

(Aus dem Pathologischen Institut der Charité, Berlin
[Direktor: Professor Dr. R. Rössle].)

Über Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebschädigung bei der Ratte.

Von

Tsai Tung Wu aus Schanghai.

Seitdem die fibrinoide Degeneration der kollagenen Fasern im Zusammenhang mit allergischen Entzündungen gefunden wurde, hat man ihr größere Beachtung geschenkt. Bei seinen Studien über das Arthusphänomen beobachtete *Gerlach* als erster eine eigentümliche Schwellung und Hyalinisierung der kollagenen Fasern. *Klinge* zeigte, daß im frühesten, exsudativen Stadium der Rheumatismus durch die Fibrinoidbildung gekennzeichnet wird. Er gebrauchte den Ausdruck Fibrinoid für solche Fasern, welche sich mit van Gieson gelb, mit Azan rot färben und bei Silberimprägnation einen dichten Faserfilz schwarz gefärbter Fibrillen aufweisen. *Klinges* Mitarbeiter *Schosnig* fand die gleiche Veränderung bei verschiedenen Gewebsschädigungen wie Streptokokkeninfektionen des Halses, Scharlach, Tuberkulose, Lues und Magengeschwür. Hinsichtlich der Bedeutung des Fibrinoids für die Erkennung allergischer Veränderungen äußerte sich *Rössle* in einem Vortrag über die „morphologischen Äquivalente der Allergie“ wie folgt: „Was endlich die fibrinoiden Verquellungen anbelangt, welche in den Versuchen über allergische Entzündungen sich regelmäßig ergeben und den Frühstadien des menschlichen Rheumatismus . . . gestaltlich entsprechen, so kommen sie gewiß auch sonst vor. Aber auch hier läge die Aufgabe vor, die gemeinschaftliche Entstehungsbedingung zu klären, erst auf Grund eines solchen Verstehens wäre es dann möglich, zu entscheiden, ob hier — wie der morphologische Vergleich vermuten läßt — eine gewöhnliche Gewebsreaktion in eigentümlich gesteigerter Form beim rheumatischen Prozeß vorliegt.“

Mit Hinsicht auf die Wichtigkeit einer richtigen Deutung der Fibrinoidbildung wurden bei der Ratte Versuche über unspezifische Gewebsschädigung in ihrer Wirkung auf kollagene Fasern auf Veranlassung von Herrn Prof. *Rössle* vorgenommen.

Eigene Untersuchungen.

1. *Methodisches.* Weiße Ratten der gleichen Zucht von etwa 100 g Körpergewicht dienten als Versuchstiere. 8 Tiere wurden durch intraperitoneale Einspritzung von Schweineserum sensibilisiert, 8 weitere

Tiere wurden nicht vorbehandelt. Vor jedem Versuch wurden die Haare am Rücken mit der Schere entfernt. Dann wurde unter aseptischen Bedingungen eine etwa 1 cm lange Incision in die Haut gemacht. Die Einschnitte reichten etwa bis zur Tiefe der Hautmuskulatur. Die Wunden wurden dann mit steriler Verbandsgaze versorgt. In verschiedenen Abständen nach der Operation (2, 6, 12 und 36 Stunden) wurden die Hautstücke mit den Schnittwunden herausgeschnitten, nachdem die Versuchstiere durch Chloroform getötet waren. Das formalinfixierte Material wurde in Paraffin eingebettet. Schnitte, welche quer zum Verlauf der Incision angelegt waren, wurden mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Azan und nach *Pap* gefärbt.

2. *Art der experimentellen Eingriffe.* a) Nicht sensibilisierte Tiere. Gerlach hatte Fibrinoid der Cutis durch die Applikation von Kochsalzlösung an den scarifizierten Wunden erhalten. Dieser Befund veranlaßte mich, die Wirkung einer Durchtränkung des angeschnittenen Gewebes mit Flüssigkeit beim normergischen Tier zu prüfen. Daher wurden 3 Incisionen an verschiedenen Stellen des Rückens gemacht; von ihnen wurde eine mit Kochsalz, die andere mit Schweineserum behandelt und die letzte blieb zur Kontrolle unbehandelt.

Um einen möglicherweise bestehenden Einfluß der Lokalisation der angeschnittenen Hautstelle auf den Versuchsausfall festzustellen, wurden Schnitte in der Längsrichtung des Körpers sowohl am Rücken wie an der Bauchhaut der Tiere angelegt. Es genügt hier zu erwähnen, daß die Gewebsreaktion an diesen beiden Orten die gleiche war.

b) Sensibilisierte Tiere. Von den 8 sensibilisierten Ratten waren 4 durch 9 Injektionen von 2,5—3,0 ccm Schweineserum in 4—5tägigen Intervallen vorbehandelt worden. Bei den anderen 4 Tieren bestand die Vorbehandlung in 5 Injektionen von 1,0—3,0 ccm des gleichen Serums in den gleichen Zeitabständen. Die Anschnitte der Haut wurden 4 Tage nach der letzten sensibilisierenden Einspritzung angelegt. Ebenso wie bei den nichtsensibilisierten Tieren waren 3 Schnitte gemacht worden, welche mit Kochsalz bzw. Pferdeserum eingerieben bzw. nicht weiter behandelt wurden. Die Veranlassung für den Gebrauch von Pferde-, an Stelle von Schweineserum war die Absicht, eine spezifisch-allergische Reaktion zu vermeiden.

3. *Histologische Befunde.* Sowohl bei den sensibilisierten wie bei den nicht vorbehandelten Tieren wurde fibrinoide Degeneration an den Rändern der angeschnittenen Cutis gefunden. Zwischen beiden Gruppen von Tieren bestand in dieser Hinsicht kein quantitativer oder qualitativer Unterschied. Die Sensibilisierung mittels eines artfremden Eiweißes ändert also die Reaktion auf ein Trauma, wie sie ein Schnitt darstellt, an sich nicht. Andererseits war auch zwischen den mit Kochsalz oder mit Serum oder gar nicht nachbehandelten Wunden kein Unterschied erkennbar.

Im einzelnen wurden in den verschiedenen Zeitabständen folgende Besonderheiten der Gewebsreaktionen gefunden: *2 Stunden nach der Incision*: Es besteht ein verschieden tiefer Defekt des Epithels und der Cutis. Am freien Wundrand sind die kollagenen Fasern stark angeschwollen, so daß sie muldenförmig den Boden und die Ränder des Hautdefektes ausfüllen, wobei an der tiefsten Stelle des Einschnitts der künstlich gesetzte Spalt durch die starke Schwellung wieder verschlossen wurde. Das ganze Gebiet der geschwollenen Fasern erscheint mit Hämatoxylin-Eosin rötlich, mit van Gieson gelb und mit Azan rot, in letzterem Falle jedoch unter Einlagerung feinerer blauer Faserstreifen. Bei Azanfärbung läßt sich nachweisen, daß die normale blau gefärbte kollagene Faser sich im fibrinoid entarteten Gebiet unter Farbumschlag ins Rote verbreitert. Ähnlich geht auch der Farbumschlag bei van Gieson-Färbung mit Anschwellung der anders gefärbten Fasern einher.

Nur ganz vereinzelte gelapptkernige Leukocyten treten an der Grenze der geschwollenen Fasern gegen das normale Gewebe auf. Diese Leukocyten sind durch den Druck der geschwollenen Fasern bizarr gestaltet, aber nicht zerfallen. Die Blutgefäße in der Nachbarschaft solcher Gebiete sind erweitert. Ödem ist nicht nachzuweisen. Bei Silberimprägnation läßt sich eine fibrilläre Zerfaserung der geschwollenen Teile der kollagenen Fasern nicht nachweisen.

6 Stunden nach der Incision. Im Gegensatz zum eben beschriebenen Bild fallen hier die viel zahlreicheren Leukocyten im Grenzgebiet der fibrinoiden Schwellung ins Auge. Auch hier sind die Leukocyten nicht zerfallen, obwohl sie Gestaltveränderungen zeigen. Auffällige Erweiterungen der Blutgefäße, kein Ödem. Die Faserfärbbarkeit mit van Gieson, Azan und nach Pap wie im vorhergehenden Befund.

12 Stunden nach der Incision. Der Befund unterscheidet sich vom vorhergehenden lediglich durch die noch stärkere Zunahme der leukocyitären Infiltration.

36 Stunden nach der Incision. Zu dieser Zeit weicht das histologische Bild stark von dem bisher beschriebenen ab. Der degenerierte Teil der kollagenen Fasern wird als ein zusammenhängendes Ganzes von den intakten Fasern abgetrennt, indem sich zwischen beide eine ein- oder mehrzellige Lage von Epithel von den Rändern her geschoben hat. An den Schnitträndern des Epithels, von welchen aus die Regeneration erfolgt, erscheinen die Epithelien größer und weisen mitotische Figuren auf. Innerhalb der abgestoßenen verquollenen Fasern liegen degenerierte und zerfallene Leukocyten. Ebenso sind die Kerne der Bindegewebszellen dieses Gebietes zerfallen.

Besprechung.

Wie aus der beschriebenen Versuchsanordnung hervorgeht, wurde davon Abstand genommen, die Versuche durch eine spezifisch-allergische

Schädigung der Schnittwunden zu ergänzen. Der Grund dafür liegt in den auffälligen Gewebsveränderungen, welche bereits die unspezifische Schädigung hervorzubringen vermag und deren Bedeutung im folgenden kurz besprochen werden soll.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnittwunden ergab bereits 2 Stunden nach Anlegen der Incision Schwellung und Farbumschlag der kollagenen Fasern. Nach 6 Stunden kam es zur Infiltration mit Leukozyten, welche nach 12 Stunden noch zugenommen hatte. Nach 36 Stunden ist die Wunde schon wieder neu, wenn auch noch unvollkommen, epithelialisiert und die degenerierten Teile der kollagenen Fasern werden im ganzen abgestoßen.

Es erhebt sich die Frage, ob die hier beobachteten Veränderungen überhaupt als fibrinoide Entartung angesehen werden dürfen, da die Silberimprägnation eine Aufsplitterung der Fasern in Fibrillen nicht ergeben hat. Man kann jedoch diese Abweichung von den sonstigen Befunden beim Fibrinoid durch den Mangel jeglichen lokalen Ödems erklären. Nach *Klinge* findet sich „im Stadium des Frühinfiltrates ... eine ödematöse Aufquellung des umgebenden Bindegewebes derart, daß inmitten des ödematösen Bezirkes der fibrinoide Herd liegt“. Man kann annehmen, daß die Silberimprägnation der Fibrillen des Fibrinoids in solchen Fällen auf einer ödematösen Lockerung des Zusammenhanges der Fibrillen beruht. Andererseits konnte gezeigt werden, daß die veränderten kollagenen Faserteile der Schnittwunden vollkommen kontinuierlich in die nicht verquollenen, also normalen Fasern übergehen. Daher ist es ausgeschlossen, daß das beschriebene homogene Gebiet am Grund der Schnittwunden etwa aus Fibrin bestehen kann, sondern diese Veränderung ist als echte fibrinoide Faserentartung anzusprechen.

Zur richtigen Bewertung der hier beobachteten fibrinoiden Veränderung mag es von Interesse sein, noch einen nebenher erhobenen Befund nachzutragen. Wie erwähnt, wurden die Hautstücke am getöteten Tier mit der Schere entnommen. Nun fand sich überraschenderweise auch an den postmortal mit der Schere gesetzten Schnittflächen durch das kollagene Gewebe ein Farbumschlag im Sinne fibrinoider Umwandlung in einem kleinen Randgebiet der Fasern, wobei es sich mit Azan rot und van Gieson gelb färbte. Allerdings fehlte hier die Anschwellung der Fasern.

Aus der Gesamtheit der erhobenen Befunde geht hervor, daß fibrinoide Quellung auch ohne die Mitwirkung einer spezifischen allergischen Entzündung entstehen kann. Es scheint, daß die mechanische Faserschädigung, wie sie besonders auch in der letzterwähnten Beobachtung zum Ausdruck kommt, die Grundlage für eine Veränderung der Fasern, vielleicht unter Mitwirkung von Gewebssaft, abgibt und damit das Zustandekommen der ganz unspezifischen Degeneration verursacht.

Zusammenfassung.

1. Das Verhalten des Gewebes in einer frischen Wunde ist unabhängig davon, ob das verletzte Tier vorher durch artfremdes Serum sensibilisiert wurde oder nicht.

2. Die histologische Untersuchung von Schnittwunden der Rattenhaut hat ergeben, daß im besonderen zum Auftreten von Fibrinoid in der Cutis eine einfache mechanische Gewebsschädigung genügt, ohne daß spezifische Sensibilisierung erforderlich ist. Zur richtigen Bewertung fibrinoider Faserentartung sind also neben entzündlichen auch einfach traumatische Einflüsse als ursächliche Faktoren in Betracht zu ziehen.

3. Die Beobachtungen, daß noch supravital am Bindegewebe gesetzte Verletzungen imstande sind, den für „fibrinoide Entartung“ als eigentümlich angesehenen Farbumschlag der Fasern zu bewirken, mahnt neben anderen Gründen zur Vorsicht in der Deutung und Bewertung dieser Veränderung.

Schrifttum.

Gerlach, W.: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Klinge, F.*: Erg. Path. **27** (1933). — *Rössle, R.*: Acta Rheumatologica, Bd. 8, Nr 29. 1936. — *Schosnig, F.*: Virchows Arch. **286**, 291 (1932).
