

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

# Über die experimentelle allergisch-hyperergische Arteriitis<sup>1, 2</sup>.

Von  
Werner Rintelen.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Februar 1937.)

## I. Fragestellung.

Die folgenden Untersuchungen wurden von verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommen. Erstens sollte festgestellt werden, ob im reinen Allergie-Tierversuch sich in den großen Arterien — nach doppelter Abbindung eines Stückes — bei Anwesenheit des Antigens in der Lichtung das Bild der allergisch-hyperergischen Arteriitis auslösen läßt, wie es an den Venen nach *Migounov* und *Knepper* schon erzeugt war. Zweitens sollte der Einfluß verschiedener als Antigene verwandter Blutseren (fabrikmäßig hergestelltes Pferdeserum, frisch bereitetes Pferdeserum und Schweineserum) im Allergieversuch miteinander verglichen werden, insbesondere im Hinblick auf Mitteilungen des Schrifttums über negative Ausfälle von Allergieversuchen. Drittens sollte geprüft werden, ob nach Einbringen des Antigens in die Blutgefäße des Normaltiers sich andere Bilder an den Gefäßwänden ergeben als nach vorhergehender Sensibilisierung. Es sollte also die Wirkung des artfremden Serums auf die Gefäßwand nach einmaliger Einspritzung verglichen werden mit der im allergischen Tier. Dies erschien nötig, weil wiederholt die Bedeutung der allergischen Umstimmung für die durch Serum entstehenden Gewebsveränderungen in Abrede gestellt worden ist. Viertens sollten die Gefäßveränderungen nach Einbringen von artfremden Serum im normalen und sensibilisierten Tier verglichen werden mit den Befunden nach Einwirkung von nicht antigenen Stoffen. Letztere Untersuchung wurde von *Grafe*, der später darüber berichten wird, ausgeführt und konnte so von mir zum Vergleich herangezogen werden.

## II. Versuchsanordnung.

Aus technischen Gründen wurde für die Unterbindung die Arteria carotis des Kaninchens benutzt. Dieses Gefäß ist leicht zugänglich und

<sup>1</sup> Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft fertiggestellt, wofür an dieser Stelle gedankt wird.

<sup>2</sup> Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Münster i. Westf.

besitzt die Größe, um an ihm ohne erhebliche Schädigung der Umgebung zu arbeiten, und um die erforderliche Antigenmenge, ohne daß dieses mit der Umgebung des Gefäßes in Berührung kommt, einführen zu können. Die Operation erfolgte in Urethan — oder Pernokton — Basisnarkose und Äther als Zusatznarkoticum unter möglichster Asepsis und in schonendster Weise. Die Tiere befanden sich während des Versuches unter gleichen Lebensbedingungen. Es wurden Tiere aller Rassen und verschiedenen Alters benutzt. Die Tötung nach Beendigung des Versuches erfolgte durch Nackenschlag. Die gewonnenen Präparate wurden sofort in der üblichen Weise histologisch verarbeitet.

Nach Freilegung der Carotis wurden zwei Ligaturen mit Seide in etwa 5 cm Entfernung um das Gefäß gelegt und darauf noch eine dritte in etwa 1 cm Entfernung kranialwärts von der kardialwärts gelegenen Unterbindung. Diese letztere wurde erst nach Injektion der Erfolgsdosis von 0,1—0,2 ccm Serum, und zwar sogleich danach, zugezogen und verhinderte ein Ausfließen des Gefäßinhaltes aus dem später zu untersuchenden größeren Gefäßabschnitte, der auf diese Weise auch nicht mit der Injektionsnadel in Berührung kam. Der Gefäßabschnitt, in dem die Punktionsstelle lag, wurde bei der histologischen Untersuchung nicht berücksichtigt.

### III. Das Serum.

Die Sensibilisierung wurde mit Schweine- bzw. Pferdeserum vorgenommen. Im Abstand von 5 Tagen wurden 5mal je 2 ccm Serum unter die Haut des linken Oberschenkels gespritzt. Die Operation erfolgte 7—14 Tage nach der letzten Injektion.

Das von den Behringwerken freundlicherweise zur Verfügung gestellte Normalserum vom Pferd erwies sich als ungeeignet für die Versuche. Beim Sensibilisieren von 6 Tieren mit diesem Serum kam es weder zu einem *Arthus*schen Phänomen an der Reinjektionsstelle, das bei dem selbst hergestellten Pferdeserum sicher bei der dritten Injektion eintritt, noch war es nach 5maliger subcutaner Injektion, durch intravenöse Injektion von Mengen bis zu 7 ccm dieses Serums möglich, einen Shock auszulösen. Somit waren die wichtigsten Kennzeichen einer erfolgten Sensibilisierung nicht vorhanden. Diese Tiere wurden trotzdem operiert. Die histologische Untersuchung ergab, wie zu erwarten war, keine typischen Befunde. (Siehe Versuchsreihe 1.)

Die Herstellung eines für den Serumhyperergiever such geeigneten sterilen Serums war recht umständlich, weil man, vor allem bei Herstellung von Schweineserum schon von vornherein mit der Anwesenheit von Keimen im Blute rechnen muß, und weiter jeder größere Eingriff zur Entfernung dieser Keime unterbleiben muß, um nicht das Serum für die Versuche ungeeignet zu machen. Das durch Zentrifugieren aus frischem Blute gewonnene Serum wurde in einer Apparatur, die es

gestattet, Serum unter aseptischen Bedingungen durch ein Asbestbakterienfilter zu filtrieren, in sterile Reagensgläschen gefüllt. Diese wurden mit sterilen Wattestopfen verschlossen, dann das Serum durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen bei  $56^{\circ}$  Celsius inaktiviert und nach langsamer Abkühlung bei  $0^{\circ}$  Celsius im Eisschrank aufbewahrt. Das so gewonnene Serum erwies sich als keimfrei, wie laufende Untersuchungen durch das hygienische Institut zeigten und war für die Versuche geeignet.

#### IV. Versuche.

1. *Versuchsreihe.* 6 Tiere wurden mit dem von der Fabrik gelieferten *Normalserum vom Pferd* vorbehandelt. Es trat keine Allergisierung ein. 2 von diesen Tieren erhielten vor der Operation eine Erfolgsdosis von 6 ccm Serum intravenös. 2 Tiere wurden für Kontrollversuche verwandt. Die Tötung der Tiere erfolgte in einem Zeitraume von 2—19 Tagen nach der Operation. Die histologischen Präparate zeigen Bilder von einfachen Gerinnungsthromben in der Lichtung der — abgesehen vom Endothel — sonst vollständig unversehrten Gefäße. In ganz vereinzelt Fällen sieht man beginnende Organisation der thrombotischen Massen begleitet von oberflächlichen herdförmigen Intimaverquellungen und leichten Proliferationen ohne Entzündungserscheinungen der Gefäßwand oder der Umgebung. Die älteren Thromben sind zum Teil rekanalisiert. Diese Befunde, die auch bei den beiden nicht vorbehandelten Tieren zu sehen sind, beweisen ebenfalls, daß eine Allergisierung nicht eingetreten ist. Sie decken sich mit den Ergebnissen einer Arbeit von *Grafe*, die zur Kontrolle dieser Untersuchungen hier am Institut unter den gleichen Versuchsbedingungen gemacht wurden. In die doppelt unterbundene Carotis von sensibilisierten und nichtsensibilisierten Kaninchen wurden iso- und anisotone Lösungen nicht antigener Natur eingespritzt. Es zeigte sich, daß die sensibilisierten und die Normaltiere absolut gleichsinnig reagierten. Eine Thrombosierung trat nur bei anisotonen Lösungen auf, bei isotonen nicht. Eine Entzündung im hyperergischen Sinne fehlt vollständig.

Der tierexperimentelle Mißerfolg bei der Sensibilisierung mit diesem Serum liegt, wie aus einer Arbeit von *Knepper* über „Die Ionenkonzentration der allergisch-hyperergischen Entzündung“ hervorgeht, vielleicht an der Ionenkonzentration des Fabrikserums. Es zeigt nämlich dem hochwirksamen Schweineserum gegenüber eine Verschiebung des  $pH$ -Wertes nach der sauren Seite.

2. *Versuchsreihe.* Ein ohne die obengenannten Maßnahmen gewonnenes *Schweineserum* stellte sich trotz Toluolzusatz durch Vorhandensein von Bakterien in den histologischen Präparaten als nicht keimfrei heraus. Die bakteriologische Untersuchung des Serums ergab anhämolytische Streptokokken.

Die Versuche wurden trotzdem nach der oben angegebenen Methodik an 9 vorbehandelten und 2 Normaltieren vorgenommen. Die Tötung der Tiere erfolgt in einem Zeitraume von  $2\frac{1}{2}$ —21 Tagen. Die ersten Veränderungen wurden  $2\frac{1}{2}$  Tage post operationem beobachtet (s. Abb. 1 u. 2).

Wir finden bei allen Präparaten dieser Versuchsreihe das Bild einer schweren Entzündung, die etwa 2 Tage post op. schon stark ausgebildet ist. Die stark zellig durchsetzte Gefäßwand wird zerstört unter Aufsplitterung und Verlust der elastischen Elemente. Die Intima und die inneren Schichten der Media sind nekrotisch. Das Lumen wird von nekrotischen Massen und einem Thrombus ausgefüllt, der stellenweise Verkalkungen zeigt. Auch Teile der Wand sind verkalkt.



Abb. 1. Hyperergische Panarteritis (Schweineserum + Streptokokken). Entzündliche Zerstörung der Gefäßwand, Nekrosen, thrombotischer Verschluß der Lichtung.

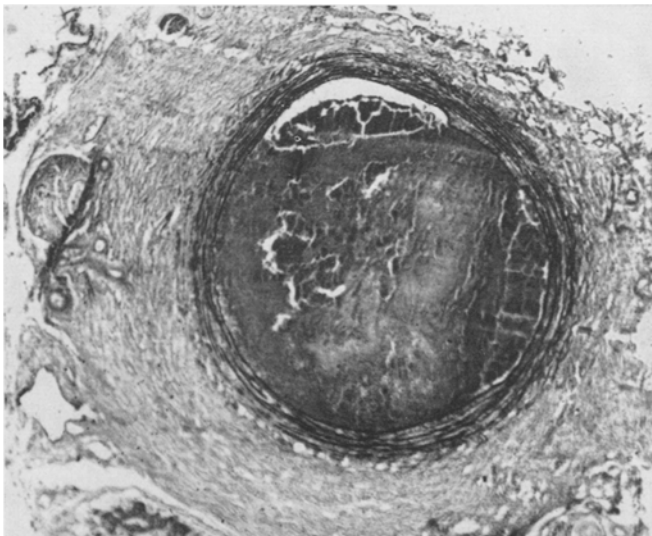


Abb. 2. Elasticafärbung. Unterbrechung der Lamina elastica interna. Aufsplitterung und Verlust der elastischen Elemente. Quellung der Media.

Die histologischen Präparate der *Kontrolltiere* zeigen in der Lichtung des Gefäßes einen roten Gerinnungsthrombus, durchsetzt mit Leukocyten und eine leichte vorwiegend lymphocytär- und leukocytäre

Entzündung der Adventitia und weiteren Umgebung des Gefäßes, aber keinerlei Veränderungen der Gefäßwand selbst. Danach wird man bei den sensibilisierten Tieren nicht einfache Bakterienwirkung annehmen dürfen.

3. *Versuchsreihe.* Hier wurde *steriles Schweineserum* in steigendem Maße mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, als Erfolgsdosis gespritzt, um zu sehen, ob sich dadurch die hyperergische Entzündung irgendwie beeinflussen läßt. Für die Versuche wurden 13 Tiere, die sich durch das Vorhandensein des *Arthusschen* Phänomens an der Reinjektionsstelle als allergisch erwiesen und ein Normaltier benutzt. Die Tötung post operationem erfolgte in Zeiträumen von 2—18 Tagen. 1 Tier wurde nach 64 Tagen getötet. Die Serumverdünnungen betrugen: 0,1 : 10 und 0,1 : 100. Dabei zeigen sich bei allen sensibilisierten Tieren völlig uncharakteristische Veränderungen, die denen des Kontrolltieres vollständig gleichen. In keinem Präparate finden sich entzündliche Veränderungen. In den Lichtungen liegen gut erhaltene oder verklumpte rote Blutkörperchen oder Thromben. Die Intima ist beet- bis polsterartig oder im Bereich der ganzen Lichtung proliferiert. Die Wand ist bis auf eine leichte Auflockerung und Quellung intakt. Die Ergebnisse ähneln denen der Versuchsreihe 1 (Fabrikserum) und den Ergebnissen, die bei Kontrollversuchen mit Stoffen nicht antigener Natur unter den gleichen Versuchsbedingungen gefunden wurden.

4. *Versuchsreihe.* Bei Versuchen mit *Schweineserum* hat man immer die toxische Wirkung dieses Serums neben seiner Wirkung als Antigen bei der Beurteilung der Ergebnisse in Rechnung zu stellen (*Junghans*). Um diese toxische Wirkung in vorliegender Versuchsanordnung beurteilen zu können, wurden weitere Versuche mit sterilem *Pferdeserum* gemacht. 6 Tiere wurden sensibilisiert, 4 zur Kontrolle nicht vorbehandelt.

Die Befunde der *Kontrollversuche* stimmen überein, so daß sie zusammen besprochen werden können.

In der Lichtung der Gefäße liegt ein Gerinnungsthrombus, vorwiegend aus verbackenen gut erhaltenen roten Blutkörperchen bestehend. In 2 Fällen finden sich Kalkablagerungen, im Thrombus oder der Gefäßwand. Intimaproliferationen sind in stärkerem Maße nur bei einem Tiere, das 14 Tage post operationem getötet wurde, zu finden. In den übrigen Präparaten fehlen sie vollständig. Die Schichten der Gefäßwand sind sonst intakt. Entzündliche Erscheinungen fehlen überall. Die Veränderungen entsprechen denen, die man bei Injektion nicht antigener Lösungen enthält, und auch denen der Versuchsreihe 1 und 3.

Dagegen tritt bei den *vorbehandelten* Tieren das Bild einer eindrucksvollen Panarteriitis hyperergica auf mit schwerster fibrinoider Quellung der Gefäßwand, leukocyitärer Reaktion und großzelliger histiocytärer Zellwucherung. Zur Kennzeichnung der Ergebnisse des *Hauptversuches* mögen folgende Befunde dienen:

Tier Nr. 929. 4 Stunden post operationem getötet. In der Lichtung des erweiterten Gefäßes liegen zusammengesinterte Massen von roten Blutkörperchen und Leukocyten. Die Wand des Gefäßes sieht wie mit Wachs getränkt aus. Einzelheiten der Struktur und Kerne sind nur stellenweise zu erkennen. Auf dem erhaltenen Endothel liegen Gruppen von weißen Blutkörperchen und Histiocyten. Die gleichen Zellen sieht man diffus verstreut in der Adventitia und dem umgebenden Bindegewebe. In der Lichtung eines in die Carotis einmündenden Seitenastes liegt ein aus derartigen Zellen zusammengesetzter Thrombus.

Tier Nr. 926. 4 Tage post operationem getötet. Die Gefäßlichtung ist durch einen Thrombus aus roten und weißen Blutkörperchen sowie Plasma zum größten Teil verschlossen. Das Endothel ist bis auf kleine Defekte erhalten. Die Schichten der Wand erscheinen gequollen. Stellenweise finden sich vakuolige Auflockerungen

der Wand. In der näheren und weiteren Umgebung des Gefäßes sieht man eine leichte diffuse leuko-lympho- und histiocytäre Entzündung.

Tier Nr. 930. 6 Tage post operationem getötet. Die Lichtung des Gefäßes ist angefüllt mit roten Blutkörperchen und Fibrinfasern. Die subendothelialen Abschnitte der Gefäßwand sind wabig aufgelockert bei histiocytärer Zellwucherung und herdförmiger, fibrinoider Verquellung der Grundsubstanz. Auch die übrigen Wandabschnitte, wie Media und Adventitia zeigen Durchsetzung mit Entzündungszellen mit vorwiegend histiocytären Charakter und vielen Gefäßneubildungen. Im ganzen also ein Entzündungsvorgang, der alle Schichten durchsetzt.

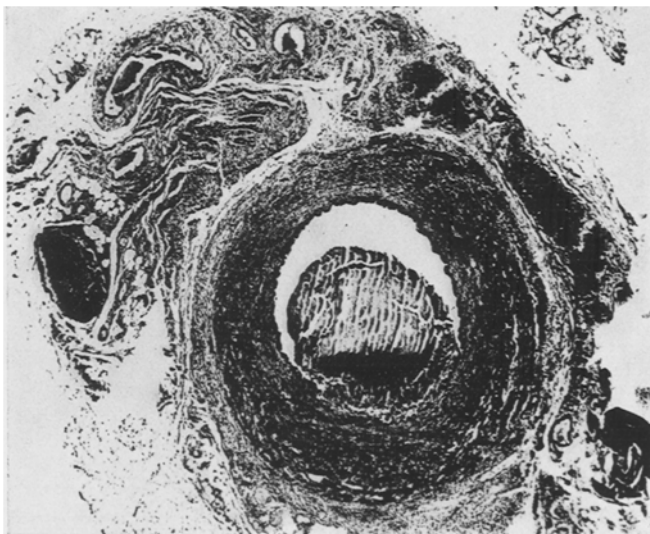


Abb. 3. Übersichtsbild einer allergisch-hyperergischen Panarteriitis im Pferdeserumversuch. Die Arterienwand ist durch fibrinoide Quellung stark verdickt und zellig durchsetzt. Der verquollenen Intima sitzt ein Thrombus auf.

Tier Nr. 927. 8 Tage post operationem getötet. Die Lichtung ist nahezu vollständig von einem aus roten und weißen Blutkörperchen und histiocytären Elementen sowie Fibrinfäden bestehenden Thrombus ausgefüllt. In den wandnahen Abschnitten des Thrombus liegt stellenweise Detritus und Kalk. Die Intima ist teils beetartig, teils im Bereiche der ganzen Lichtung gewuchert. In der Adventitia und dem umgebenden Bindegewebe findet sich eine teils diffuse, teils herdförmige vorwiegend histiocytäre Infiltration.

Tier Nr. 933. 10 Tage post operationem getötet. In der Lichtung liegt ein, diese nahezu vollständig verschließender Thrombus, aus roten und weißen Blutkörperchen, geronnenem Plasma und Detritus. Die Intima ist leicht gewuchert und zum Teil entzündlich zerstört. Die Wand ist stellenweise vakuolig aufgelockert. Die intimanahen Schichten der Media sind mit roten Blutkörperchen durchsetzt, die äußeren Schichten von Entzündungszellen, die teils diffus, teils in Herden granulomartig liegen. Die Adventitia und das Bindegewebe der Umgebung ist stark mit entzündlichen Zellelementen durchsetzt, die ebenfalls teils diffus, teils herdförmig angeordnet sind. Hier finden sich viele Pseudoeosinophile und Zellen von lymphoidzelligem Charakter.

Die entzündlichen Vorgänge sind hier in den äußeren Schichten der Wand am stärksten, und zwar ist die Entzündung in den äußeren Schichten der Wand und im umgebenden Bindegewebe vorwiegend leukocytär, in der Media überwiegend histiocytär.

Tier Nr. 928. 12 Tage post operationem getötet (vgl. Abb. 3). In der Lichtung Zelldetritus, nekrotische und verkalkte Massen, geronnenes Plasma. Die Intima ist diffus gewuchert und teilweise abgehoben und zerstört. Die übrigen Wandschichten sind vakuolig aufgelockert, verworfen und mit Entzündungszellen wie Leukocyten (viele Pseudoeosinophile) und Histiocyten durchsetzt. Die Grundsubstanz ist herdförmig fibrinoid verquollen. In den äußeren Schichten der Media und in der Adventitia sieht man viele Gefäßneubildungen, Entzündungszellen und Blutungen. Man hat hier den Eindruck, daß die Entzündung von außen nach innen fortschreitet.

Zusammenfassend läßt sich über die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sagen, daß die Befunde der Tiere Nr. 930 und 928 Bilder einer Panarteriitis zeigen, die denen der Versuchsreihe 2 stark ähneln. Die Befunde Nr. 927 und 933 sind zwar nicht ganz so schwer, aber grundsätzlich die gleichen.

Es ergibt sich somit, daß die Versuche mit Pferdeserum *nur* am spezifisch sensibilisierten Tier zu dem Bild einer Panarteriitis führen von der bekannten morphologischen Eigenart: Fibrinoide Quellung (nicht einfache Nekrose, sondern Quellung schon nach 4 Stunden!) der Gefäßwand, starker leukocytärer Reaktion und großzelliger histiocytärer Wucherung. Am Normaltier fehlte jeder auch nur annähernd ähnliche Befund; hier konnte wohl gelegentlich Thrombenbildung in der abgebundenen Gefäßstrecke, aber gar keine oder fast keine entzündliche Wandveränderung gefunden werden.

### Zusammenfassung.

1. Aus den angeführten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß man im Serumhyperergieversuch durch Einbringen von Antigen in ein doppelt abgebundenes Arterienstück nur auf dem Boden einer Allergie eine hyperergische Arteriitis erzeugen kann. Bei Verwendung von Pferdeserum tritt im allergischen Tier eine Panarteriitis sowohl in dem großen abgehenden Gefäß, als auch in der abgehenden Seitenästen und den umgebenden Gewebe auf. Schon nach 4 Stunden ist im sensibilisierten Tier eine entweder den ganzen Umfang der Arterie betreffende oder herdförmige sehr eindrucksvolle fibrinoide Quellung festzustellen. Dazu findet man massenhaft zerfallene und zerfallende Leukocyten. Später liegt eine großzellige Wucherung mit Umbau der Arterienwand vor.

Der weitere Verlauf der Entzündung ist wechselnd. Der Ausgang besteht oft, wie es bei jeder Thrombose möglich ist, in einer Obliteration der alten Gefäßlichtung. Die muskulären und elastischen Elemente der Wand werden durch Bindegewebe ersetzt bzw. verworfen.

2. Die durch spezifische Vorbehandlung erzielte Allergisierung ist die Vorbedingung für das Entstehen einer hyperergischen Arteriitis, diese bleibt beim Normaltier aus.

3. Eine für den Serumhyperergieversuch an der Arterie ausreichende Allergisierung ließ sich mit dem gleichartigen Fabrikserum nicht erreichen.

4. Zur Auslösung der hyperergischen Arteriitis bedarf es — selbst bei Verwendung des schon primär toxischen Pferdeserums — wesentlich größerer Antigenmengen, wenn das Antigen in die Gefäßlichtung gegeben wird, als bei direkter Einspritzung ins Gewebe (*Gerlach*).

---

#### Schrifttum.

*Doerr*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7. — *Gerlach*: Virchows Arch. **247** (1923). — Verh. dtsh. path. Ges. **126** (1923); **272** (1925). — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 467. — *Klinge, F.*: Erg. Path. **27** (1933). — Das Gewebsbild der allergischen Reaktion. (Erscheint demnächst.) Allergie und Infektion (vom pathologisch-anatomischen Standpunkt). (Erscheint demnächst.) — *Knepper, R.*: Virchows Arch. **296**, 364 (1935). — *Migounov*: Acta rheum. **23** (1934). — *Rössle*: Virchows Arch. **288** (1933).

---