

(Aus dem Pathologischen Institut Köln [Direktor: Prof. Dr. E. Leupold.]

## **Chronische Histaminvergiftung und Entzündung.**

Von

Privatdozent Dr. med. et phil. **Heinrich Heinlein.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Während in einer früheren Epoche das bakteriologische Denken so sehr im Vordergrund stand, daß man eine Entzündung fast gleichbedeutend mit einer bakteriellen Infektion ansah, ist unsere Zeit geneigter, auch der Organismus und alle Stoffwechselvorgänge, die bei der Entzündung mitspielen, näher zu betrachten. Wissen wir doch seit längerer Zeit, daß eben nicht nur die entzündungserregende Ursache, sondern auch die Reaktion des Organismus, seine Stoffwechsellage von wesentlicher Bedeutung für den Ablauf der Entzündung sind. Trotzdem aber ist es auffallend und wohl nur mit dem Festhaften an langhergebrachten Lehrmeinungen zu verstehen, daß als Entzündungsursache weitaus am stärksten die bakterielle Infektion im Mittelpunkt des ärztlichen Denkens steht. Und dabei haben wir doch allen Anlaß anderen nichtbakteriellen Ursachen eine wesentliche Rolle im Entzündungsproblem zuzuschreiben. Denn wir wissen aus einer langen Reihe von Untersuchungen zahlreicher Autoren, daß es Entzündungen gibt, die nicht durch Bakterien oder Toxine, sondern durch körperfremde Stoffe, aber auch durch körpereigene Stoffwechselprodukte, vor allem durch Zerfallstoffe aus körpereigenem Eiweiß entstehen. So haben uns vor allem die Untersuchungen von *Pfeiffer* gelehrt, daß überall dort, wo es im Körper — aus irgendwelchen Gründen immer — zu einer Überschwemmung des Kreislaufes mit Eiweißspaltprodukten nach der pharmakologischen Art der Peptone kommt, ein Erkrankungsbild die Folge ist, das man unter dem Namen der Eiweißzerfallvergiftung zusammenfassen kann. Wenn die Auffassung, daß es Abbauprodukte von der Art der Peptone sein müßten, auch zweifellos zu eng ist, so bleibt doch die Tatsache, daß beim Eiweißzerfall giftige Zwischenprodukte entstehen. Die Ursache für einen solchen Eiweißzerfall können dabei sehr vielgestaltig sein, seien es nun Verbrennungen oder Verbrühungen oder große Wunden oder Zerfall von Geschwülsten oder anaphylaktische Erkrankungen usw. *Pfeiffer* und andere, vor allem *Dörr* und *Berger*, haben darauf hingewiesen, daß es dabei zu starken Veränderungen der Bluteiweißkörper kommt. *Pfeiffer* hat weiter gezeigt, daß dabei proteolytische Fermente in vermehrter Menge im Blut auftreten, eine Tatsache, die ich am Beispiel der Phosphorvergiftung bestätigen konnte. Wenn hierbei vor allem die funktionellen Störungen in

Betracht gezogen werden, so fehlt es doch auch nicht an Untersuchungen, die über morphologische Veränderungen berichten. So kennen wir aus den Untersuchungen von *Schittenhelm* und *Weichardt* die Enteritis anaphylactica und in jüngster Zeit hat *Kaufmann* darauf hingewiesen, daß manche Gastritis zweifellos auf eine Eiweißzerfallstoxikose zurückzuführen ist.

Eine ähnliche Wirkung, wie sie bei spontanen Eiweißzerfalltoxikosen bemerkt wird, kann man nun auch künstlich erzielen durch Injektionen von Eiweißstoffen. Es sei nur hingewiesen auf die Untersuchungen von *Rössle* über die allergische Entzündung, ferner auf Arbeiten von *Dietrich*, *Gerlach*, *Sigmund*, *Klinge*, *Vaubel*, *Apitz*, *Metz* u. a. um nur einige Namen zu nennen. In allen diesen Untersuchungen ließen sich immer wieder neben degenerativen Parenchymschäden vor allem Veränderungen am Gefäß-Bindegewebsapparat nachweisen, Veränderungen also, die wir als entzündliche betrachten müssen. Es erhebt sich nun natürlich die Frage, ob es nicht vielleicht ganz bestimmte, beim Eiweißzerfall entstehende Stoffe sind, die diese Veränderungen herbeiführen. Zu denken wäre in erster Linie an Stoffe von so hoher biologischer Wirksamkeit, wie es die *biogenen Amine* sind. Für eine solche Möglichkeit sprechen manche Tatsachen. So berichten jüngst *Wacek* und *Raff* über das Vorkommen von Aminen im Eiter und ebenso im Harn von Brandverletzten. Sie fanden zwar, daß die von ihnen entdeckten Amine, das *Allylamin* und *Trimethylamin* nicht toxisch sind, daß sie aber permeabilitätssteigernd wirken und so vielleicht zusammen mit anderen Abbauprodukten, Peptonen oder dergleichen schädigend wirken könnten. Nun kommen aber zweifellos noch ganz andere Amine vor, und zwar solche von großer physiologischer und pharmakologischer Wirksamkeit, man braucht nur etwa an das *Cholin* und an das *Histamin* zu denken. Beide Körper sind normalerweise in den Geweben vorhanden — manche Autoren bezeichnen sie geradezu als „Gewebehormone“ — beim Zellzerfall bzw. Eiweißabbau sind sie zweifellos vermehrt vorhanden. Gerade dem Histamin hat man dabei seit langem eine ganz besondere Beachtung geschenkt. Ich sehe jetzt ganz ab von der Bedeutung, die man ihm etwa für den Wundshock, für Verbrennungsintoxikation, Schwangerschaftstoxikosen und dergleichen zugeschrieben hat und beschränke mich auf die Frage, wieweit das Histamin bei der Entzündung eine Rolle spielt; bei allergischen Zuständen, vor allem bei der Anaphylaxie. Ich möchte es mir hier ersparen auf die Begriffserklärung und das Wesen der Anaphylaxie näher einzugehen und möchte nur soviel darüber sagen, daß die Ansichten über das Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktionen noch immer weit auseinander gehen. Nach der Meinung der einen geht die Reaktion rein humoral vor sich, wobei durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper ein Giftstoff, das Anaphylatoxin entsteht. Diese Theorie wurde besonders von *Friedberger* verfochten. Demgegenüber steht die

Lehre, die die Antigen-Antikörperreaktion in die Gewebe verlegt. Hauptvertreter dieser Richtung ist *Doerr*. Die erstgenannte Theorie wurde gestützt durch Untersuchungen von *Schittenhelm* und *Weichardt*, die 1912 die Wirkung von parenteral zugeführtem Eiweiß und Eiweißspaltprodukten erforschten und zu dem Resultat kamen, daß zwischen der Anaphylaxie und der parenteralen Verdauung kein wesentlicher Unterschied sei. Diese Ansicht wurde jedoch bald wieder verlassen und die heute fast allgemein anerkannte Lehrmeinung ist die, daß der Sitz der Anaphylaxie die Zellen und Gewebe seien. Und doch erscheint die erste Theorie keineswegs so abwegig, wenn man nur statt der Annahme einer fermentativen Entstehung der Giftstoffe ihre Bildung in die Zellen und Gewebe verlegt. Dadurch kommt man dann zu einer Kombination der ersten und zweiten Theorie. Daß für die Shockentstehung die Zellen und Gewebe eine ausschlaggebende Rolle spielen, dafür sprechen verschiedene Umstände. Vor allem war es die Beobachtung über die passive Anaphylaxie der Meerschweinchen, die darauf hinwies. Denn dabei trat der Shock nicht sofort ein, sondern nach 18—24 Stunden, was dafür sprach, daß diese Zeit nötig sei um die passiv einverleibten Antikörper an die Zellen und Gewebe zu binden. Weiter sprach für die celluläre Theorie die Beobachtung, daß die Überempfindlichkeit auch noch bestand, wenn die Antikörper längst aus dem Kreislauf verschwunden waren, ja selbst dann, wenn man das Blut des sensibilisierten Tieres durch Normalblut ersetzte.

Wenn nun also im wesentlichen Übereinstimmung darüber herrscht, daß als Sitz des anaphylaktischen Shocks die Gewebszellen anzusprechen sind, so erhebt sich doch die Frage, ob nicht bei der Antigen-Antikörperreaktion giftige Abbauprodukte entstehen. Von *Doerr* wird dies energisch bestritten. Nach ihm handelt es sich bei der Antigen-Antikörperreaktion um einen physikalisch-chemischen Vorgang, der sich wahrscheinlich an den äußersten Zellschichten abspielt, wobei Eiweißflockungen bzw. Lipoidflockungen auftreten sollen. Andere Autoren wie *Widal* halten den anaphylaktischen Shock für eine Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, wovon zunächst das Blut, dann aber auch die Gewebe betroffen seien. Es soll dabei zu einer kolloidalen Flockung kommen.

Nun sprechen aber trotz dieser Ablehnung verschiedene Tatsachen dafür, daß dabei giftige Abbauprodukte entstehen, und zwar vor allem anscheinend Histamin und histaminähnliche Körper. Nach dieser Theorie stellt der anaphylaktische Shock eine Vergiftung mit Histamin oder histaminähnlichen Stoffen dar. Man hat gegen die Bedeutung des Histamin zahlreiche Einwände erhoben. Um einige anzuführen, sagt man, daß je nach der Empfindlichkeit Meerschweinchen durch kleinere und größere Antigenmengen getötet werden könnten, während aus einer gegebenen Menge Antigeneiweiß doch immer nur gleiche Mengen Histamin frei werden könnten. Das ist jedoch kein Gegenbeweis. Denn einmal braucht man

gar nicht anzunehmen, daß das Histamin aus dem Antigeneiweiß entsteht, ja eine solche Annahme ist geradezu unmöglich, da viele Antigene überhaupt keine Eiweißstoffe sind und zum anderen ist auch die tödliche Histamindosis individuell verschieden. Ja man hat manchmal wenigstens geradezu den Eindruck, daß die Empfindlichkeit gegenüber Histamin bei längerer Zufuhr nicht nur nicht herabgesetzt, sondern erhöht wird, daß also keine Giftgewöhnung, sondern eine erhöhte Empfindlichkeit eintritt.

Weiter meinte man, daß die plötzliche Aufspaltung von Zelleiweiß bis zum Histamin ohne Untergang der Zellen nicht möglich sei. Nun ist es aber ganz zweifellos, daß bei der Anaphylaxie Zellen zugrundegehen, und da bei jedem Zellzerfall histaminähnliche Stoffe frei werden, so ist nicht einzusehen, warum dies nicht auch im anaphylaktischen Shock der Fall sein sollte. An eine solche Möglichkeit denkt neuerdings sogar *Doerr*. Und wenn man sich daran stößt, daß Histamin nicht in der kurzen Zeit von der Erfolgseinspritzung bis zur Auslösung des anaphylaktischen Shocks gebildet werden könne, so ist dem entgegenzuhalten, daß eine solche Bildung gar nicht unbedingt angenommen werden muß, da es sich ebensogut um eine Ausschüttung von Histamin, das ja in allen Geweben vorhanden ist, handeln kann. Ich will hier nicht auf alle die Untersuchungen eingehen, die für die Bedeutung des Histamins für allergische Zustände und vor allem für den anaphylaktischen Shock sprechen, möchte aber doch einige besonders wichtige kurz erwähnen. *Bartosch*, *Feldberg* und *Nagel* konnten nachweisen, daß beim anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens in dem Shockorgan, der Lunge, histaminähnliche Stoffe auftreten. Die gleiche Anschauung wird von *Wachstein* vertreten. Neuerdings hat *Büngeler* gezeigt, daß im Histaminshock sowohl als auch im anaphylaktischen Schock die Gewebsatmung herabgesetzt ist. Dagegen wurde sie gesteigert durch parenterale Zufuhr kleiner Dosen von Histamin sowohl als auch von Reizkörpern. *Büngeler* schließt daraus, daß die Fernwirkungen bei der Entzündung, bei der Anaphylaxie und bei der hyperergischen Entzündung Reaktionen auf Histamin seien, das an das Blut abgegeben würde.

Nun wissen wir über *Organveränderungen* nach langedauernder Histaminvergiftung sehr wenig, denn die meisten Histaminversuche haben sich mit funktionellen Dingen beschäftigt. Histologische Untersuchungen wurden meist nur an der Haut, nämlich an angelegten Histaminquaddeln ausgeführt, wobei von *Cline*, *Cohen* und *Rudolph* Übereinstimmung mit allergischen Quaddeln angenommen wurde, während *Berger* und *Lang* nicht ganz zu demselben Ergebnis kamen. Von anderen Organen kennen wir besonders die Histaminwirkung auf Leber und Magen. In der Leber bewirkt der Histaminshock eine erhöhte Durchgängigkeit des Capillarendothels für Bluteiweiß. *Eppinger* identifizierte diese Erscheinung mit der serösen Hepatitis *Rösslers*. Am Magen ist das Histamin als „Säure-

shocker“ seit längerer Zeit bekannt. Neuerdings wird auch behauptet, daß Histamininjektionen eine Gastritis erzeugen können (*Eppinger* u. a.), was von anderer Seite bestritten wird. Länger dauernde Versuche mit Histamin hat *Eppinger* angestellt und dabei schwere Veränderungen an der Leber gefunden, die er als cirrhoseähnlich deutet.

Im folgenden soll über Organuntersuchungen bei längerdauernder Histaminvergiftung des Kaninchens berichtet werden. Verwendet wurde eine Histaminlösung, die in 1 ccm 0,4 mg enthielt. Die Tiere erhielten täglich Mengen von höchstens 0,2 mg pro kg zugeführt. Ich habe nicht gefunden, daß die Angabe, die tödliche Dosis betrage beim Kaninchen 0,6—3 mg, richtig ist. Nach meiner Erfahrung ist bei Überschreitung von 0,1 mg pro Kilo die Gefahr eines tödlichen Schocks sehr groß. Die Versuchsdauer war sehr verschieden und wechselte zwischen 4 und 47 Tagen. Ich lasse einige Protokolle folgen, aus denen die gefundenen Verhältnisse am besten zu ersehen sind.

*Kaninchen 313, männlich, Gewicht 2250 g.* Blutuntersuchung am 1. 2. 35: Hämoglobin 80%, Erythrocyten 6,25 Millionen, Leukocyten 5300, Fibrinogen 253 mg-%, Globulin 1,14%, Albumin 3,94%, Gesamt-Eiweiß 5,08%.

Blutuntersuchung am 4. 2. 35: Hämoglobin 80%, Erythrocyten 4,86 Millionen, Leukocyten 4800, Fibrinogen 253 mg-%, Globulin 1,32%, Gesamteiweiß 5,08%, Rest-N 28 mg-%.

*Blutbild.* Lymphocyten 75%, Segmentierte 20%, Stabkernige 2%, Monocyten 3%.

Am 5. 2. 35 0,4 mg Histamin intravenös.

*Blutbild vor der Injektion.* Lymphocyten 72%, Segmentierte 23%, Stabkernige 2%, Monocyten 3%. *Blutbild 1 Stunde nach Injektion.* Lymphocyten 70%, Segmentierte 24%, Stabkernige 2%, Monocyten 4%.

*Blutuntersuchung 1 Stunde nach Injektion.* Hämoglobin 80%, Erythrocyten 4,21 Millionen, Leukocyten 4300, Fibrinogen 210 mg-%, Globulin 1,4%, Albumin 3,68%, Gesamt-Eiweiß 5,08%, Rest-N 28 mg-%. Am 6. 2. 35 0,32 mg Histamin intravenös. Am 7. 2. 35 0,35 mg Histamin intravenös. Am 8. 2. 35 0,4 mg Histamin intravenös. Tod im Shock.

*Histologische Untersuchung.* Herz: Endothel großer Arterienäste gequollen, zum Teil abgehoben mit daraufsitzenen Fibrinwärzchen und frischen Plättchenthromben; subintimale kleine Granulome. Media herdförmig verquollen. Im Muskel kleine Nekroseherde, in die jugendliches Bindegewebe eingewachsen ist. Lunge: Arterien stark kontrahiert; Muskelfasern der Gefäßwand auseinander gedrängt, manchmal verquollen, Elastika aufgesplittert. Wand größerer Venen durchsetzt von Leukocyten und Lymphocyten. Im perivaskulären Bindegewebe kleine Plasmaaustritte, untermischt mit Eosinophilen, Lymphocyten und einzelnen Histiocyten. Leber: Zellen stellenweise stark vakuolig. Im Parenchym einzelne Herde von Lymphocyten und Histiocyten. Das Endothel mancher Lebervenen ist stellenweise abgelöst, es finden sich hier oft kleine wärzchenförmige Fibrinauflagerungen; in der Gefäßwand mehr oder weniger ausgedehnte subendotheliale Infiltrate von Lymphocyten und Histiocyten. Milz: Sinus weit und blutüberfüllt; viel Eisen in Pulpazellen und Retikuloendothelien. Nieren: Starke Blutstauung in Rinde und Mark.

*Kaninchen 150, männlich, Gewicht 3670 g.* Täglich intravenöse Histamininjektionen vom 25. 2. 35 bis 14. 3. 35 in einer Gesamtmenge von 9,4 mg Histaminchlorhydrat.

*Histologische Untersuchung.* Herz: Einzelne kleine lympho-histiocytäre Knötchen. Wand der kleinen Arterien aufs stärkste verquollen. Venen blutüberfüllt, kleine Plasmaaustritte. Lunge: Arterien stark kontrahiert, dabei erscheinen die äußeren Wandschichten aufgelockert, viel Eosinophile in den Capillaren. Leber: Zellen zum Teil sehr hell, Grenzen undeutlich, Protoplasma in einzelnen Körnchen am Zellrand vorhanden, zum großen Teil wie ausgelaugt. Kerne dieser Zellen fast durchweg unverändert, einzelne kleine Nekroseherde. Das *Glissonsche* Gewebe ist stark vermehrt, einzelne Läppchenteile wie abgesprengt, so daß sich ein Bild ergibt, das an beginnende Cirrhose erinnert. Um die Venen des *Glissonschen* Gewebes ausgedehnte lympho-histiocytäre Zellmäntel. Schwellung und Ablösung des

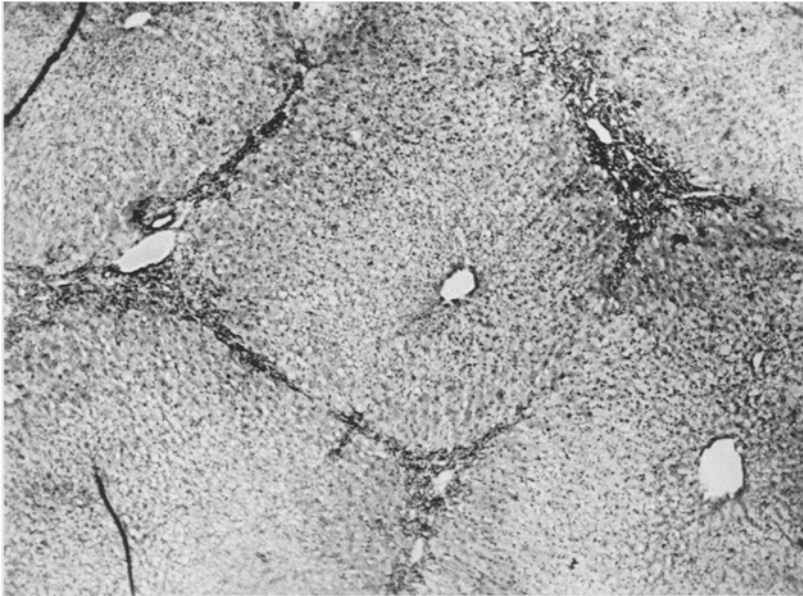


Abb. 1. Kaninchen 150. Leberzellen groß und hell, Protoplasma wie ausgelaugt. Wucherung des *Glissonschen* Bindegewebes mit lympho- und histiocytären Infiltraten.

Endothels der Lebervenen, mit einzelnen Fibrinthromben, fibrinoide Verquellung der Venenwand. In den Capillaren einzelne granulomartige Zellansammlungen von Charakter der Lymphocyten und Histiocyten mit einzelnen Riesenzellen. Milz: Sinus sehr weit und angefüllt mit Blut und abgelösten Endothelien. Follikel sehr groß, Bildung von Sekundärknötchen. Vermehrung der Reticulumzellen. Nieren: Geringe Blutstauung. Plasmaaustritte in der Kapsel. Aufquellung der Wand kleiner Arterien.

*Kaninchen 330, männlich, Gewicht 1850 g.* 25. 4. 35 0,6 ccm Histamin = 0,24 mg. 26. 4. 35 0,8 ccm Histamin = 0,32 mg. 27. 4. 35 0,8 ccm Histamin = 0,32 mg. Tod im Shock.

*Histologische Untersuchung.* Herz: Wand der kleinen Arterien herdförmig verquollen. Lunge: Arterien stark kontrahiert, Arterienwand aufgelockert und verquollen, durchsetzt von zahlreichen eosinophilen Leukocyten. Muskelzellen verklumpt. Endothelzellen teilweise abgelöst. Leber: Capillaren blutüberfüllt, Leberzellbalken auseinandergedrängt. *Glissonsches* Stützgewebe verdichtet, hier und da

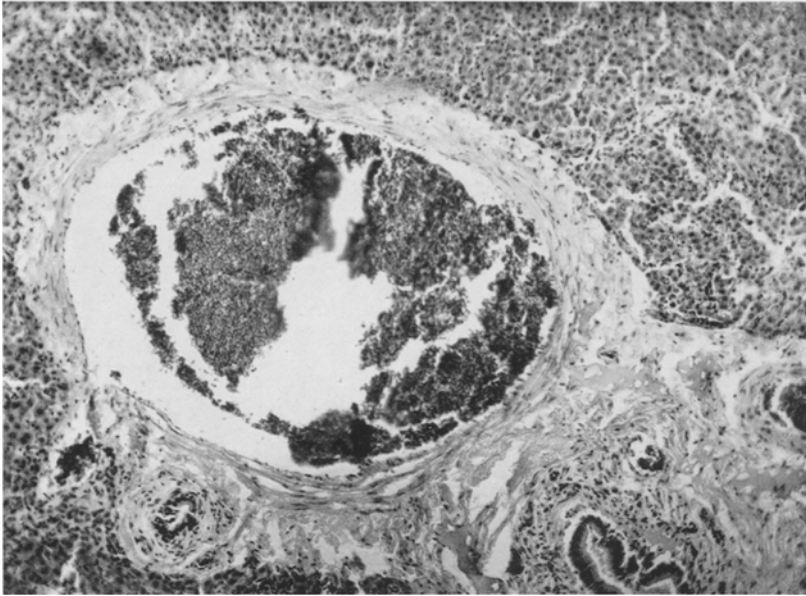


Abb. 2. Kaninchen 330. Plasmaaustritte im *Glissonschen* Bindegewebe.

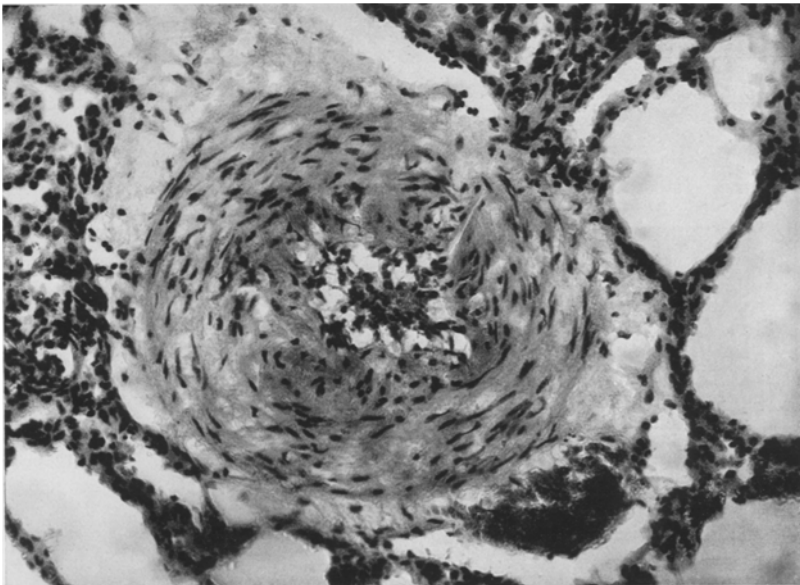


Abb. 3. Kaninchen 330. Lungenarterie. Stärkste Kontraktion. Pallisadenstellung und Ablösung des Endothels. Plasmaaustritte in die auseinander gedrängten Muskelfasern.

frische Plasmaaustritte im Bindegewebe. Milz: o. B. Nieren: Reichlich Plasmaaustritte im Kapselraum, Capillarschlingen gebläht.

*Kaninchen 327, männlich, Gewicht 3000 g.* Täglich intravenöse Histamininjektionen vom 6. 4. 35 bis 12. 4. 35 in einer Gesamtmenge von 2,24 mg Histaminchlorhydrat.

*Histologische Untersuchung.* Herz: Albuminöse Degeneration der Muskelfasern, kleine Herde von scholligem Zerfall. Endothel größerer Arterien geschwollen, oft vorgebuckelt, zum Teil schon in Ablösung; auf diesen in Ablösung begriffenen Endothelien frische Plättchenthromben. Media aufgelockert. Auch in kleinen

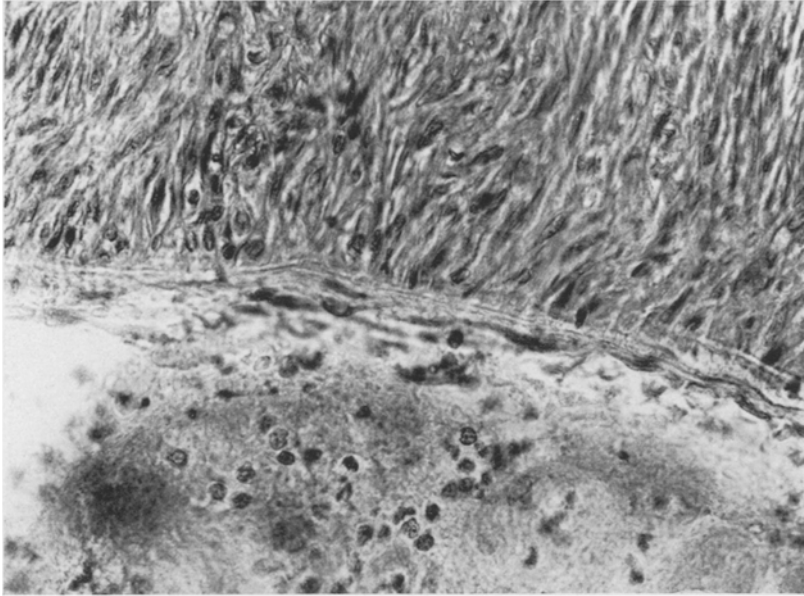


Abb. 4. Kaninchen 327. Endothelablösung und frische Thrombose in einer Herzarterie.

Arterien findet man oft Thromben bei mehr oder weniger starker Auflockerung und Verquellung der Gefäßwand. Viel eosinophile Zellen in den Gefäßen, zahlreiche lympho-histiocytäre Infiltrate in der Umgebung von Gefäßen. Lunge: Kontraktion der Arterien mit Verquellung der Wand; gemischte Thromben in mittelgroßen Venen. Durchwanderung von Leukocyten, darunter viele Eosinophile, durch die Gefäßwand, starke Blutstauung, einzelne Alveolen angefüllt mit abgelösten Alveolarepithelien und Leukocyten. Leber: Große helle Leberzellen, wie ausgelaugt aussehend; mäßige Blutstauung in Gefäßen und Capillaren. Endothel der Venen stellenweise abgelöst, Wucherung der adventitiellen Zellen. Einzelne lympho-histiocytäre Zellhaufen in den Capillaren. Nieren: Kontraktion der Arterien mit oft sehr deutlicher Verquellung der Wand. Glomeruli groß und zellreich, an manchen finden sich Plasmaaustritte in die Kapsel und geringe Wucherung des Kapselepisithels. Milz: Follikel groß, Reticulumzellen vermehrt, Sinus weit und blutüberfüllt. Starke Auflockerung und Verquellung der Wand der trabekulären Venen mit frischen Thromben. Schilddrüse: Enthält spärliches basophiles Kolloid.

*Kaninchen 335, männlich, Gewicht 3450 g.* Täglich intravenöse Histamininjektionen vom 30. 4. 35 bis 5. 6. 35 in einer Gesamtmenge von 9,25 mg.

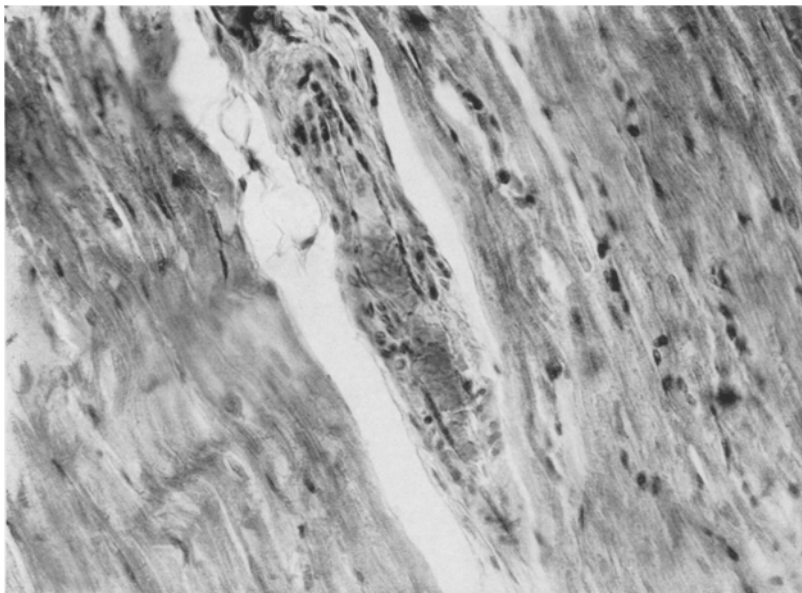


Abb. 5. Kaninchen 358. Herdförmige Wandverquellung einer Herzarterie.

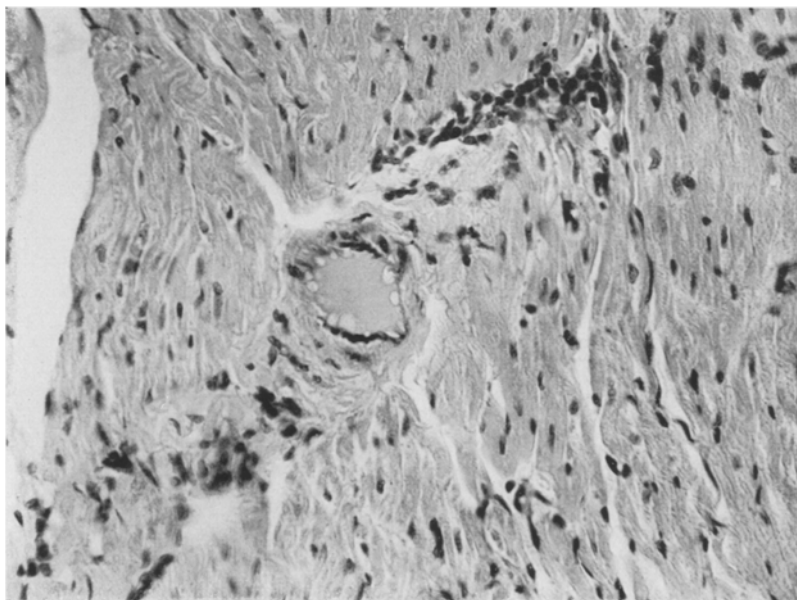


Abb. 6. Kaninchen 358. Wandverquellung einer Herzarterie mit perivaskulären Infiltraten

*Histologische Untersuchung.* Herz: Wand der kleineren und mittleren Arterien oft aufs stärkste verquollen, Muskelkerne verklumpt, elastische Fasern völlig aufgesplittert; um die präkapillären Gefäße finden sich oft dichte lympho-histiocytäre Zellmäntel. Lunge: Arterien stark kontrahiert, Media verquollen, Intima herdförmig verdickt. Leber: Das Glissonsche Bindegewebe ist stellenweise stark verdichtet und um die Zentralvenen herum ist das Bindegewebe vermehrt. Capillaren sehr blutreich. Um die Zentralvenen und die Venen des Glissonschen Gewebes finden sich Eiweißschollen, die zum Teil von jugendlichem Bindegewebe durchsetzt sind. Die Leberzellen sind groß und erscheinen oft ganz leer. Nieren: Starke Blutstauung

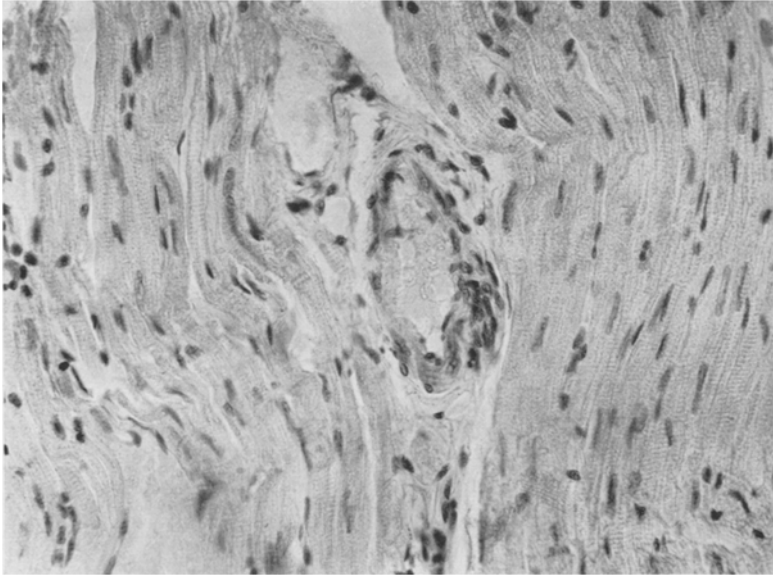


Abb. 7. Kaninchen 358. Wandverquellung und Granulombildung in einer Herzarterie.

in Rinde und Mark. Milz: Die Follikel sind recht klein, die Sinus weit und mit Blut gefüllt.

*Kaninchen 358, männlich, Gewicht 3400 g.* Täglich intravenöse Histamininjektionen in einer Gesamtmenge von 27,36 mg vom 13. 6. 35 bis 24. 7. 35.

*Mikroskopische Untersuchung.* Herz: Muskelfasern schwer geschädigt, an zahlreichen Stellen scholliger Zerfall der Fasern, an anderen sehen sie hyalin aus; die Querstreifung ist zum Teil verloren gegangen. In den Interstitien mehr oder weniger ausgedehnte Infiltrate hauptsächlich lymphocytärer Elemente mit geringer Beimengung von Histiocyten und ziemlich reichlich Eosinophilen, vor allem in der Umgebung kleiner Gefäße. Innerhalb der Infiltrate finden sich manchmal Bruchstücke von Muskelfasern. Gefäßwände zum Teil verquollen, oft ganz homogen; hier und da herdförmige Granulombildung in der Gefäßwand. Lunge: Endothelablösung an den Arterien und Verquellung der Wand. Nieren: Um zahlreiche kleine Arterien in der Rinde finden sich perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Milz: Große Keimzentren, viel Eisen. Leber: Verquellung der Gefäßwand der Arterien in der Glissonschen Kapsel. Herdförmige kleine Rundzelleninfiltrate im Parenchym.

*Kaninchen 360, männlich, Gewicht 2980 g.* Täglich intravenöse Histamininjektionen vom 1. 7. 35 bis 24. 7. 35 in einer Gesamtmenge von 26,4 mg Histaminchlorhydrat.

*Differentialblutbild am 1. 7. 35:* Lymphocyten 66%, Segmentkernige 27%, Stabkernige 2%, Monocyten 5%.

*Differentialblutbild am 24. 7. 35:* Lymphocyten 79%, Eosinophile 15%, Basophile 2%, Stabkernige 1%, Monocyten 3%.

*Mikroskopische Untersuchung.* Herz: Einzelne interstitielle Infiltrate; an einzelnen Arterien findet sich eine Verquellung der Gefäßwand. Lunge: An den Arterien Ablösung des Endothels und Verquellung der Wand. Leber: Capillaren blutüberfüllt, Sternzellen groß, geschwollen, enthalten reichlich Eisen. Infiltrate im *Glissonschen* Gewebe. Nieren: Eiweißausscheidung in den Kapselraum, geringe Wucherung und Ablösung des Kapsel epithels.

Wenn wir diese Befunde überblicken, so fällt auf, daß gewisse Veränderungen immer wiederkehren. Und zwar sind es einmal *Schädigung des Parenchyms* und zum anderen *Veränderungen am Gefäß-Bindegewebsapparat*. Die Parenchymschädigungen sind vor allem deutlich im Herzen und in der Leber. Im Herzen sind die Muskelfasern oft albuminös getrübt und herdförmig verfettet, gelegentlich finden sich auch kleine Muskelnekrosen. In der Leber erscheinen die Zellen oft groß und hell, das Protoplasma wie ausgelaugt; der Kern ist dabei in der Regel unverändert. Bei einigen Tieren fanden sich kleinste Nekrosen.

Viel mehr als diese Parenchymschäden treten aber Veränderungen in Erscheinung, die sich am Gefäß-Bindegewebsapparat abspielen. In der Herzmuskulatur finden sich oft kräftige interstitielle Infiltrate, die aus lymphocytären und histiocytären Elementen bestehen, wobei gelegentlich auch mehr oder weniger reichlich eosinophile Zellen beigemischt sind. Die Leber weist Zeichen einer deutlichen Endothelaktivierung auf, die Sternzellen sind groß und geschwollen, oft von der Wand abgelöst. Die Kapillaren sind meist recht zellreich und lassen oft reichlich eosinophile Zellen erkennen. Manchmal finden sich auch größere Zellanhäufungen in den Capillaren. Das *Glissonsche* Bindegewebe ist oft aufgequollen mit reichlich lymphocytären und histiocytären Elementen.

Noch wesentlicher sind die Veränderungen an den Gefäßen, wobei Herz und Lunge obenan stehen.

In erster Linie fällt immer wieder die geradezu monotone Wiederkehr der Veränderungen an den Arterien auf: die Media ist aufgelockert, zwischen den Muskelfasern kann man oft plasmatische Substanzen erkennen, die Muskelkerne sind oft verklumpt, fehlen oft ganz an Stellen, die dann homogen verquollen aussehen; häufig sieht man durch die Gefäßwand hindurchtretende Zellen, nicht selten herdförmig Granulome in der Wand. Die Elastica ist aufgesplittert, die Endothelzellen oft abgelöst. Gelegentlich sieht man frische Thrombenbildung, indem sich auf dem geschädigten Endothel Blutplättchen niederschlagen. In der Umgebung der Arterien sieht man gelegentlich lympho-histiocytäre Infiltrate. Ganz ähnlich wie die Veränderungen an den Arterien sind auch diejenigen

an den Venen. Hier ist die Thrombenbildung vor allem viel ausgeprägter und dann tritt oft sehr deutlich die Wucherung der adventitiellen Zellen hervor, wodurch die perivaskulären mehr oder weniger dichten Zellmäntel entstehen. Auch subintimale Granulome finden sich gelegentlich.

Neben den Gefäßveränderungen fallen die Veränderungen am Bindegewebe ins Auge. Man sieht das Bindegewebe aufgequollen, es finden sich Plasmaaustritte in der Umgebung von Gefäßen; weiter sieht man zahlreiche lymphocytäre und histiocytäre Elemente im Bindegewebe auftreten, wodurch dasselbe recht zellreich wird. Besonders deutlich sind diese Vorgänge im *Glissonschen* Stützgewebe der Leber zu beobachten. Hier kann man im späteren Stadium eine wesentliche Verdichtung und Vermehrung des Bindegewebes sowohl um die Zentralvenen als auch besonders im *Glissonschen* Gewebe wahrnehmen. Es handelt sich wohl zum Teil darum, daß die Plasmaaustritte bindegewebig organisiert werden. Auf diese Weise kann es zu einer recht beträchtlichen Bindegewebsvermehrung kommen und man kann auch gelegentlich sehen, daß durch Bindegewebszüge einzelne Leberläppchen auseinander gesprengt werden. Doch sind das relativ seltene Vorkommnisse und ich kann für das Kaninchen die Befunde, die *Eppinger* am Hund erhoben hat, nicht bestätigen. *Eppinger* stellte fest, daß es im Histaminshock beim Hund zu einer Flüssigkeitsansammlung zwischen Leberzellen und Capillarwand kommt, die zentralen Blutcapillaren sind strotzend gefüllt. Diese Anschoppung der roten Blutkörperchen und das Ödem führten zu Veränderungen des Leberparenchyms, zu fettiger Degeneration und Druckatrophie. Bei öfter wiederholtem Shock seien Nekrosen die Folge und weiterhin Bindegewebsvermehrungen, die von den Zentralvenen ausgingen. Es komme zu einem mehr oder weniger weitgehenden Umbau des Leberparenchyms und schließlich zu cirrhoseähnlichen Zuständen. Auch an der Milz stellte er schwere fibröse Veränderungen mit weitgehendem Untergang der Follikel fest. Solche schweren Leberveränderungen, die mit Cirrhose zu vergleichen wären, kann man bei Kaninchen, auch bei sehr langer Dauer der Histaminvergiftung, nicht beobachten. Dagegen kommt es auch beim Kaninchen zu der starken Blutüberfüllung der Capillaren und zu Plasmaaustritten, also zu jenen Vorgängen, die *Eppinger* der serösen Hepatitis von *Rössle* gleichstellt. Ohne auf die Streitfrage näher einzugehen, ob der Begriff der serösen Hepatitis berechtigt ist oder ob die Bezeichnung, wie *Sternberg* meint, richtiger toxisches Ödem lauten müßte, möchte ich *Eppinger* darin beistimmen, daß die Vorgänge bei der Histaminvergiftung den von *Rössle* für die seröse Entzündung beschriebenen ähneln. Nach *Rössle* kommt es dabei zu einer zellarmen oder zellfreien Exsudation in die Gewebsspalten der Parenchyme. Infolge von Capillarschädigung sei die Gefäßwand durchlässig für Plasma; die entzündlichen Ergüsse seien an der Erweiterung der Gewebsspalten, oft innerhalb der Gefäßwände, oft perivaskulär erkennbar. Die Wirkungen

am Gewebe seien Auflösungen der Zellverbindungen, der Kittsubstanzen der Zellen und der Grundsubstanzen selbst. Im plastisch gewordenen Ödem entstünden Bindegewebsfasern, somit seien als Spätfolge narbige Sklerosen anzusehen.

Vergleichen wir damit die Veränderungen bei der Histaminvergiftung, so finden wir auch hier die Schädigung der Gefäßwand und als Folge davon die Exsudation, die Erweiterung der Gewebsspalten, oft innerhalb der Gefäße, oft perivaskulär. Wir sehen die bindegewebige Organisation der Plasmaaustritte und als Folge davon die Bindegewebsvermehrung. Wir können weiter die Auflösung der Zellverbindungen, der Kittsubstanzen und der Grundsubstanzen selbst feststellen. Man könnte also die Veränderungen bei der Histaminvergiftung geradezu als den Typus der serösen Entzündung bezeichnen. Nur eines stimmt nicht ganz. Das ist die Beteiligung der Zellen. Bei der serösen Entzündung handelt es sich ja um zellfreie oder zum mindesten um zellarme Exsudate. Für die Histaminvergiftung trifft das nun nicht ganz zu. Denn hier sehen wir doch nicht selten den Durchtritt zelligen Materials durch die Gefäßwände und die Anhäufung von zelligen Infiltraten um die Gefäße. Aber gerade diese Beteiligung der Zellen beweist um so mehr, daß es sich bei den Folgen der Histaminvergiftung um entzündliche Vorgänge handelt.

Aber noch ein anderer Vergleich der Vorgänge bei der Histaminvergiftung liegt sehr nahe, das ist der Vergleich mit allergisch-hyperergischen Veränderungen. Denn fragt man nach den Kennzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung, so sind als solche nach *Berger* und *Lang* zu betrachten „die Quellung der kollagenen Fasern, die geringe Neigung zur Gewebszerstörung, die granulocytäre Reaktion mit Umkehrung des normalen Verhältnisses der Neutrophilen zu den Eosinophilen usw.“ Obwohl diese Merkmale nur für die lokale Reaktion angeführt sind, sehen wir doch, daß sie auch als ganz allgemeine Organreaktionen bei der Histaminvergiftung vorkommen. Noch deutlicher aber wird die Übereinstimmung mit den allergisch hyperergischen Zuständen, wenn wir die Veränderungen in Betracht ziehen, die als typisch für die allergische Hyperergie gelten, nämlich die Gefäß- und Bindegewebsveränderungen. Von allen Untersuchern wurde übereinstimmend als immer wiederkehrende Erscheinung die fibrinoide Verquellung des Bindegewebes angegeben, die meist herdförmig erfolgt. Vielfach finden sich in der Umgebung so verquollener Herde Zellansammlungen, oft in der Form von granulomartigen Knötchen. Bei der Ausheilung entstehen häufig sklerotische Narben. An den Gefäßen findet sich die Ablösung des Endothels, die Bildung subendothelialer Granulome, die Verquellung der Media, die Wucherung der adventitiellen Zellen usw.

Etwas ganz ähnliches finden wir auch hier wieder, bei den Folgen der chronischen Histaminvergiftung. Das ist um so interessanter als man hyperergische Veränderungen sowohl durch Injektion von Bakterien

als auch von artfremdem Eiweiß erzielen kann. In beiden Fällen wird eine Sensibilisierung des Organismus hervorgerufen und die hyperergischen Veränderungen sind nichts anderes als der Ausdruck einer geweblichen Überempfindlichkeit. Man könnte nun fragen, was denn das Histamin mit der Allergie zu tun hat. Auf solche Beziehungen zwischen Histamin und Allergie scheinen mir nun die Untersuchungen von *Cline, Cohen* und *Rudolph* ein sehr eindruckvolles Licht zu werden. Diese Autoren riefen bei allergischen Individuen durch intracutane Injektion von Allergen eine Entzündung hervor. Verwendeten sie nun statt des Allergens Histamin, so war die Reaktion fast nicht von der durch das Allergen verursachten zu unterscheiden, während bei nicht allergischen Individuen Histamin nur eine geringe Wirkung hatte. Das scheint also die von *Lewis* schon früher geäußerte Ansicht zu beweisen, daß in Allergikern vermehrte Mengen von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen vorhanden sind, die aus den gereizten oder geschädigten Zellen frei werden. Das würde natürlich auch dafür sprechen, daß der anaphylaktische Shock tatsächlich ein Histaminshock ist. Es war ja nie ganz verständlich bei der Annahme des anaphylaktischen Shocks als Histaminshock, wieso bei der Antigen-Antikörperreaktion solche Mengen Histamin entstehen könnten, wie sie nötig wären um einen Shock hervorzurufen. Falls diese Histaminmengen aber schon im allergischen Organismus vorhanden sind, dann können sie natürlich auch leicht ausgeschüttet werden und den Shock hervorrufen.

Eine weitere Beziehung zwischen Histamin und Anaphylaxie zeigt sich in der gleichsinnigen Veränderung des Blutbildes. Von allergischen Zuständen ist es ja bekannt, daß sie häufig mit einer sehr beträchtlichen Bluteosinophilie einhergehen. Dasselbe kann man auch bei Kaninchen, die lange mit Histamin behandelt werden, beobachten. Während im Blut normaler Kaninchen so gut wie keine eosinophilen Zellen zu beobachten sind, werden im Blut von Histaminkaninchen bis zu 15% Eosinophile gezählt.

Wenn wir nun noch weiter in Betracht ziehen, daß von *Klinge* der Beweis erbracht wurde, daß zwischen den hyperergischen und den rheumatischen Veränderungen weitgehendste Übereinstimmung herrscht, daß somit der Rheumatismus in den Kreis der allergisch-hyperergischen Erkrankungen gehört, daß weiterhin die Periarteriitis nodosa und noch manche andere Krankheitsbilder dazu gerechnet werden — man denke nur an manche Formen der Sepsis — so ergibt sich von selbst, daß auf alle diese Krankheitsbilder durch die bei der Histaminvergiftung gefundenen Veränderungen ein neues Licht geworfen wird. Es wird aber vielleicht daraus verständlich, wieso die verschiedensten Krankheitsursachen ein und dasselbe Krankheitsbild hervorrufen können. Man denke etwa an die Periarteriitis nodosa, bei der häufig Lues in der Anamnese gefunden wird, oft aber auch andere langdauernde Infektionskrankheiten vorhanden sind. Das scheint nach dem Gesagten nicht weiter

verwunderlich. Denn immer sind es entzündungserregende Momente. In jedem solchen Falle aber kommt es zu einem primären Untergang von Zellen, zu einer mehr oder weniger ausgedehnten intravitalen Autolyse, und wir wissen, daß dabei Histamin oder histaminähnliche Körper — vielleicht darf man sogar allgemeiner sagen „biogene Amine“, aber dafür müßte der Beweis erst noch erbracht werden — frei werden, die nun ihrerseits auf den Gefäß-Bindegewebsapparat wirken.

Im akuten Fall kommt es dann zu erhöhter Durchlässigkeit der Gefäße, zum Austritt von Plasma und von Blutzellen, in chronischen zu all den geschilderten weitergehenden Schädigungen der Gefäße und des Bindegewebes. Ein solcher primärer Untergang von Körperzellen tritt sicher ein durch alle Stoffe, die in die Blutbahn eingebracht werden. Experimentell läßt sich dies leicht beweisen durch Eiweißkolloide. Für Bakterien dürften die Verhältnisse ganz ähnlich liegen. Im Experiment ist es jedenfalls sicher so. Vielleicht werden hier auch beim Zerfall der Bakterien selbst schon histaminähnliche Stoffe frei. Was aber endogene Entzündungsursachen anbelangt, so kommt es hier wohl erst recht zu einem primären Zelluntergang. Man denke etwa an die Lebercirrhose mit dem primären Untergang von Leberzellen und der sekundären Bindegewebswucherung.

Die bei der Histaminvergiftung gefundenen Veränderungen stellen aber auch noch Beziehungen zu anderen Problemen der allgemeinen Pathologie her, z. B. zum Kapitel der Thrombose. Es ist ja schon seit *Virchow* immer wieder betont worden, daß 3 Faktoren es sind, die die Thrombenbildung begünstigen, nämlich die Kreislaufstörung, dann die Veränderung der Blutflüssigkeit und schließlich die Schädigung der Gefäßwand. Nun finden wir bei der chronischen Histaminvergiftung gar nicht selten Thrombosen und wenn wir der Frage nachgehen, ob die angeführten Bedingungen für die Thrombose erfüllt sind, so können wir dies nur bejahen. Wir wissen ja, daß das Histamin erweiternd auf die Capillaren wirkt, was die sehr starke Blutdrucksenkung zur Folge hat. Infolge dieser starken Capillarerweiterung kommt es zu einer Verlangsamung der Blutströmung. Nach den Untersuchungen von *Dale*, sowie von *Eppinger* erfolgt ferner im Histaminshock eine Eindickung der Blutflüssigkeit. Sie fanden sowohl eine Zunahme der corpusculären Elemente als auch der Bluteiweißkörper und erklären dies damit, daß im Shock Wasser aus den Gefäßen austrete. Diese Frage erscheint mir allerdings noch nicht restlos geklärt. Ich selbst habe beim Histaminshock des Kaninchens keine Veränderung der corpusculären Elemente und der Bluteiweißkörper gefunden, was auch aus den angeführten Protokollen hervorgeht. Andererseits fand ich Austritte von Plasma und von cellulären Elementen. Besonders instruktiv aber scheint mir das dritte Moment zu sein, nämlich die Schädigung der Gefäßwand. *Dietrich* und andere, z. B. *Ritter*, haben ja immer wieder darauf hingewiesen, daß

die Verletzung des Endothels besonders wichtig ist für die Thrombenbildung. Nun sehen wir aber bei der Histaminvergiftung die Schädigung des Endothels mit im Vordergrund stehen. Wir finden es oft nur herdförmig, oft aber auch im Bereich der ganzen Gefäßlichtung abgelöst und gerade in den mikroskopischen Bildern mit frischer Thrombenbildung sehen wir Endothelzellen abgelöst und mit Blutplättchen und anderen corpusculären Blutelementen zum Thrombus zusammengesintert.

Wenn wir uns nun weiter daran erinnern, daß *Dietrich* solche Endothelschädigungen tierexperimentell durch Sensibilisierung erzeugen konnte, also bei der Hyperergie fand, so schließt sich wieder der Kreis, und es ergeben sich daraus Beziehungen des Thromboseproblems zur hyperergischen Entzündung.

Man sieht daraus, daß das Studium der chronischen Histaminvergiftung geeignet ist, nicht nur auf das Problem der Entzündung und der hyperergischen Entzündung, sondern auch auf andere Probleme der Pathologie neues Licht zu werfen. Die Histaminvergiftung ist ja nur ein Schulbeispiel, das Histamin nur einer der beim Zellzerfall entstehenden Stoffe. Vielleicht wird das Studium weiterer Körper, die zu den Amininen gehören, uns noch Interessantes lehren.

Man wird nun fragen, auf welche Weise die angeführten Veränderungen entstehen und wie sie allgemeinpathologisch zu erklären sind. Dazu ist natürlich notwendig zunächst die physiologische Wirkung des Histamins, wenigstens soweit sie hier in Frage kommt, zu kennen. Nach *Dale* und *Laidlaw* liegt der Grundzug der Histaminwirkung in einer Reizung der glatten Muskulatur. Dann aber gibt es Wirkungen, die auf eine Reizung des Parasympathicus hindeuten. Im Gefäßsystem ruft Histamin sowohl eine Gefäßverengung, nämlich an den Arterien, als auch eine Gefäßerweiterung an den Capillaren hervor. Beim Kaninchen sind es besonders die Lungen- und Darmgefäße, aber auch die Kranzschlagadern, die sich kontrahieren. Wesentlich geringer sind Gefäßkrämpfe der Leber, die beim Hund eine sehr bedeutende Rolle spielen. Beim Kaninchen kann es sowohl zu einem Blutdruckanstieg als auch zu einer Blutdrucksenkung kommen.

Man kann sich nach dem Gesagten vorstellen, daß die Organveränderungen unter der Histamineinwirkung in folgender Weise zustande kommen: Durch die Gefäßerweiterung im großen Kreislauf kommt es zu einer Stagnation des Blutes. Diese Stagnation führt einmal zu Schädigungen z. B. in der Leber, andererseits zu Plasmaaustritten infolge von Endothelschädigungen, die organisiert werden und in späteren Stadien zu Sklerose führen können. Als Folge der Stagnation zusammen mit der Endothelschädigung ist die Thrombenbildung aufzufassen. Auf der erhöhten Gefäßdurchlässigkeit beruht auch die Leukocytenauswanderung. Die Verquellung der Arterienwand, die sich besonders an den Lungen-

und Herzarterien findet, ist vielleicht auf den Krampf dieser Gefäße zurückzuführen.

Es wird weiterer Arbeit vorbehalten bleiben zu untersuchen, ob auch andere biogene Amine bei längerdauernder Zufuhr ähnliche Organveränderungen verursachen können.

### Zusammenfassung.

Durch die Histaminvergiftung werden neben degenerativen Veränderungen am Parenchym vor allem Schädigungen am Gefäß-Bindegewebsapparat gesetzt. Diese Veränderungen bestehen in Endothelablösung, in herdförmiger Verquellung der Gefäßwand mit oder ohne Granulombildung in derselben, in Plasmaaustritten in die Gefäßwand selbst und durch diese hindurch in das perivaskuläre Bindegewebe, in Leukocytenauswanderung mit zahlreicher Beteiligung von Eosinophilen, in Granulombildung um die Gefäße, in Thrombenbildung in den Gefäßen, in Organisation der Plasmaaustritte mit Verdichtung des Bindegewebes. Beteiligt sind dabei vor allem Herz, Lunge und Leber.

Die geschilderten Veränderungen gleichen in sehr vielem denjenigen, die von der allergisch-hyperergischen Entzündung her bekannt sind, so daß der Gedanke naheliegt, daß auch diesen, wenigstens zum Teil, eine Histaminwirkung zugrunde liegt. Dies scheint um so eher möglich, als Histamin bzw. histaminähnliche Stoffe in allen Geweben vorkommen und bei jedem Eiweißzerfall frei werden.

Diese Arbeit wurde ausgeführt mit der Unterstützung der Johann Hamspohn-Stiftung, der ich hierfür zu großem Dank verpflichtet bin.

### Schrifttum.

- Apitz, E.*: Virchows Arch. **289** (1933); **293** (1934). — *Bartosch, Feldberg u. Nagel*: Pflügers Arch. **231** (1933). — *Berger u. Lang*: Z. Hyg. **113** (1931). — *Büngeler*: Frankf. Z. Path. **44** (1933). — *Cline, Cohen and Rudolph*: J. Allergy **3**, 6 (1932). — *Dale and Laidlaw*: J. of Physiol. **52** (1919). — *Dörr u. Berger*: Erg. Hyg. **5** (1922). — *Dörr: Kolle-Wassermann*, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. I, 2. 1930. — *Eppinger u. Leuchtenberger*: Arch. f. exper. Path. **167** (1932). — Z. exper. Med. **85** (1932). — *Feldberg u. Schilf*: „Histamin“. Berlin: Julius Springer 1930. — *Friedberger*: Handbuch von *Kraus-Brugsch*, Bd. 2. 1919. — *Heinlein, H.*: Zbl. Path. Sonderb. **58** (1933). — *Junghans, E.*: Beitr. path. Anat. **92** (1933). — *Kämmerer, H.*: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1934. — *Kaufmann*: Z. ärztl. Fortbild. **1**, 3 (1935). — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933). — *Knepper u. Waaler*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Leupold, E.*: Z. exper. Med. **91** (1933). — *Metz, W.*: Beitr. path. Anat. **88** (1932). — *Pfeiffer*: Krkh.forsch. **1** (1925). — *Ritter*: Habil.schrift. Zürich 1925. — *Rössle, R.*: Virchows Arch. **288**; **291** (1933). — Verh. dtsch. path. Ges. **1934**. — Klin. Wschr. **1935 I**. — *Schittenhelm u. Weichardt*: Z. exper. Path. u. Ther. **10**; **11** (1912). — Z. Immun-forsch. **14** (1912). — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. **89** (1932). — *Wacek u. Raff*: Z. exper. Med. **95** (1935). — *Widal*: Presse méd. **1920**.