

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

## Zur Kritik der allergischen Entzündung. Bemerkungen zur vorstehenden Arbeit von U. Graff.

Von

R. Rössle.

(Eingegangen am 10. Februar 1937.)

Nichts kann einer jungen Lehre unerwünschter sein als kritiklose Verallgemeinerung und nichts nötiger als kritische Nachprüfung. In der Anwendbarkeit der experimentellen Ergebnisse über anaphylaktische Entzündung am Versuchstier auf die menschliche Pathologie ist sicher mehr Vorsicht geboten als gemeinhin in letzter Zeit geübt wurde, aber nur derjenige wird zur Warnung vor Übertreibungen die Berechtigung haben, welcher über genügende Erfahrung in der Beurteilung der Erzielbarkeit, des Verlaufs und der morphologischen Bilder der klassischen allergischen Gewebsreaktionen hat.

Wenn schon die Wirkungen, d. h. die Entzündungsbilder durch die Erfolgsinjektionen bei den verschiedenen Arten der sensibilisierten Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Hunde) ganz verschieden ausfallen, wenn sogar bei einem und demselben Versuchstier die Überempfindlichkeit sich verschieden je nach dem Körperort verrät, wie etwa bei der unterschiedlichen Auslösbarkeit des Arthusphänomens am Rücken oder Ohr des Kaninchens, so wird man nicht verlangen dürfen, daß die histologischen Veränderungen beim Menschen genau dieselben wie beim Meerschweinchen oder Kaninchen sind, zumal man im anaphylaktischen Versuch meist auch andere Antigene und in einer völlig anderen Eindringungsweise und Dosis wählte, als für die fraglichen allergischen Krankheiten des Menschen in Betracht kommen.

Wenn man aber, wie *Graff* behauptet, an einem bestimmten Versuchstier durch einfache oder Doppelschädigung — bei *Graff* mittels Erwärmung des Kaninchenohres und nachherige örtliche (arterielle) Injektion artfremden Serums — Veränderungen wie bei klassischer anaphylaktischer Versuchsanordnung erzielt zu haben behauptet, so dürfen die Ergebnisse nicht „ähnlich“, sondern sie müssen die gleichen sein; sonst hat die Kritik vorbeigeschossen.

Im Falle *Graff* richtet sich nun aber die Kritik gegen die Überwertung einer Einzelscheinung im Bilde der allergisch-hyperergischen Entzündung. Grundsätzlich hat *Graff* hierin völlig recht und er kann sich dabei auf andere, wie *Maresch*, *Eppinger* u. a., stützen. Freilich drückt er sich nicht deutlich darüber aus, wer denn sich anheischig gemacht hat, aus einem Teilbefund die allergische Natur einer histologischen

Veränderung erkennen zu wollen. Das müßte wohl mit Zitaten belegt werden können. Ich glaube nicht, daß es einen erfahrenen pathologischen Anatomen gibt, dem nicht das Vorkommen fibrinoider Verquellungen im Gewebe aus zahlreichen Beispielen geläufig wäre, und zwar Beispielen, die mit vorhergehender Sensibilisierung nichts zu tun haben können. Etwas anderes liegt aber vor, wenn etwa *Klinge* auf Grund seiner anatomischen und experimentellen Studien einen besonderen Nachdruck auf die fibrinoiden Veränderungen bei der allergisch-hyperergischen Entzündung als Frühsymptom legt. Dies entspricht durchaus den gesicherten Ergebnissen der stadienmäßigen Erforschung des Verlaufs der klassischen lokalen Anaphylaxie; man sehe z. B. die Abb. 1 in *Gerlachs „Studien über hyperergische Entzündung“*<sup>1</sup> an; sie gibt den Zustand hochgradiger Verquellung des Bindegewebes 1 Stunde (!) nach der Erfolgsinjektion beim Kaninchen wieder, bei erst beginnender Leukozytenemigration. Erst wenn *Graff* ein gleiches Bild in derselben Zeit ohne allergische Grundlage zu erzeugen imstande wäre, könnte man seinen Einwänden, *was den Tierversuch anlangt*, Berechtigung zuerkennen.

Aber die Abbildungen des Herrn *Graff* in der vorstehenden Arbeit und diejenigen seiner Präparate, die Herr Kollege *Krauspe* so freundlich war, mir zur Ansicht zu überlassen, haben überhaupt keine Ähnlichkeit mit allergisch-hyperergischer Entzündung, auch nicht in bezug auf die „fibrinoide Degeneration“. Eine solche ist so gut wie überhaupt nicht darin zu finden. Ich sehe darin nur eine gewöhnliche eitrige Entzündung mit starkem, kollateralem Ödem und eingeschlossene Reste des in gewaltigen Dosen durch die örtlichen Arterien eingespritzten artfremden, also giftigen Serums; Fibrin ist in großen Mengen vorhanden, aber, wie gesagt, so gut wie kein Fibrinoid. Wenn diese Veränderung schon am Bindegewebe fehlt, so müßte man sie bei der gewählten Versuchsanordnung jedenfalls an den Arterienästen ausgeprägt finden, wo sie doch bei sensibilisierten Tieren und intravenösen Reinjektionen z. B. an den Lungenarterienästen so leicht zu erzeugen ist. Aber auch an den Blutgefäßen vermisste ich die entsprechenden Veränderungen in den *Graffschen* Präparaten; es wurden aber jeweils 5—25 ccm Schweineserum, dessen primäre Toxizität bekanntlich eine besonders hohe ist, eingespritzt!

Man kann bekanntlich durch große Mengen artfremden Serums auch beim normergischen Tiere Shock und Tod verursachen (*Friedberger, Dörr*); ja es gibt beim Menschen Serumkrankheit selbst bei Erstinjektionen; v. *Pirquet* und *Schick* haben dies damit erklärt, daß das eingespritzte Serum so langsam resorbiert wird, daß bereits Antikörper vom Organismus gebildet sind, bevor die letzten Reste des Antigens aufgebraucht und verarbeitet sind. Ich erwähne dies, weil es die starke

<sup>1</sup> *Gerlach: Virchows Arch.* 247 (1923).

und die Zeichen der Akuität noch tragende Entzündung des Ohres in den Präparaten *Graffs* 14 Tage nach der Einspritzung von 20 ccm Schweineserum erklären könnte; möglicherweise hat er nämlich auf diese Weise sogar unbewußt allergische Spätentzündungen erzeugt. Er schreibt über diese Spätbefunde: „Tiere, die nach 14 Tagen getötet waren, zeigen das gleiche Bild, allerdings in besonders großer und deutlicher Ausprägung (R.!). Überraschend ist dabei die Tatsache, daß das Gewebsbild sich kaum von dem nach 3 Tagen unterscheidet.“

Was das letztere anbelangt, so möchte ich noch auf einen wesentlichen Unterschied zwischen den von *Graff* erzielten Bildern und der echten anaphylaktischen Entzündung hinweisen. Es ist mir immer beim *Arthus*-Phänomen aufgefallen, in wie großen Mengen in kürzester Zeit die im ersten Ansturm der hyperergisch-allergischen Entzündung ausgewanderten Leukocyten zerfallen. Demgegenüber ist davon in *Graffs* Präparaten wenig zu bemerken. Im ganzen erinnern mich seine Befunde an die Entzündungen, wie man sie durch Injektionen von Eiweißspaltprodukten, wie Albumosen, Pepton, Cascosan, Tryptophan, Histamin, erzielen kann (*Rössle* 1923).

Die folgenden Bemerkungen richten sich nicht so sehr gegen die Kritik von *Graff* als ganz allgemein gegen die Einwände, die gegenüber der Bewertung des histologischen Bildes in der Frage der allergischen Natur einer entzündlichen Krankheit erhoben wurden. Schon in meiner ersten Arbeit über allergische Entzündungen habe ich diese als durch „zeitliche und quantitative Intensität“ ausgezeichnet charakterisiert (1914). Ich nannte die auf dem Boden von Überempfindlichkeiten erfolgenden Entzündungen „hyperergische“ (zum Unterschied von dem anergischen Verhalten des Gewebes, wie ich es später beschrieben habe). Ausdrücklich habe ich dann auch gesagt, daß die allergisch-hyperergische Entzündung im typischen Versuch morphologisch nichts Spezifisches darbietet<sup>1</sup>; die Auslösbarkeit durch ungewöhnlich kleine Giftdosen oder Quantitäten sonst nicht giftiger Substanzen, und zwar in überraschend kurzer Zeit, d. h. die Akuität der Entzündung sind die eigentlichen Kennzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung, also Erscheinungen, die an sich morphologisch nicht beurteilt werden können. Nur soweit die Schärfe (acus = scharf) mit gesteigerten mikroskopischen Entzündungszeichen verbunden ist, kann sie im Experiment als das morphologische Äquivalent besonderer Sensibilität angesehen werden. Aber aus der Heftigkeit des Entzündungsbildes kann nur auf den Grad der Reizung, auf Hyperergie der Abwehr, nicht auf allergische Hyperergie geschlossen werden; diese Verwechslung geschieht in der Tat heute sehr oft und dagegen ist im Interesse reinlicher Scheidung der Kompetenzen der Morphologie Stellung zu nehmen. Die Allergie und die

<sup>1</sup> *Rössle, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1923.

Pathergie, ihre unspezifische Schwester, sind pathologisch-physiologische Erscheinungen. Gerade die Erscheinungsweisen der menschlichen Überempfindlichkeiten bieten eine Reihe von Befunden, die mit immunbiologischen Methoden zu erzeugen noch nicht gelungen ist.

Um auf die Untersuchung Graffs zurückzukommen: er hat eine Summation von Reizen anwenden müssen, um ein der allergischen Entzündung, wie er sagt, „ähnliches“ Bild zu erhalten, nämlich Erwärmung des Ohres vor der Masseneinspritzung von artfremdem Serum. Wir wissen seit alten Versuchen von *Samuel* (1892), daß Erhitzung des Kaninchenohrs eine veränderte Reagibilität desselben verursacht. Wenn nun Graff auch nur auf 40°, allerdings eine halbe Stunde lang, das Ohr erwärmt hat, so ist sein Versuch doch nicht als reine Serumwirkung beim normergischen Tier zu bewerten; trotzdem bedurfte es in seiner Versuchsanordnung zur Erzeugung einer „Vollentzündung“ 14 Tage, mindestens 3 Tage; pathologisch-physiologisch ist also kein Vergleich mit der anaphylaktischen Entzündung möglich, welche in 1—2 Stunden starke fibrinoide Veränderung des Bindegewebes erzeugt. Aber auch morphologisch hat das von ihm erzeugte Entzündungsbild keine Ähnlichkeit mit der anaphylaktischen, d. h. allergisch-hyperergischen Entzündung, nicht einmal in bezug auf die Teilerscheinung der sog. fibrinoiden Degeneration.

---