälle (2 eigene, *Zlotnikoffs*, *Herzenbergs*) zeigen die Arterienveränderung auf der Höhe des hyperergischen Prozesses; der letzte Fall (*F. Abrikossoff*) illustriert den Ausgang dieses Prozesses mit Übergang der fibrinoiden Quellung in Sklerose (Hyalinose).

d) Bei der rekurrierenden Endokarditis können in den Herzklappen Veränderungen der neugebildeten Klappengefäße vom Typus einer fibrinoiden Nekrose beobachtet werden. Einen besonders demonstrativen Fall dieser Art verdanke ich Frau *H. Herzenberg*. Es scheint mir, daß man schwerlich etwas gegen den Gedanken aufbringen kann, daß es sich auch in solchen Fällen um eine hyperergische Schädigung der örtlich sensibilisierten Klappengefäße handeln kann.

e) Hierher gehören auch ähnliche Veränderungen der Gefäße, die manchmal in Geschwülsten und ihrer nächsten Nachbarschaft beobachtet werden. Ich habe schon früher mehrfach bemerkt, daß in Tumoren, die an und für sich nichts von Gewebnekrose aufweisen, man nekrotische Veränderungen in den Gefäßwänden beobachten. An Hand eines Falles von Fibrosarkom und eines Falles von Fibrom (letzten Fall verdanke ich Herrn *M. Skworzoff*) konnte ich mich letztens überzeugen, daß diese Gefäßwandnekrosen in den Tumoren den Charakter typischer fibrinoider Verquellung tragen. Es erscheint mir völlig wahrscheinlich, daß es sich auch hier um eine hyperergische Gefäßschädigung handelt, die sich entwickelt hat infolge von Sensibilisierung durch Eiweißprodukte aus dem Geschwulstgewebe.

Wie mir scheint, beweist das angeführte Material zur Genüge, daß *neben hyperergischen Gefäßschädigungen, gebunden an allgemeine sensibilisierende und auslösende Einflüsse, man auch hyperergische Gefäßveränderungen lokalen Ursprungs beobachten kann. Manchen von ihnen liegt eine allgemeine Sensibilisierung der Gefäße zugrunde, während der lokale entzündliche Prozeß die Rolle des auslösenden Faktors spielt, der die hyperergische Schädigung der örtlichen Gefäße hervorbringt. In anderen Fällen gehen sowohl die Sensibilisierung als auch die Auslösung vom lokalen entzündlichen Herd aus und üben ihren Einfluß bloß auf die Gefäße des gegebenen Bezirks aus. Außer den Entzündungsprozessen können offensichtlich denselben Einfluß auch proteinogene Stoffwechselprodukte aus den Geschwülsten ausüben.*

Zum Schluß scheint es mir angebracht einige Vorstellungen über die Bedeutung der lokalen hyperergischen Gefäßschädigungen anzuführen. Diese Bedeutung ist sicher recht groß. Ist doch für den hyperergischen Prozeß charakteristisch und tückisch, daß er häufig dann auftritt, wenn die Grundkrankheit, gegebenenfalls der örtliche Entzündungsprozeß, im Abklingen betroffen ist. Ein Aufflammen in dieser Periode der hyperergischen Schädigung örtlicher Gefäße, die eine Verengung und manchmal

sogar einen Verschuß des Lumens mit Stillstand der Blutzirkulation nach sich zieht, muß zweifelsohne eine Verschlechterung des Verlaufes der Grundkrankheit herbeiführen; degenerative und nekrotische Gewebsveränderungen, eine Protrahierung des Entzündungsprozesses, Hemmung der Regenerationserscheinungen, das sind die nächsten Einflüsse der hyperergischen Gefäßschädigung auf den Grundprozeß. Aus diesem Umstand folgert die Voraussetzung, daß einer langwierigen Heilung mancher ulceröser Prozesse, äußerst langwierigem Verlauf mancher entzündlicher Erscheinungen örtliche hyperergische Gefäßveränderungen zugrunde liegen; auch Nekrosen in Geschwülsten können manchmal durch Ausbrüche hyperergischer Schädigung der lokalen Gefäße erklärt werden.

Hierher gehören zweifellos diejenigen chronisch-entzündlichen Prozesse, die in der letzten Zeit *Melnikoff-Raswedenkoff* (Charkow) unter dem Namen „Granulomatosis lenta“ vereinigt. In vielen diesbezüglichen Fällen handelt es sich um chronische entzündliche Prozesse (Periostitis, langwierige Hautgeschwüre, Appendicitis u. a. m.) mit Bildung von Granulomen, die nicht selten Riesenzellen enthalten und von deutlicher hyperergischer Gefäßschädigung gefolgt sind¹.

Ich glaube, daß die hyperergische Gefäßveränderung in diesen Fällen ebenfalls auf eine örtliche Sensibilisierung aus dem primären entzündlichen Herd zurückzuführen ist, wobei diese Veränderung der Gefäße im weiteren zur Ursache der Chronizität und Langwierigkeit des Prozesses wird und zu Granulombildung führt.

Literatur.

Abrikosoff, A.: Arb. I. Mosk. med. staat. Inst. (russ.) 1935, I. Lief. — Arch. path. Anat. u. path. Physiol. (russ.) 1935. — *Askanazy*: Dtsch. Arch. klin. Med. 99 (1910). — *Junghans*: Beitr. path. Anat. 92 (1934). — *Klinge-Vaubel*: Virchows Arch. 281 (1931). — *Klinke u. Silberberg*: Jb. Kinderheilk. 139 (1933). — *Knepper u. Waaler*: Virchows Arch. 294 (1933). — *Melnikoff-Raswedenkoff*: Über „Granulomatosis lenta“. Vortr. gehalt. in Charkow 1934 (russ.). — *Meschtschaminoff*: Zit. nach *Melnikoff-Raswedenkoff*: Ukrain. med. Arch. (russ.) 4, Nr 1 (1931). — *Metz*: Beitr. path. Anat. 88 (1932). — *Meyer-Dörken*: Virchows Arch. 292 (1934). — *Migunoff*: Klin. Med. (russ.) 1934. — *Siegmund*: Zbl. Path. 44 (1928). — *Skworzoff*: Pathologische Anatomie der wichtigsten Kinderkrankheiten (russ.), 1933. — *Tschilikin*: Krkh.forsch. 1930. — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. 89 (1932). — *Zlotnikoff*: Periarteriitis nodosa (russ.). Biomed. Verlag 1934.

¹ Entsprechendes Material wurde mir liebenswürdigerweise von Prof. *A. Zeitlin* (Charkow) demonstriert.