

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg
[Direktor: Prof. Dr. C. Krauspe].)

Über fibrinoide Degeneration des Bindegewebes nach einmaliger Eiweißinjektion.

Von
U. Graff.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Dezember 1936.)

Das morphologische Bild der Gewebsveränderungen, wie es uns aus dem Serum-Hyperergieversuch geläufig ist, gilt heute vielen Pathologen als pathognomonisch für eine veränderte Immunitätslage. Das Gewebsbild gestattet es nach der allgemeinen Ansicht mit einer gewissen Sicherheit, ein allergisches Geschehen im Organismus zu erschließen. Seit den grundlegenden Arbeiten *Rössles* und seiner Schüler, besonders *Gerlachs* hat man sich bemüht, durch die verschiedensten Abänderungen im lokalen Anaphylaxieversuch alle Fragen der Gesetzmäßigkeit der Lokalisation, des zeitlichen und örtlichen Ablaufs sowie der quantitativen und qualitativen Beziehungen zum morphologischen Bild zu klären. Eine Unmenge von Einzelheiten ist so zusammengetragen worden und das Gewebsbild der allergisch-hyperergischen Entzündung ist heute klar umrissen.

Klinge und seine Mitarbeiter waren es, die auf Grund ihrer ausgedehnten experimentellen Untersuchungen besonders darauf hinhwiesen, daß der akute und chronische Gelenkrheumatismus morphologisch eine allergische Erkrankung sei, und sie stellten auch diese veränderte Immunitätslage in den Vordergrund bei Betrachtung der Genese der menschlichen Polyarthritis. In der Folgezeit begann man langsam, die im Tierexperiment erzielten Ergebnisse den Befunden aus der menschlichen Pathologie gleichzusetzen und aus dem morphologischen Bild eine allergische Ätiologie bestimmter menschlicher Erkrankungen zu folgern.

So wurde in den letzten Jahren die Periarteriitis nodosa (*Gruber, Nieberle*), die Endarteriitis obliterans (*Jäger, Ceelen*), Scharlach (*Fahr, Siegmund*), Nephritis (*Volhard, Hegler, Siegmund, Masugi*), Skrophulose (*Kluge*), maligne Sklerose der Nieren (*Fahr*), sympathische Ophthalmie (*Riechen, Marchesani*), Ekzem (*Bloch, Moro*), Arteriosklerose (*Wiesel, v. Glahn, Pappenheim, Klinge, Schmitt*), Endophlebitis obliterans (*Rössle*), Ulcus duodeni (*Knepper*), Appendicitis (*Kaiserling*), Eklampsie (*Knepper, Masugi*) in die Gruppe der allergischen Krankheiten eingereiht. Auch viele Fälle von Myokarditis, Pneumonie (*Naish, Lauche*), Sepsis (*Meyer, Dörken*), der Typhus, das Febris undulans (*Löffler, v. Albertini*),

die Pulmonalsklerose (*Chiari* u. a.), lokale Phlegmonen (*Abrikossoff*), der Status thymico-lymphaticus (*Gregoire*), manche Fälle von Pleuritis (*Roulet*), die Meningitis tuberculosa (*Askanazy*), die anatomischen Bilder bei der Tuberkulose, die Hauterscheinungen bei Schweinerotlauf (*Nieberle*) und eine Reihe anderer Krankheiten sollen nahe Beziehungen zur Allergie haben.

Bei Betrachtung der außerordentlich verschiedenen Krankheiten, die hier auf Grund bestimmter anatomisch morphologischer Befunde zu einer gemeinsamen Krankheitsgruppe zusammengefaßt werden, muß man sich immer wieder fragen, ob es erlaubt ist, auf Grund des rein morphologischen Befundes und unter Heranziehung von positiven Tierversuchen hier nur die Allergie als spezifische Ursache anzunehmen. Es drängt sich immer wieder der Gedanke auf, ob das morphologische Bild des allergischen Gewebsgeschehens wirklich so spezifisch ist, wie es heute von vielen angenommen wird. In dieser Richtung bestärkt die Tatsache, daß es bei vielen der oben genannten Krankheiten bisher nicht gelungen ist, den Weg und den Vorgang der Sensibilisierung sicher nachzuweisen. So ist es z. B. schwer, sich vorzustellen, wie bei der chronischen Histaminvergiftung, die anatomisch unter dem Bild einer typischen allergisch hyperergischen Entzündung verläuft (*Heinlein*), die Allergie zustande gekommen sein soll, wenn man nicht eine Reihe von Hilfshypothesen mit zu Hilfe nimmt, die dann aber das an sich noch nicht vollständig geklärte Wesen des allergischen Geschehens noch mehr komplizieren, anstatt es zu klären.

Es ist schon mehrfach darauf hingewiesen worden, daß auch ohne einen sensibilisierenden Prozeß im menschlichen Organismus und im Tierexperiment ähnliche morphologischen Bilder auftreten können (*Chiari*, *Eppinger*, *Maresch*: besonders durch Vergiftung mit Allylformiat, bei Verbrennungen und akuten Nahrungsmittelvergiftungen). Eine gleiche Beobachtung machte auch *Krauspe* mehrfach, daß am Kaninchen nach einmaliger Injektion von Streptokokkenvaccine eine der allergisch hyperergischen Entzündung sehr ähnliche Gewebsveränderung auftritt.

Wir nahmen also die Frage auf Grund der Beobachtungen erneut experimentell in Angriff, ob es nicht doch gelingt, durch eine besondere einmalige Injektion von Eiweiß eine der allergisch hyperergischen anatomisch ähnliche Entzündung zu erzielen. Diese Annahme ist bisher immer abgelehnt worden, und es ist bisher im Tierexperiment nicht gelungen, durch eine einmalige Eiweißinjektion auch massiver Dosen gleiche Veränderungen hervorzubringen.

Die typische allergisch hyperergische Entzündung, wie sie das Tierexperiment zeigt, gibt anatomisch nach *Klinge* folgendes Bild der Gewebsveränderungen. Das rheumatische Frühfiltrat zeigt etwa im ganzen ersten Monat nach der Erfolgsinjektion eine mit Aufquellung der Grundsubstanz des Bindegewebes einhergehende Entartung des

Bindegewebes. Man findet eine fibrinoide Verquellung des kollagenen paraplasmatischen Substanzen mit nunmehr deutlicher Darstellbarkeit der feinsten Gitterfaserstrukturen. Diese fibrinoiden Verquellungen liegen meist in der Mitte von lympho-histiocytären Infiltraten. Daneben findet man eine ödematös-myxomatöse Aufquellung des Bindegewebes, die man oft auch ohne fibrinoide Verquellungen antreffen kann. Nach etwa einem Monat herrscht eine mehr produktive Zellreaktion vor mit Bildung von Knötchen aus Lympho- und Histiocyten mit häufiger Riesenzellbildung. Alle diese Veränderungen liegen oft in unmittelbarer Nachbarschaft von Gefäßen. Auch sind die Gefäße meist besonders stark mitbeteiligt. Nicht in allen Fällen muß sich aus den fibrinoiden Verquellungen ein Granulom bilden, das als zellarne Narbe sein Endstadium erreicht¹.

Versuchsanordnung.

Wir experimentierten an Katzen und Kaninchen. Es war uns auf Grund der Literatur klar, daß eine einmalige Eiweißinjektion allein nicht genügen würde, um die typischen Veränderungen zu erzeugen. Wir kombinierten auf Grund bestimmter später zu erörternder Vorstellungen die einmalige Serumgabe stets mit gleichzeitiger Gefäßschädigung.

Versuchsreihe 1. Gefäßschädigung durch $\frac{1}{2}$ stündliches Eintauchen eines Kaninchenohres in Wasser von 40° Wärme. Anschließend Injektion von Eiweiß, meist Schweineserum, in einem Fall 7% Aufschwemmung von Ovalbumin, einmal Eigenserum, das steril aus der Ohrvene am Tage vorher entnommen war. Die verwandten Mengen schwankten zwischen 5 und 25 ccm. Injiziert wurde meist in die Art. auricularis, in 4 Fällen in die Arteria carotis.

Die Versuchsreihe umfaßt 14 Kaninchen. Die Tiere wurden nach 2 Stunden, 1, 2, 3 und 14 Tagen getötet.

Versuchsbeispiel. K. 10 grau, Gewicht 2980 g. Unmittelbar nach der Injektion in die Ohrarterie ist das Ohr sehr voluminös polsterartig mäßig prall verdickt, es hängt wegen seiner Schwere herab. Nach 2 Tagen ist das Ohr makroskopisch von dem normalen Ohr nicht zu unterscheiden. Im durchfallenden Licht verlaufen um die größeren Gefäße verschieden breite Streifen einer undurchsichtigen trüben Substanz. Die Konturen der Gefäße sind daher in den Einzelheiten nicht zu erkennen. Auch in einiger Entfernung von den Gefäßen findet man herdförmig solche trüberen Abschnitte.

Tötung des Tieres nach 14 Tagen. Ohr makroskopisch ohne Veränderungen. Das Ohr und die inneren Organe wurden nach Formalinfixierung eingebettet in Paraffin und mit Hämatoxilineosin nach Weigert- van Gieson gefärbt. Dazu wurden Fibrinfärbungen und Reticulumimprägnationen nach Tibor Pap in geeigneten Fällen angestellt. Mikroskopisch finden sich die Gefäße prall mit Blut gefüllt an einzelnen Stellen durch Thromben verschlossen. Thrombose findet sich besonders in den mittleren Venen (Abb. 1). Die Gefäßwände zeigen durchweg eine starke Auflockerung der Wand, so daß die einzelnen Wandstrukturen nicht klar hervortreten.

¹ Früher hat schon Gerlach darauf hingewiesen, daß besonders Gefäßspalte, Ödem, Verquellung und leukocytäre Reaktion gefunden werden, während in cellulärer Beziehung eine spezifische Reaktion nicht vorhanden ist.

Das Endothel der Gefäße ist stark geschwollen, vereinzelt auch abgelöst und fehlend. Einzelne Gefäße, besonders die großen Hauptarterien sind ohne Veränderungen.

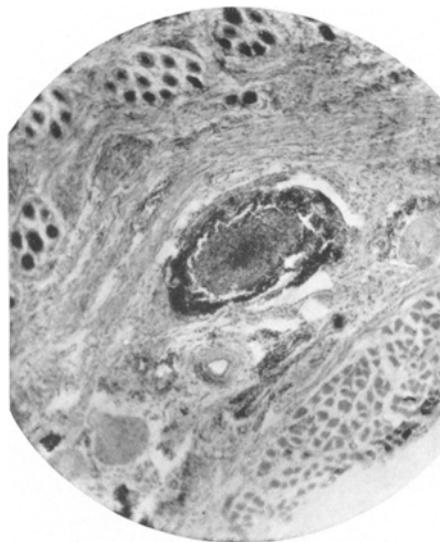


Abb. 1. Entzündung einer Vene mit Thrombose.

Aussehen, ihrer positiven Fibrinreaktion, und die durch ihre besonders starke Volumenzunahme und strukturloses Aussehen stark in die Augen springen.

Die Muskulatur ist ohne deutliche Veränderungen.

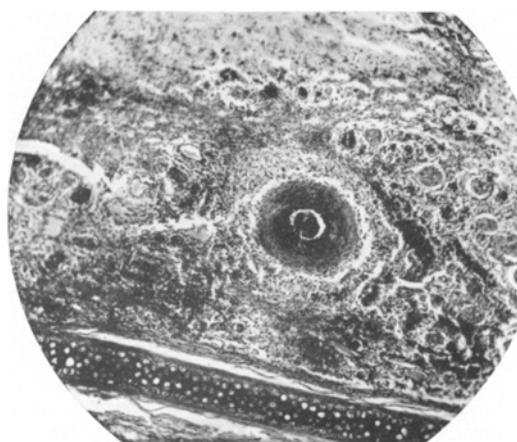


Abb. 2. Beginnende Entzündung einer Arterie. Stark ödematischer Hof um das Gefäß. Verquellungen und leukohistiozytäre Entzündung des Bindegewebes.

Zusammenfassung der Ergebnisse der 1. Versuchsreihe. Tötet man die Tiere kurz nach der Injektion, dann findet man eine ödematöse

Um die Gefäße findet man eine verschieden breite Zone von gequollenem, oft auch Fibrinreaktion gebendem ödematischen Gewebe (Abbildung 2). In diesen Höfen, oft aber auch ohne diese findet sich eine sehr starke leuko-histiozytäre Infiltration des ganzen Bindegewebes (Abb. 3). Diese Infiltrate bevorzugen im allgemeinen das perivasculäre Gebiet (Abb. 4). Sie liegen oft polförmig an zwei Stellen des Gefäßes und erstrecken sich von da aus oft bandförmig bis weit in das Bindegewebe. Das Bindegewebe des ganzen Ohres ist sehr stark ödematisch verändert, verdickt und aufgequollen, dicht durchsetzt mit reichlich diffusen vorwiegend leukocytären Infiltraten. In den dicht infiltrierten Gebieten finden sich reichlich fibrinoide Verquellungen (Abb. 5), die kenntlich sind an ihrem homogenen

Quellung und Durchtränkung der Gefäßwände. Zuerst um die Gefäße herum bildet sich dann ein Hof von ödematos gequollenem Bindegewebe. Bald schreitet der Prozeß der Durchtränkung fort und geht diffus über das ganze Bindegewebe. Schon nach 24 Stunden sind die Wandstrukturen der Gefäße nicht mehr deutlich zu erkennen. Vereinzelt gibt ein Teil der Gefäßwände auch die Fibrinreaktion, doch ist diese nach 24 Stunden nicht überzeugend. Vereinzelt beginnt schon eine leukohistiocytäre Infiltration des Gewebes, besonders perivasculär.

Nach 48 Stunden ist der Befund noch deutlicher fortgeschritten.

Nach 3 Tagen ist vereinzelt schon das Vollbild der Entzündung erreicht. Die Gefäßendothelien sind stark geschwollen und zum Teil in Abschilferung begriffen. Die Wand der Gefäße ödematos durchtränkt und zum Teil verquollen. Die hyperämischen, mitunter auch durch Thrombose verschlossenen Gefäße liegen in einer ziemlich homogenen Bindegewebsslage (Abb. 7 u. 8).

Die Bindegewebsbündel sind stark vergrößert und plump, färben sich leuchtend mit Eosin. Teilweise liegt auch eine die Fibrinreaktion gebende Masse zwischen und in den Faserbündeln. In diesem gequollenen Bindegewebe finden sich verschieden stark leukocytäre und lymphohistiocytäre Infiltrate. Besonders auffallend sind in den infiltrierten Gebieten einzelne verquollene Bindegewebsteile, deren Strukturen nur

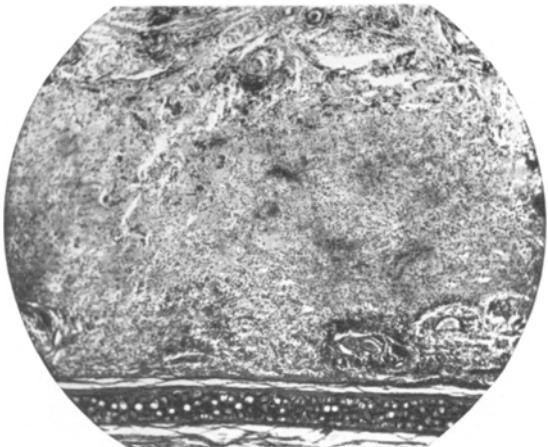


Abb. 3. Teilweise Verquellung des Grundgewebes, vorwiegend pseudoeosinophile Leukocyteninfiltrate.

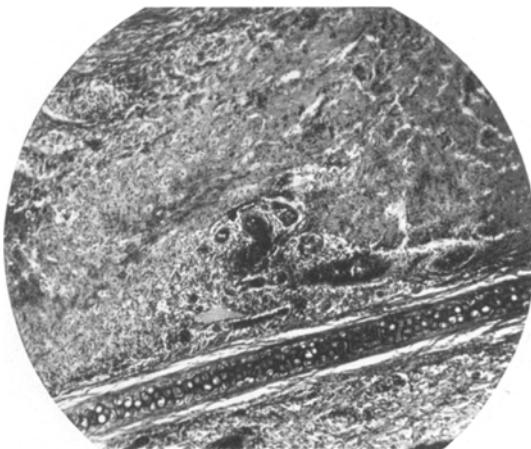


Abb. 4. Ähnliche Veränderungen wie auf Abb. 3.

noch durch Silberimprägnation darzustellen sind. Es handelt sich um typische fibrinoide Verquellungen. Diese fibrinoiden Verquellungen erreichen allerdings noch nicht die Ausmaße späterer Stadien. Als häufiger Befund mögen noch die zum Teil recht ausgedehnten Blutungen Erwähnung finden.

Tiere, die nach 14 Tagen getötet waren, zeigen das gleiche Bild allerdings in besonders großer und deutlicher Ausprägung. Überraschend ist dabei die Tatsache, daß das Websbild sich kaum von dem nach 3 Tagen unterscheidet. Obwohl

14 Tage nach der Injektion vergangen sind, finden sich nirgends Zeichen einer beginnenden Reparation. Trotz der intensiven cellulären Infiltration hat man den Eindruck der Stagnation der Lebensvorgänge in dem entzündeten Gebiet. Man glaubt aus dem morphologischen Bild ablesen zu können, daß die Zelleistung nicht genügt, um in dem schwer geschädigten Gebiet die Menge des ausgetretenen Serums abzubauen.

Die perivasculäre Infiltration an Arterien

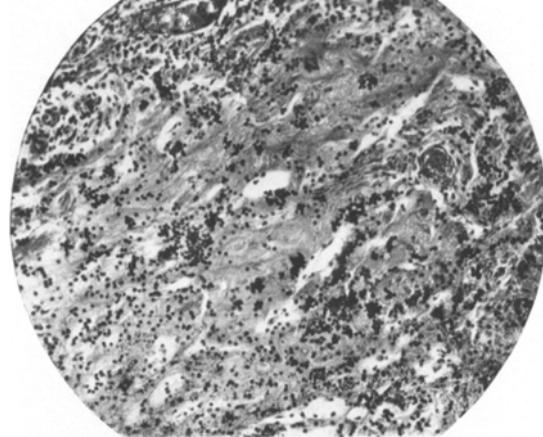


Abb. 5. Hochgradiges entzündliches Ödem mit teilweiser Verquellung des Bindegewebes.
Vorwiegend pseudoeosinophile Zellinfiltrate.

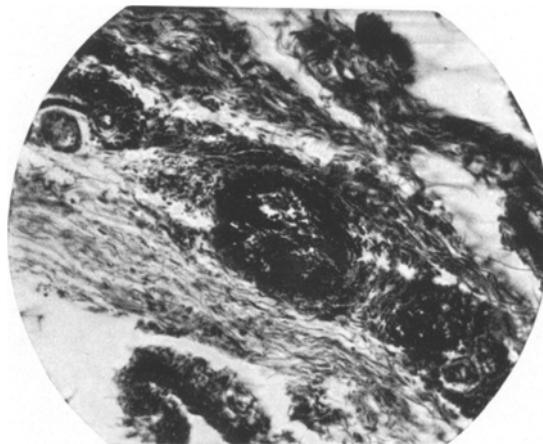


Abb. 6. Nekrotisierende Entzündung einer größeren Arterie.

und Venen ist sehr viel stärker geworden. Auch hier findet man oft die Arterien größeren Kalibers frei von Veränderungen. Neben der Thrombose und dem Endothelverlust der Gefäße, besonders der kleinen Venen, fällt die sehr starke celluläre Infiltration der Wand auf, so daß oft die Wandschichten nicht mehr zu differenzieren sind. An den Arterien fanden sich

verschiedene Veränderungen. Auf der einen Seite eine sehr starke Auflockerung der Wandstrukturen, wie man sie von der Gewebsallergie her kennt (Abb. 9). Bei anderen Tieren sah ich eine deutliche fibrinoide Verquellung der Wand, deren Strukturen nicht mehr erkennbar sind; nur im Silberpräparat gelingt es, die Wandstrukturen deutlich zu machen. Es ist noch zu erwähnen, daß solche Gefäße eine sehr starke Fibrinreaktion geben. Bemerkenswert ist, daß wir auch solche fibrinoid verquollenen Gefäße an einem Tier fanden, dem nur die geringe Menge

von 5 ccm Schweineserum injiziert worden war. Wieder andere Tiere zeigten eine deutliche produktive Endarteritis proliferans mit Aufsplitterung und Vermehrung der Elastica. Das Lumen des Gefäßes war spaltförmig verengt. Diese Wucherung der Intima betraf gleichmäßig die ganze Circumferens des Gefäßes.

Um viele Arterien findet sich ein Ring von fibrinoid verquollenem Bindegewebe. Einzelne solche fibrinoide Verquellungsbezirke waren mehr oder weniger durchsetzt mit Lympho- und Histiocyten. Sehr stark treten nach 14 Tagen die Veränderungen am Bindegewebe hervor. Neben dem Quellungsödem finden sich herdformig reichlich fibrinoide Verquellungen, so daß die Strukturierung des Gewebes bis zur Unkenntlichkeit verwischt ist. Nur bei Silberimprägnationen bekommt man noch deutliche Befunde. Besonders

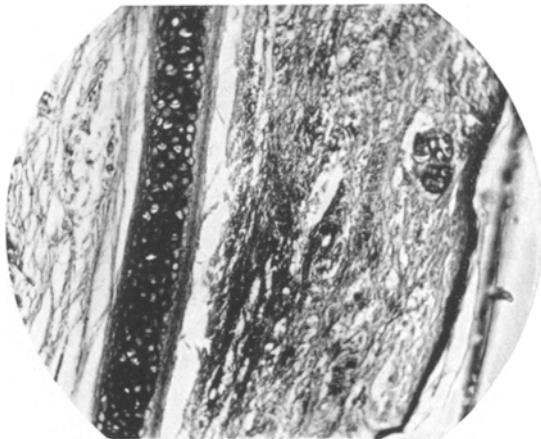


Abb. 7. Quellungsödem des Bindegewebes, beginnende zellige Infiltration.

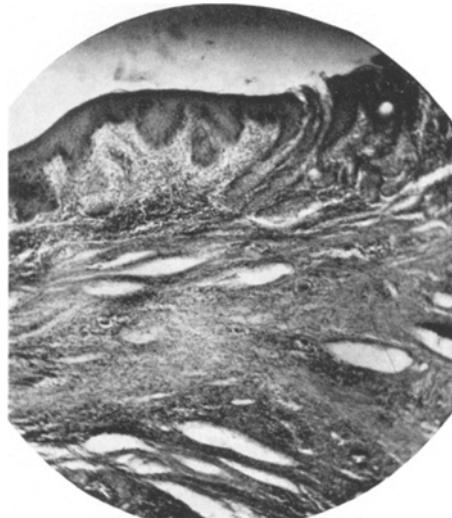


Abb. 8. Quellungsödem des Bindegewebes, vorwiegend histiocytäre Zellreaktion.

hervorstechend ist in den meisten Präparaten die starke produktive celluläre Entzündung: Angefangen von kleinen perivasculären Infiltraten bis zu massiven, fast ein ganzes mikroskopisches Gesichtsfeld einnehmenden Ansammlungen von Leukocyten und Histiocytten untermischt mit nur wenigen Lymphocyten. An anderen Stellen imponieren die Zellansammlungen mehr als isolierte Knötchen.

An einer solchen sehr stark zellig infiltrierten Stelle, in der Arterien, Venen und Bindegewebe besonders stark befallen waren, fand sich an der Haut des Ohres eine nicht unbedeutende Epithelnekrose, so daß

man diesen Befund als entsprechendes Korrelat dem *Arthusschen* Phänomen am sensibilisierten Tiere an die Seite stellen kann. Auch an anderen Tieren fanden sich verschiedentlich kleinere Epithelnekrosen.

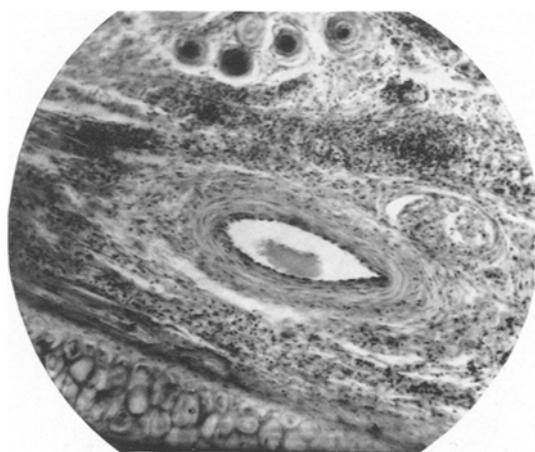
Neben den Veränderungen am Gefäß-Bindegewebsapparat waren auch an der Muskulatur Veränderungen zu finden. Die Muskulatur fällt in einzelnen Schnitten wegen ihrer starken Affinität zu Eosin auf.

Abb. 9. Starke Aufquellung der Wand einer Arterie. Ödem und diffuse lymphohistiozytäre Infiltration des Bindegewebes.

Ihr Aussehen war klumpig, homogen, strukturlos und bot das typische Bild einer sog. *Zenkerschen* Degeneration. Im Interstitium der Muskulatur des Ohres fanden sich häufiger Infiltrate aus Lympho- und Histiocytten.

Zu erwähnen ist noch besonders die Tatsache, daß es für die Art der gewöhnlichen Veränderungen ziemlich unbedeutend ist, ob man Schweineserum oder Ovalbumin nimmt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß auch Eigenserum des Tieres schwere Veränderungen macht. Es fanden sich auch bei dem mit Eigenserum behandelten Tiere ähnliche Veränderungen, wenn vielleicht auch nicht in ganz so starker Ausdehnung. Immerhin waren auch in diesem Versuch deutliche und zum Teil schwere Gefäßveränderungen und vereinzelte fibrinoide Verquellungen deutlich festzustellen.

Über den Befund an den inneren Organen kann kurz hinweggegangen werden, da er nur sehr wenige positive Ergebnisse gezeigt hat. Vereinzelt zeigte sich an der Aorta eine geringe Aufquellung der Wandschichten und an einzelnen Stellen einige histiocytäre Infiltrate in der



Adventitia und um die kleinen Gefäße in ihr. Gleiche Befunde konnten auch im Herzen an einzelnen Tieren erhoben werden.

Die Milz, deren Gefäße leicht mit hyaliner Verquellung reagieren, waren im allgemeinen unverändert. Quellung der Wand der kleinen Gefäße und in einem Falle eine dünne hyaline subintimale Verquellungs-schicht mögen Erwähnung finden. In einer Milz fand sich nach der Ovalbumininjektion nach 14 Tagen eine außergewöhnlich starke An-sammlung von eosinophilen Zellen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es bei dieser Versuchsreihe gelang, in fast allen Fällen ein der allergisch hyperergischen Entzündung stellenweise morphologisch sehr ähnliches Bild zu erzeugen. Dieses war häufig von den bekannten Veränderungen bei Hyperergie nicht zu unterscheiden. Die Serummengen entsprechen etwa denen, die in früheren Versuchen des Schrifttums einem sensibilisierten Tiere als Gesamtmenge einverlebt wurden. Es war in unseren Versuchen gleich, ob Schweine- oder Eigenserum oder Ovalbumin verwendet wurde. Besonders lokali-sierten sich die stärksten Veränderungen um die Gefäße herum. Daneben wiesen die Gefäße selbst die stärksten Veränderungen auf, die über Aufquellung, Infiltration, fibrinoide Verquellung bis zu einer nekrotisierenden Vasculitis führten.

Versuchsreihe 2. Aus den ausgedehnten Versuchen *Eppingers* wissen wir, daß das Allylformiat ein Mittel ist, um auf chemischem Wege eine starke Gefäßdurchlässigkeit zu erzeugen. Es kommt infolge der Gefäß-durchlässigkeit zu einer starken Bluteindickung und Austritt von größeren Mengen Blutplasma ins Gewebe. Besonders sollen das Gallenblasen-bett und das Endokard zu solchen Veränderungen neigen. *Maresch* hat schon darauf hingewiesen, daß die allein durch Allylformiat erzeugten Veränderungen histologisch von denen im Serum-Hyperergieversuch erzeugten nicht zu unterscheiden sind. Wir verwendeten im Gegensatz zu *Eppinger* einmalige Injektion von sicher nicht tödlichen Mengen dieses Gefäßgiftes und kombinierten die einmalige Injektion mit einer folgenden einmaligen Seruminkjektion. Zu dieser Versuchsreihe benutzten wir drei Kaninchen. Das Allylformiat wurde subcutan in Mengen von 0,1 ccm pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt. Die Seruminkjektion erfolgte etwa 1½ Stunden nach der ersten Injektion (2 mal in die Ohr-arterie, einmal in die Art. carotis).

Versuchsbeispiel. K. 22, 3000 g, grauschwarzes männliches Kaninchen 0,3 ccm Allylformiat subcutan. 1½ Stunde später Injektion von 20 ccm Schweineserum in die Arterie des rechten Ohres. Nach der Injektion Ohr makroskopisch prall gefüllt, wie ödematos, vergrößert, hängt herab. Nach 2 Tagen Ohr äußerlich nicht vom gesunden Ohr zu unterscheiden. Getötet nach 14 Tagen.

Mikroskopisch bot das Ohr sehr verschiedene Bilder. Zum Teil ausgedehnte vorwiegend perivasculäre lymphohistiocytäre Infiltrationen im Bindegewebe und um die Gefäße mit teilweise regressiven Veränderungen an den einzelnen Infiltrat-zellen. An solchen Stellen ist vom Bindegewebe fast nichts mehr zu erkennen. An

anderen Stellen sind die Infiltrate nicht so hochgradig, hier findet man inmitten der infiltrierten Gebiete ödematöse Verquellungen in verschiedenen Ausmaßen. An wieder anderen Stellen herrscht mehr eine ödematöse Durchtränkung und eine Fibrinreaktion gebende Substanzeinlagerung zwischen die Elemente des Bindegewebes vor. Die Gefäße zeigen eine deutliche Auflockerung und Quellung der Wand und Durchtränkung mit plasmaartigen Massen. An einzelnen Stellen deutliche fibrinoide Verquellung der Gefäßwand. Um die meisten Gefäße liegt ein Hof von deutlich gequollenem Bindegewebe und einzelnen fibrinoid verquollenen Teilen. Mitunter ist der Befund an den Venen deutlicher hervortretend als an den Arterien. In fast allen Schnitten findet sich das ödematos myxomatös gequollene Bindegewebe durchsetzt mit Histiocyten. Leber, Milz, Herz, Aorta, Nieren zeigen eine meist deutliche Auflockerung der Wand der kleineren Gefäße und Plasmaaustritte in das Gewebe, wo sich deutliche Seen fanden. Schwere Veränderungen an den Gefäßen, insbesondere ausgedehnte fibrinoide Verquellungen wie in der ersten Versuchsreihe fanden sich nirgends.

Zusammenfassende Versuchsergebnisse.

Die Zusammenfassung kann kurz gehalten werden, da die Befunde den schon ausführlich beschriebenen Ergebnissen der 1. Versuchsreihe ähnlich sind. Allerdings muß gesagt werden, daß die erzielten Veränderungen gegenüber denen der ersten Versuchsreihe an Ausdehnung deutlich nachstanden. Auch hier fanden sich ein starkes Quellungsödem, vereinzelt fibrinoide Verquellung mit oft starken Blutungen am Rande. An den Gefäßen, besonders den Venen, zeigte sich starke Wandinfiltration, Endothelverlust und Thrombosen. An den kleineren Arterien und Venen erschien stellenweise eine starke celluläre Wandinfiltration und richtige Arteriitis bemerkenswert. Das Bindegewebe zeigte eine hochgradige lympho-histiozytäre Wandinfiltration und oft ausgesprochene regressive Veränderungen an den einzelnen Infiltratzellen. Besonders häufig lagen die Infiltrate in kleinen Knötchen zusammen. In den Körperorganen fanden sich besonders in der Leber größere Plasmasseen im Gewebe, aber keinerlei Befunde, wie sie bei den allergisch hyperergischen Veränderungen der Organe beschrieben sind. Bemerkenswert erscheint mir noch die Tatsache, daß es für die Schwere der Veränderungen am Ohr fast belanglos war, ob das Schweineserum in die Ohrarterie oder die Art. carotis injiziert wurde.

Versuchsreihe 3. Zu der letzten Versuchsreihe wurden drei Kaninchen und sieben Katzen verwendet. Es wurde den Tieren in die freigelegte V. femoralis in 40 Min. eine Menge von 40 ccm Flüssigkeit (physiologisches Kochsalz) mit 0,075 mg Histamin pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt. Unmittelbar anschließend an die Histamininfusion wurde in die V. femoralis Eiweißlösung injiziert, und zwar Schweineserum, einmal Ovalbumin und einmal Eigenserum. Die verwendeten Serummengen schwankten zwischen 15 und 25 ccm; die Tiere wurden nach 3, 8 und 14 Tagen getötet.

Wir wissen aus den Versuchen *Eppingers*, daß Histamin eine starke Erweiterung der Capillaren macht mit erhöhter Durchlässigkeit. Auch

dieses Mittel läßt reichlich Blutplasma aus den Gefäßen austreten und führt zu einer Bluteindickung. Spezielle Versuche Heinleins haben uns gezeigt, daß es gelingt, durch gehäufte Injektionen von Histamin zum Teil in Kombination mit anderen Chemikalien (Schilddrüsenextrakte u. a.) Veränderungen zu erzeugen, die morphologisch den Eindruck einer allergisch hyperergischen Entzündung erwecken müssen. Heinlein erklärt seine Resultate so, daß durch die Histaminvergiftung im Körper eine spezifische Sensibilisierung zustande kommt.

Versuchsbeispiel. Kaninchen grau 3100 g, männlich. Typische Infusion. Ohr nach der Infusion makroskopisch unverändert. Tier wird nach 2 Tagen getötet. Mikroskopisch: Bindegewebe diffus gequollen und stärker mit Eosin gefärbt. Zwischen den Bindegewebsbündeln findet sich vereinzelt eine plasmatische Einlagerung. Sichere fibrinoide Verquellungen haben wir nicht feststellen können. Überall findet sich beginnende Infiltration des Bindegewebes mit histiozytären Zellelementen. Die Gefäße zeigen eine sehr starke Aufquellung der Wand mit deutlichen Einlagerungen einer plasmaartigen Masse. Das Gefäßendothel ist stark geschwollen und beginnt sich teilweise abzuschilfern. Die Gefäße sind stark und prall mit Blut gefüllt. Haut, Hautanhangsgebilde und Muskulatur ohne besondere krankhafte Veränderungen. Übrige Körperveränderungen ohne Belang.

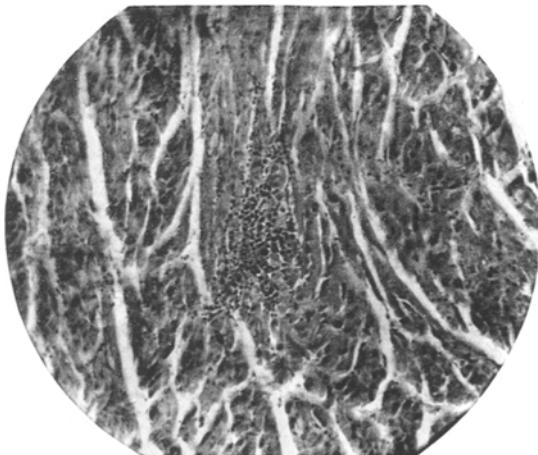


Abb. 10. Lymphohistiocytäre Infiltrate im Herzmuskel einer Katze nach kombinierter Histamin-Schweineserum-behandlung.

Versuchsbesprechung.

Es muß gesagt werden, daß diese Versuchsreihe im ganzen als negativ zu bezeichnen ist. Zwar gelang es, am Kaninchen ganz vereinzelte Bindegewebsquellungen zu erzeugen, doch wirken sie im ganzen kaum überzeugend. An den Katzen war die histologische Ausbeute im Sinne der Fragestellung der Arbeit nur sehr spärlich. Es gelang zwar auch, an Katzen histio-lymphocytäre Infiltrate zu erzeugen, am ehesten noch im subepikardialen Gewebe um die kleinen Gefäße herum, vereinzelt auch im Herzmuskel (Abb. 10). Auch konnte vereinzelt eine Imprägnation der Intima der Gefäße des Herzens mit Serum festgestellt werden. An anderen Katzen fand sich eine deutliche Auflockerung der Gefäßwände im Herzen und in der Milz. Niemals konnte jedoch eine Entzündung festgestellt werden, die das Vollbild der Veränderungen

geboten hätte, wie man es für eine hyperergische Entzündung verlangen muß. Wir wissen, daß einzelne Befunde der beschriebenen Art auch einmal spontan bei Tieren vorkommen können, und müssen daher in der Wertung unserer Befunde beim Tier ganz besonders zurückhaltend sein. Vielleicht ist unser negatives Ergebnis auch auf die Versuchsanordnung zurückzuführen. Aus äußersten Gründen wurde das Histamin und das Serum nicht ins Ohr, sondern in eine Beinvene gespritzt.

Nur einen Befund aus dieser Versuchsreihe will ich etwas genauer schildern, da er eine Veränderung aufwies, die unseres Erachtens von Wichtigkeit ist.

Bei einem Kaninchen, dem nach der Histamininfusion 20 ccm Eigenserum in die V. femoralis injiziert war, und das nach 2 Tagen getötet wurde, fand sich in der Leber, die makroskopisch ohne Veränderungen erschien, bei der mikroskopischen Untersuchung ein Befund, wie wir ihn ähnlich bei der Eklampsie kennen, nämlich läppchenperiphere Nekrosen und

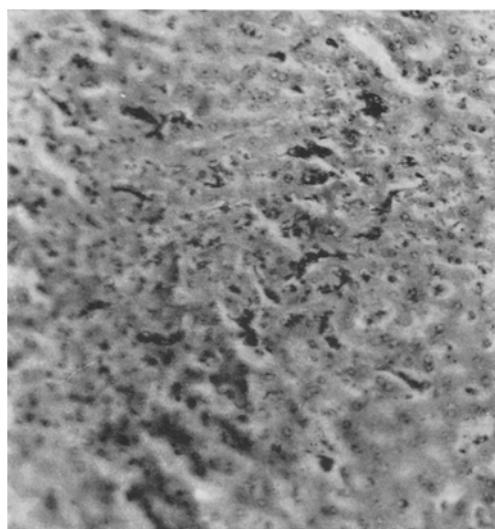


Abb. 11. Ausgedehnte Fibrinthromben in den Capillaren der Leber (Fibrinfärbung).

Blutungen und in den kleinen Gefäßen, besonders in den Capillaren der Läppchenperipherie deutliche und ausgedehnte Fibrinthromben (Abb. 11).

Es ist ja bekannt, daß die Eklampsie auf eine Vergiftung des mütterlichen Organismus durch Eiweißprodukte zurückgeführt wird, und daß man durch eine Vergiftung mit Hepatotoxin (*Masugi*) experimentell gleiche Gewebsbilder erzeugen kann. Neuerdings hat *Knepper* durch Hypophysin bei sensibilisierten Tieren auch gleiche allergische Veränderungen in der Leber lokalisieren können und reiht die Eklampsie in die Krankheiten ein, die eine lokalisierte Allergie als Ursache haben.

Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß es auch gelingt, durch eine einmalige Eiweißinjektion arteigener Stoffe ähnliche Veränderungen zu erzeugen.

Kontrollversuche. Schädigung des Ohres allein durch Eintauchen in Wasser von $40^{\circ} 1/2$ Stunde lang macht kaum Veränderungen. Hier und da findet man ganz vereinzelte geringe Infiltrate aus vorwiegend Leukocyten nach 3 Tagen. Nie kommt es zu Quellungsödem, fibrinoiden Verquellungen oder lympho-histiocytären

Infiltraten in der Subcutis des Kaninchenohres oder um die Gefäße herum. Um auch die Wirkung der Flüssigkeitsmenge als solcher in ihrer Bedeutung sicherzustellen, wurden an Kaninchen Einspritzungen in die Art. carotis oder in die Ohrarterie mit 25 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, nachdem das Ohr durch Wärme geschädigt war. An den untersuchten Ohren waren nach 3 und 14 Tagen keinerlei pathologische Veränderungen nachzuweisen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde versucht, welche Veränderungen die einmalige Injektion von Eiweiß in das ungeschädigte Ohr hervorbringt. Es können die Befunde früherer Untersucher nur bestätigt werden, daß es nämlich nicht gelingt, durch eine einmalige Seruminkjektion allein eine Entzündung hervorzubringen, die der allergisch hyperergischen nur irgendwie ähnlich gewesen wäre.

Man muß aus diesen Kontrollversuchen schließen, daß es vor allem der Faktor der Gefäßschädigung ist, der Eiweißbestandteile in das Gewebe austreten läßt und so die schweren Veränderungen macht. Wir wissen, daß — normalerweise — injiziertes Serum lange in der Blutbahn bleibt, und daß erst bei einer Gefäßschädigung, d. h. einer veränderten Durchlässigkeit der Gefäßwände oder einer veränderten Zirkulation die Vorbereitungen zum Übertritt des Eiweißes ins Gewebe gegeben sind. Es ist sicher, daß das ausgetretene Serum dann das kolloidale Gleichgewicht im Gewebe empfindlich stört.

Abschließend sei noch erwähnt, daß eine einmalige Infusion von Histamin auch 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht oder eine einmalige Injektion von Allylformiat 0,3 ccm pro Kaninchen keinerlei Veränderungen am Kaninchen hervorbringt, wie sie die im Experiment hervorgebrachten Veränderungen bei der kombinierten Behandlung darstellen.

Versuchszusammenfassung.

Es kann gesagt werden, daß es gelingt, am normergischen Tiere durch eine einmalige Seruminkjektion bei gleichzeitig vorhandener Gefäßschädigung eine Entzündung hervorzubringen, die der allergisch hyperergischen Entzündung morphologisch stellenweise sehr ähnlich ist.

Ein konstanter und besonders auffälliger Befund war immer das sehr starke Quellungsödem des Bindegewebes am Ohr. Der Befund ist, wie wir aus den Untersuchungen *Gerlachs* über das morphologische Bild des *Arthusschen* Phänomens am Kaninchenohr wissen, bis zu einem gewissen Grade charakteristisch gerade für das Kaninchenohr. *Gerlach* konnte am Kaninchenohr daneben auch typische fibrinoide Verquellungen feststellen, doch waren sie nie so reichlich vorhanden als an der Bauch- oder Rückenhaut beim ursprünglichen *Arthusschen* Phänomen. *Gerlach* führt diese Unterschiede auf das verschiedene Quellungsvermögen der Bindegewebsarten an den verschiedenen Körperpartien zurück. Dieses verhindert es z. B., daß am Kaninchenohr eine so ausgedehnte Hautnekrose bei der Erfolgsinjektion auftritt. In letzter Zeit konnte *Knepper* berichten, daß es ihm leicht gelungen sei, am Kaninchenohr ausgedehnte fibrinoide Verquellungen zu erzeugen, wenn er im etwas abgeänderten

Auerschen Versuch das Ohr in warmes Wasser tauchte, gleichzeitig mit der Erfolgsinjektion. Was ist dasselbe also schon durch eine einmalige Serum einspritzung gelungen.

Bei einem Vergleich der Befunde, wie sie in den einzelnen Versuchsreihen erzielt werden konnten, zeigt sich, daß die erzielten Veränderungen qualitativ immer die gleichen waren, nur in der Quantität sich wesentlich unterschieden. Es zeigte sich, daß es für die Schwere der Veränderungen fast gleich ist, ob das Eiweiß in der Ohrarterie oder in die Art. carotis injiziert wird.

Es möge hier noch einmal besonders betont werden, daß das Vollbild der Veränderungen zum Teil schon nach 3 Tagen erzielt war, und daß auch schon so geringe Mengen wie 5 ccm Schweineserum genügen, um die gleichen Veränderungen zu erzielen.

Wären die Veränderungen erst nach 14 Tagen deutlich geworden, dann hätte man gegen die Deutung der Befunde anführen können, daß in den 14 Tagen seit der Eiweißinjektion am Ort der Injektion eine lokale Sensibilisierung und eine entsprechend auch lokale allergische Entzündung entstanden sei. Es ist unseres Erachtens nicht möglich, anzunehmen, daß innerhalb 3 Tagen eine Sensibilisierung eines Organismus zustande gekommen sein könnte. Es ist nicht denkbar, daß aus dem schwer geschädigten lokalen Gebiet, in dem der Stoffwechsel, die Zirkulation des Blutes und der Gewebe so schwer darniederliegt, daß es nicht zu einem Reparationsprozeß in dem veränderten Gebiet kommt, soviel Eiweiß ins Blut gekommen sein soll, daß es in 3 Tagen schon zu einer Antikörperbildung geführt haben könnte. Abgesehen von dieser schwer vorstellbaren schnellen Antikörperbildung wissen wir ja über die zeitliche Entstehung der fibrinoiden Verquellungen im Laufe einer Sensibilisierung überhaupt nichts Genaues. Es ist bisher noch nicht gezeigt worden, wie die Entstehung der fibrinoiden Verquellungen zeitlich mit der Erfolgsinjektion zusammenhängt, auch hat sich bei der experimentellen Bearbeitung der allergischen Gewebsreaktionen gezeigt, daß eine Zeit von einigen Tagen zwischen den einzelnen sensibilisierenden Injektionen gewahrt bleiben muß, um wirklich eine optimale allergische Gewebsreaktion zu erzielen. Außerdem muß unseres Erachtens auch bei den Versuchen berücksichtigt werden, daß auch bei den einzelnen Tieren eine sehr verschiedene Neigung zur Sensibilisierung überhaupt besteht. Aus dem allen muß man bei der Gleichmäßigkeit und der Stetigkeit des Auftretens der von uns beschriebenen Gewebsveränderungen den Gedanken einer möglichen lokalen Sensibilisierung unbedingt fallen lassen.

Ein wichtiger Befund ist uns, trotz seines negativen Ausfalls die Tatsache, daß es nicht gelingt, an Katzen bei gleicher Versuchsanordnung gleiche Veränderungen zu erzeugen. Man muß unseres Erachtens aus diesem negativen Resultat den Schluß ziehen, daß die Katzen weniger

leicht zu Veränderungen neigen, die man auch bei der hyperergischen Entzündung findet, als Kaninchen. Andererseits sollte der Befund uns aber auch sehr nachdenklich stimmen und skeptisch machen gegenüber kritikloser Übertragung von Befunden vom Tier auf den Menschen. Wenn nicht einmal die verschiedenen Tiere in gleicher Weise reagieren und gleiche Tiere an verschiedenen Körperstellen auch noch verschieden, wie z. B. Ohr und Bauchhaut, so muß man mit der Übertragung von Resultaten vom Tier auf den Menschen noch viel zurückhaltender sein. Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung beim Ausfall des Gewebsbildes bei der parenteralen Einverleibung von Eiweiß scheint auch das Quellungsvermögen, die kolloidale Gesamtstruktur und überhaupt physikalisch chemische Eigenschaften der Gewebe zu sein, alles Dinge, über die wir im ganzen noch zu wenig orientiert sind, um daraus Schlüsse zu ziehen, und sie als Faktoren der Unsicherheit auszuschalten.

Im Vordergrunde des geweblichen Ablaufes der Veränderungen, wie wir sie beschrieben haben, steht die verzögerte Resorption. Sie gilt nach Rössle als ein Kardinalsymptom auch der hyperergischen Entzündung. Trotz der quantitativ sehr hochgradigen Reaktion auf den Eiweißübergang ins Gewebe hat man unbedingt den Eindruck, daß die Abwehrvorgänge des Körpers in ihrer Wirkung wenig ergiebig sind und den als Fremdkörper im Gewebe wirkenden Eiweißmassen nicht gewachsen sind. Der Körper schickt zwar immer mehr und reichliche Abraumzellen in das bedrohte Gebiet, aber es finden sich keinerlei Zeichen einer vermehrten Phagocytose oder einer stärkeren Autolyse. Es herrscht vielmehr nur eine hochgradige produktive Entzündung vor, die die artfremden Eiweißmassen an den Stellen des Austritts aus der Blutbahn festhalten will, um sie zu organisieren und abzukapseln. Für diese Stagnation des Gewebsstoffwechsels scheint unseres Erachtens die schwere Zirkulationsstörung mit Stasen und Prästasen in der terminalen Strombahn ein besonders wichtiges Moment.

Schlußbesprechung.

Die Auswertung unserer Befunde scheint uns neue Wege zu eröffnen und manche bisher schwer verständliche Tatsachen in ein neues Licht zu rücken. Unsere Versuche bringen den experimentellen Beweis, daß es gelingt am normergischen Tier Gewebsveränderungen zu erzielen, die in ihrem morphologischen Bild gewisse Merkmale tragen, die typisch sind für die echte allergisch-hyperergische Entzündung. Es ist für das anatomische Bild dabei nicht von ausschlaggebender Bedeutung, welcher Art das verwendete Serum war. Dies bestätigen Befunde Letterers, der fand, daß auch art- und tiereigenes Serum gleiche Veränderungen macht wie völlig artfremdes Eiweiß. Einen Unterschied der Wirkungen der verschiedenen Serumarten fand Letterer nur in der Quantität der Veränderungen. In unseren Versuchen zeigte sich auch, daß die Gewebsreaktion

bei Einverleibung tiereigenen Serums etwas abgeschwächt war, doch waren im allgemeinen die Unterschiede nicht sehr stark.

Daß auch tiereigenes Serum im Gewebe als Fremdkörper wirken kann, scheint uns für die Beurteilung der Resultate von besonderer Bedeutung. Eröffnet doch diese Tatsache vielleicht den Weg zu einer Erklärung mancher der in der Literatur als allergisch gedeuteten Krankheitsbilder.

Die Entstehung des von uns erzeugten Gewebsbildes stellen wir uns folgendermaßen vor: Durch die gesetzte Gefäßschädigung — gleich welcher Genese — wird das Gefäßendothel, das als Schranke zwischen Blut und Gewebe eingeschaltet ist, so geschädigt, daß es für Eiweißkörper durchgängig wird, die bei intaktem Gefäßendothel die artfremden Eiweißmassen lange in der Blutbahn zurückhalten. So kann nun das Eiweiß fast schrankenlos ins Gewebe hineinfluten und dort seine Parenchymfeindliche Wirkung entfalten, ehe es in einen unschädlichen Zustand übergeführt ist. Der Körper wehrt sich gegen das Eiweiß mit allen ihm zur Verfügung stehenden Mitteln. Die Besonderheiten der Eiweißlösung ist nun die, daß sie sich infolge ihrer flüssigen Konsistenz leicht und schnell diffus ausbreitet und durch ihre kolloidalen Eigenschaften und Oberflächenspannung Schädlichkeiten besonderer und schwerster Art hervorruft. Durch das ausgetretene Eiweiß werden viele Eiweißmembranen zwischen die Gewebsteile und das Gefäßsystem eingeschaltet. Es muß schon dadurch die Sauerstoffversorgung der Gebiete schwer leiden. Die Gewebsversorgung mit Nährstoffen und anderen wird nun noch weiter erschwert durch die immer bestehende gleichzeitige Zirkulationsstörung, indem einmal die Gefäße rein mechanisch durch die Bindegewebsquellung stark komprimiert werden und außerdem die gleichzeitigen Änderungen in der terminalen Strombahn mit Zuständen der Stase und Prästase die Versorgung der gefährdeten Gebiete noch weiter verschlechtert wird.

Die Bindegewebsquellung ist der Ausdruck des stark gestörten Gleichgewichtszustandes der Gewebskolloide. Der Allgemeinorganismus reagiert auf diese schwere lokale Schädigung des gewöhnlichen Gleichgewichtes mit einer starken cellulären Reaktion, die, entsprechend dem Gewebsgift, in diesem Falle Eiweiß, aus Leuko- und Histiocyten besteht.

Fragen wir uns, wie zu erklären ist, daß beim sensibilisierten Tiere die Gewebsveränderungen so besonders hochgradig sind, dann muß gesagt werden, daß gerade bei diesen Tieren, die durch die chronische Eiweißvergiftung schwer geschädigt sind, eine besonders schwere Gefäßschädigung besteht. Das zeigt schon allein die Tatsache zur Genüge, daß viele Tiere im Verlaufe der Sensibilisierung spontan zugrunde gehen. Die Schwere der Gefäßschädigung dokumentiert sich am deutlichsten im Arthusschen Phänomen. Die Erfolgsinjektion erzeugt shockartig eine schwere Gefäßparalyse mit Stase und Prästase, so daß das artfremde,

zum Teil primär schon toxische Serum ins Gewebe fast ungefiltert durchtreten kann. Daß sich die Menge des jeweils in den einzelnen Organen austretenden Serums verschieden verhält, ist gut verständlich. Auch ist es nicht weiter verwunderlich, wenn sich an den Orten erhöhter Tätigkeit und damit auch besserer Durchblutung die Veränderungen deutlicher finden, auch versteht man ganz gut, daß man an bestimmten Gebieten des Körpers durch Ausnutzung bekannter Affinitäten besonders leicht die schwersten Veränderungen lokalisieren kann. Die Bedeutung dieser Fragen hat kürzlich *Knepper* ausführlichst durch Experimente belegt. Gerade diese Arbeit *Kneppers* zeigt an den einzelnen Bildern alle Stadien des Übertritts von Serum aus der Blutbahn.

Ähnlich wie in unseren Versuchen kann sich unseres Erachtens auch der Prozeß bei der Endarteriitis obliterans abspielen. Auch bei dieser Erkrankung beginnt der Prozeß in der Intima. Wir hören in der Anamnese dieser Kranken immer wieder von dauernden Durchnässungen und von starkem Nicotinabusus. Beide Dinge schädigen aber nach unseren heutigen Ansichten die Gefäße und ihre Nerven ganz besonders. So kann man vielleicht bei vielen derartigen Erkrankungen die schweren progressiven Gefäßveränderungen auch auf eine dauernde Schädigung der Gefäße und ihrer Durchlässigkeit mit sekundärem Durchtritt und Imprägnation mit Eigenserum auffassen. Das erklärt auch gut das gleichzeitige Befallensein von Arterien und Venen in gleichem Umfange. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß die Kaliber der erkrankten Gefäße in den von uns erzeugten und den bei der Endarteriitis obliterans befallenen Gefäßen sehr verschieden sind.

Man weiß, daß das Histamin besonders die Capillaren und Präcapillaren erweitert und durchlässig macht, während die Arteriolen sich verengern. Es ist durchaus möglich, daß andere bisher nicht verwendete Gefäßmittel vielleicht auch durch im Körper innerhalb des physiologischen oder pathologischen intermediären Stoffwechsels entstehende Produkte gerade an größeren Gefäßen wirksam werden.

Das einzige Mittel dieser Art, das wir kennen, ist das von *Eppinger* genau untersuchte Allylformiat. Stoffe dieser Art entstehen wahrscheinlich öfter im pathologischen Gewebsgeschehen. Vom Allylformiat konnte *Eppinger* zeigen, daß es vielleicht entsteht bei schweren Nahrungsmittelvergiftungen und auch bei schweren Verbrennungen des Menschen. Die bei diesen Intoxikationen auftretenden Gewebsveränderungen sehen den bei sensibilisierten Personen entstehenden Veränderungen fast ganz gleich. Auf Grund dieser Tatsachen wies *Maresch* darauf hin, daß das morphologische Bild, wie es typisch ist für die hyperergische Entzündung, durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann. Er glaubt, daß direkte Einwirkung von Stoffen die gleichen anatomischen Veränderungen machen kann wie eine durch eine spezifische Sensibilisierung hervorgerufene Erkrankung, und schließt weiter, daß auch der

menschliche Gelenkrheumatismus nicht unbedingt als immer allergisch bedingt hingestellt werden darf.

Gerade in der letzten Zeit sind auch von anderer Seite morphologische Veränderungen beschrieben worden, die der allergisch hyperergischen Entzündung sehr ähnlich sind und nicht auf allergischer Basis beruhen sollen. Es ist da besonders *Stämmler* zu erwähnen, der zeigen konnte, daß an den Gehirngefäßen der Leute, die an einer hypertonischen Gehirnblutung zugrundegingen, typische fibrinoide Verquellungen, Auflockerung der Gefäßwände, Endothelverlust und granulomatige Infiltrate aus einer Art Epitheloiden, Zellen ein immer vorhandener Befund sind.

Andererseits ist in der Literatur beschrieben, daß nach Beträufeln von Körperteilen mit Silbernitrat oder mit Jod (*Nordmann*) morphologisch gleiche, anatomisch nicht zu unterscheidende, fibrinoide Verquellungen auftreten sollen.

Auch *Schürmann* weist in seiner Arbeit in Gemeinschaft mit *MacMahon* darauf hin, daß bei der malignen Sklerose die Veränderung der Blutgewebschranke, die Dysorie, das Wichtigste sein soll.

An weiteren Befunden seien noch die Experimente *Dschu Yü Bis* erwähnt. Er konnte an Kaninchen durch eine Sensibilisierung genau so wie durch eine mehrfache Injektion von anderen Substanzen, die nicht einmal Eiweißcharakter hatten (Aqua dest. und physiologische NaCl-Lösung) morphologisch ähnliche Veränderungen erzielen. Auch gibt er an, daß nach traumatischer Schädigung der Kaninchengelenke anatomisch gleiche Veränderungen auftreten, wie sie *Klinge* als allergische Entzündungen (Arthritis, Arthrosis) durch Sensibilisierung erzeugen konnte. Es möge hier auch noch erwähnt werden, daß auch bei Spontanerkrankungen der Kaninchengelenke mitunter gleiche Veränderungen auftreten.

Die angeführten Fälle mögen verdeutlichen, daß es auch in der menschlichen Pathologie genau wie im Experiment gelingt, Entzündungen zu erzeugen oder zu finden, die der allergisch hyperergischen Entzündung sehr ähnlich sind. Gemeinsam ist allen diesen Veränderungen, daß gleichzeitig immer eine Schädigung der Gefäße, ihrer Zirkulation und ihrer Durchlässigkeit bestand.

Auch in der großen Zahl der Krankheiten, die auf Grund ihres anatomischen Aussehens in das Gebiet der allergischen Erkrankungen eingereiht worden sind, ist eine gleichzeitige schwere Gefäßschädigung sicher. Sie kann toxisch bakteriell bedingt sein, wie bei Sepsis, Scharlach, Pneumonie, Nephritis, Phlegmonen und überhaupt allen den chronischen Erkrankungen, besonders auch der Tuberkulose, oder sie kann mitunter auch allein auf dem Wege der Sensibilisierung entstehen, indem immer wieder bestimmte Erreger oder ihre Abbaustoffe ins Blut gelangen. Daneben muß man sich aber immer bewußt bleiben, daß auch ein einmaliger massiver Toxineinbruch beim Menschen wie beim Tier den gleichen Effekt haben kann. So wird z. B. von vielen Autoren die Grippe-

pneumonie, bei der typische Gewebsbilder wie bei einer hyperergischen Entzündung auftreten können, als Beweis dieser Ansicht angesehen. Auch *Rössle* gibt zu, daß dies für die Grippe eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Immer wird sich zeigen lassen, daß beim Zustandekommen der anatomischen Bilder, wie sie z. B. als hyperergische Entzündung bezeichnet werden, mehrere Faktoren wirksam werden müssen. *Klinge* betont besonders die veränderte Reaktion des betroffenen Gesamtorganismus, von anderen wird wieder mehr die Bedeutung der Toxizität der einverleibten Stoffe in den Vordergrund geschoben, immer aber sind zum Entstehen der Gewebsbilder, wie sie hier beschrieben wurden, mehrere Faktoren maßgebend. Erwähnenswert erscheint uns neben der uns besonders wichtig erscheinenden Gefäßschädigung auch die örtliche Konzentration des Eiweißes oder der schädigenden Substanz überhaupt an dem Orte der Wirkung. Darum schwanken auch die in der Literatur genannten Mengen der notwendig gefundenen Eiweißmengen sehr stark. Es werden zur Erzeugung einer Arteriitis der Art. coronaria Mengen bis zu 80 ccm Serum pro Tier als Gesamtmenge vereinzelt vermerkt. Da wir in unseren Versuchen nur mit Mengen von Serum bis 25 ccm arbeiteten, ist es durchaus möglich, daß höhere Mengen es vielleicht auch ermöglicht hätten, in den als negativ von uns bezeichneten Versuchen doch noch positive Ergebnisse zu erzielen.

Der Hauptzweck der Untersuchungen war der, zu zeigen, daß es auch im Experiment verhältnismäßig leicht gelingt, Gewebsbilder zu erzeugen, die der allergisch hyperergischen Entzündung morphologisch außerordentlich ähnlich sind, ohne jede Sensibilisierung. Die Arbeit versucht dann das anatomische Bild durch die schwere Gefäßschädigung zu erklären und will einen neuen Weg aufzeigen, wie es kommt, daß eine derartige Anzahl von so ganz verschiedenen Krankheiten unter ähnlichen Erscheinungen ablaufen. Vielleicht sind diese Krankheiten gar nicht alle wirklich allergisch bedingt, sondern nur eine Auswahl von ihnen, bei denen das Gefäßbindegewebe system besonders stark geschädigt ist und schwere Störungen der Gefäßpermeabilität bestehen. Es kann möglich sein, daß das anatomische Bild nur der Ausgang und die Reaktionsart des Gewebes ist auf den Übertritt von Eiweiß in größeren Mengen ins Gewebe. Vielleicht gibt diese Vorstellung auch eine Erklärung für Fälle von angeblich allergischer Genese, die trotz radikaler Entfernung aller nur irgendwie in Frage kommenden Herde, die Quelle der Sensibilisierung sein könnten, nicht gebessert werden konnten. Besonders will die Arbeit auch darauf hinweisen, daß man mit der Übertragung der im Tierversuch erzielten Veränderungen und mit der allzu freigebigen Verwendung der Allergie und mit der Überschätzung des rein morphologischen Bildes außerordentlich zurückhaltend sein sollte.

Zusammenfassung.

Experimentelle Untersuchungen an Katzen und Kaninchen zeigten, daß es gelingt, durch eine einmalige Eiweißinjektion und eine gleichzeitige Gefäßschädigung bei Kaninchen fibrinoide Verquellungen zu erzielen und Zustandsbilder zu erzeugen, die der allergischen Entzündung sehr ähnlich sind. Es ist von nebensächlicher Bedeutung, welche Art von Eiweiß man nimmt, auch ist es gleich, wie man die Gefäßschädigung erzeugt.

Es wird auf Grund der Ergebnisse die Frage erörtert, ob wirklich alle heute allergisch bezeichneten Krankheiten wirklich im ursprünglichen Sinne auch allergisch sind.

Es wird darauf hingewiesen, daß bei vielen der in Frage stehenden Erkrankungen eine vermehrte Gefäßdurchlässigkeit, die in besonderem Maße auch für die Allergie zutrifft, besteht, und daß es daher auch nicht notwendig ist, alle entsprechenden Erkrankungen nun als allein und ausschließlich allergisch bedingt hinzustellen.

Es wird davor gewarnt das morphologische Bild zu überschätzen und kritiklos alles was histologisch wie eine hyperergische Entzündung aussieht, nun gleich als Ausdruck einer sicher stattgehabten Umstellung der allgemeinen Körperreaktion zu deuten, wenn nicht noch andere Momente dafür beigebracht werden können.

Literaturangabe.

Literatur siehe besonders *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933).
Abrikosoff: Virchows Arch. **295**, 669 (1935). — *Corten*: Virchows Arch. **280**, 463 (1931). — *Dschü, Yü Bi*: Beitr. path. Anat. **91**, 360 (1933). — *Eppinger*: Die seröse Entzündung, 1935. — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Heinlein*: Virchows Arch. **296**, 448 (1935). — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 464 (1933/34). — *Kaiserling*: Virchows Arch. **294**, 414 (1935). — *Kaiserling u. Mathies*: Virchows Arch. **295**, 458 (1935). — *Klinge*: Dtsch. med. Wschr. **1936**. — *Knepper*: Virchows Arch. **296**, 364 (1935). — *Knepper u. Waaler*: Virchows Arch. **294**, 587 (1935). — *Lasovsky u. Kogan*: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — *Lasovsky, Wyropajew*: Jurmann: Virchows Arch. **295**, 334 (1935). — *Letterer*: Verh. dtsch. path. Ges. **26**, 193 (1931). — *Maresch*: Wien. klin. Wschr. **1935**. — *Masugi*: Beitr. path. Anat. **92**, 429 (1933); **96**, 391 (1935/36). — *Meyer-Dörken*: Virchows Arch. **292**, 374 (1934). — *Nieberle*: Verh. dtsch. path. Ges. **26**, 239 (1931). — *Rössle*: Virchows Arch. **288**, 780 (1932). — *Schmitt*: Virchows Arch. **296**, 603 (1936). — *Schürmann u. MacMahon*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Stämmler*: Klin. Wschr. **1936 II**. — *Wyropajew*: Virchows Arch. **295**, 65 (1935).