

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über die entzündliche Reaktion nach Gewebschädigung durch Kälte bei sensibilisierten und nicht vorbehandelten Kaninchen.

Beitrag zur Lehre von der Pathergie.

Von

Dr. Franz Billmann,
Assistent am Institut.

Mit 9 Abbildungen im Text.

Der ursprüngliche Begriff der Allergie im engeren Sinne als der immunobiologischen Reaktion auf ein spezifisch wirkendes Gift (Antigen) wurde von *Rössle* im Rahmen der Pathergie weiter gefaßt; er trennte in Parallele zu den Tierversuchen vor allem von *Knepper* und *Vaubel* die unspezifische Pathergie von der spezifischen ab, wobei die letztere die eigentliche Allergie umfaßt und sich als Über- oder Unterempfindlichkeit darstellt, die als Anaphylaxie oder Immunität bezeichnet werden. Seitdem *Arthus* an mit Serum vorbehandelten Kaninchen mit dem gleichen Serum eine schwere Entzündung der Haut hervorgerufen hat, ist der Begriff dieser lokalen Anaphylaxie in mannigfachen Tierversuchen besonders durch *Gerlach* fest umrissen worden. *Rössle* hat für diese Reaktionsform die Bezeichnung hyperergische Entzündung geprägt, die durch ihre rasche Entwicklung, das ungewöhnlich starke Exsudat, die sehr früh auftretende Mobilisation von Zellen unter dem Bild einer starken Leukocytose und die früh einsetzende Nekrose gekennzeichnet ist. Von *Klinge* wurde dieser experimentellen hyperergischen Entzündung eine morphologische Einheit zuerkannt und auf eine weitgehende Ähnlichkeit derselben mit den geweblichen Erscheinungsformen des fieberhaften Gelenkrheumatismus hingewiesen; seitdem ist der Kreis der als allergisch aufgefaßten Krankheiten stetig erweitert worden. Das Wesen der hyperergischen Entzündung wird mit *Doerr* allgemein in einer Antigen-Antikörperreaktion gesehen, die sich bei der lokalen Anaphylaxie des sensibilisierten Tiers am Ort des eingebrachten Antigens abspielt und sich auch im passiven Anaphylaxieversuch auslösen läßt. Die experimentellen Befunde über die unspezifische Pathergie als die veränderte Reaktion auf einen fremden Reiz (Heteroallergie) werden in ihrem Ergebnis verschieden gedeutet. *Yasukawa* fand bei Kälteanwendung durch Chloräthylspray auf die freigelegte Oberschenkelmuskulatur von normalen und sensibilisierten Kaninchen und Affen ohne Serumerfolgsinjektion,

daß bei den sensibilisierten Tieren die oberflächlich nekrotische Schicht tiefer reicht als bei den unbehandelten Kontrollen und daß die auftretende Entzündung bei den präparierten Tieren die Gefäße stärker befällt. Er setzt seine Befunde in Vergleich zu den Ergebnissen von *Rosen* und *Z. v. Manteuffel* über den Abkühlungsreumatismus. *Knepper* setzte den rasierten Oberschenkel subcutan sensibilisierter Kaninchen kurz vor der intravenösen Erfolgsinjektion für $\frac{1}{2}$ Stunde lang dem Strom flüssiger Kohlensäure aus und fand bei den sensibilisierten Tieren eine schwere Entzündung mit den Zeichen der hyperergischen Reaktion, während die unbehandelten Kontrolltiere nur geringgradige entzündliche Veränderungen zeigten. Er schloß daraus ebenso wie aus der Wirkung der Gewebsschädigung durch Hitze, funktionelle Belastung, Organbrei und andere Behandlung, daß die spezifisch-allergische Entzündung durch den vorangegangenen Eingriff lokalisierbar ist und daß sie nicht durch eine Summation der Reize oder eine sog. Parallergie bedingt wird, sondern der Ausdruck einer lokalen anaphylaktischen Reaktion ist. *Vaubel* erzielte beim sensibilisierten Kaninchen durch häufig wiederholte Kälteanwendung an den Gelenken und anschließende Injektion von Pferdeserum an einer anderen Körperstelle bei geringer Intensität der Behandlung mit Kälte und Pferdeserum eine deutliche Gewebsschädigung und bei Steigerung der Intensität eine ausgesprochen schwere Arthritis mit ausgedehnter Nekrose des periarticulären Gewebes; nicht sensibilisierte Tiere reagierten auf eine gleichartige Gelenkbehandlung gar nicht. Er setzte dieses Ergebnis dem Erfolg der Xyloleinreibung am Kaninchenohr im *Auerschen* Versuch gleich.

Im folgenden soll über Untersuchungen an einer Reihe von Kaninchen berichtet werden, die auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. *Rösle* ausgeführt wurden und die Prüfung der Kältewirkung auf Haut und Muskel des vor- und unbehandelten Tieres zum Ziele hatten.

In einer 1. Reihe wurden 5 Kaninchen durch 5mal wiederholte intraperitoneale Injektionen von 4 ccm Schweineserum in 3—4 Tagen Abstand vorbehandelt. Zu den Injektionen wurde Serum verwandt, das durch Absetzen des Kuchens des frisch aufgefangenen Blutes gewonnen wurde, durch Filtrieren durch ein Seitzfilter keimfrei gemacht wurde und sich in mit Paraffinkorken verschlossenen, kühl aufbewahrten Reagensgläsern monatelang steril halten ließ. 1 Tier verlor nach der 3. Injektion stark an Gewicht und starb nach der 4. Injektion an einer eitrigen Tracheobronchitis. Die übrigen 4 Kaninchen wurden gleichzeitig mit einem unbehandelten Tier nach einem Intervall von 8 Tagen an der rasierten Außenfläche des rechten Oberschenkels und zum Teil am rechten Ohr der Kältewirkung des Kohlensäurestroms in einem Abstand von 10 cm und mit gleicher DüsenEinstellung für die Dauer von 15 Min. ausgesetzt. Eine manometrische Bestimmung des Kohlensäurestroms wurde wegen der kostspieligen Apparatur nicht vorgenommen und aus dem gleichen

Grunde wurde auf eine Messung der Gewebeskälte (mit dem *Zondeck-Thermoneter*) verzichtet. Kurz vor der Kälteanwendung bekamen die vorbehandelten Kaninchen eine intraperitoneale Erfolgsinjektion von 5 ccm Schweineserum. 2 Tiere und das Kontrolltier wurden nach 4 Tagen, die beiden anderen nach 14 Tagen durch Nackenschlag getötet. In einer dann folgenden 2. Versuchsreihe wurde die Abkühlungsdauer verringert, da zu befürchten stand, daß durch den zu starken Kältereiz die Unterschiede in der Entzündung verwischt würden; und gleichzeitig wurde die Untersuchung der vereisten Stellen in kürzeren Zeitabständen nach der Behandlung durchgeführt.

Um einen kurzen Überblick über die nach der Kälteanwendung auftretenden Veränderungen zu geben, sei ein Protokollauszug als Muster angeführt.

K. 26. Dunkelgrauer Bock. Gewicht 3000 g. Die ersten vier intraperitonealen Injektionen werden ohne sichtbare Reaktion vertragen. Nach der 5. Injektion sitzt das Tier für einige Minuten mit stark eingezogenen Flanken und flacher beschleunigter Atmung auffallend ruhig im Käfig; die Ohren sind deutlich rot und heiß. 8 Tage nach der 5. Injektion erfolgt i. p. E. I. von 5 ccm, wieder Einziehen der Flanken und Schwäche der Hinterbeine. Um eine lokale Begrenzung der anschließenden Vereisung zu erzielen, wird die Kohlensäure durch ein 2,5 : 1,5 cm großes Asbestfenster auf die Haut gegeben. Die Haut wird sofort blaß und bedeckt sich nach kurzem mit feinem Schnee. Nach 1 Min. ist das weiße Hautquadrat fest gefroren; im Verlauf der 15 Min. wird dieser Gefrierzustand beibehalten, obwohl der Kohlensäurestrom durch Vereisung der Düsenöffnung mehrfach unterbrochen wird. Nach Absetzen der Kälte taut die Haut in 2—3 Min. wieder auf, es tritt bald danach eine unschriebene Hyperämie ein, und nach 1 Stunde ist die behandelte Stelle durch ein weiches Polster markiert. Nach einer weiteren Stunde hat die Schwellung zugenommen und auch die Grenzen der Vereisung überschritten. Über die stark gerötete Hautoberfläche erheben sich kleine seröse Blasen, die vom Tier aufgeleckt werden. In der geröteten Haut sieht man feine streifenförmige Blutung. Nach 3 Tagen ist die Spannung nicht mehr so prall, an den Rändern beginnt sich das Ödem zu falten, und der Grund der aufgeplatzten Blase ist fein verschorft.

Am 4. Tag nach der Behandlung wird das Tier durch Nackenschlag getötet. Es findet sich eine flächenhafte Schwellung der Haut des rechten Oberschenkels mit einem pfennigstückgroßen Schorf im Zentrum und einer sulzigen, leicht blutigen Durchtränkung des Unterhautzellgewebes. Die Muskulatur ist bis in $\frac{1}{2}$ cm Tiefe von kleinen Blutungen durchsetzt und an der ganzen Oberfläche matt und trüb. Am rechten Ohr verhält sich die behandelte Stelle bei den verschiedenen zeitlichen Kontrollen dem Oberschenkel gleichsinnig. Bei der Sektion ist das Gewebe auf der gefäßführenden Seite des Knorpels durch ein unterblutetes Ödem verdickt. Der Befund an den übrigen Organen: Mittelkräftiges Tier. Keine Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Cystizerken am vorderen Leberrand und im Netzbeutel. Gleichmäßiger Luftgehalt der Lungen, zarte Innenhaut des Herzens. Zur histologischen Untersuchung eingelegt: Haut und Muskel des Oberschenkels, rechtes Ohr. Fixierung in Formalin und Paraffineinbettung. Färbung der Schnitte mit H.E., im Bedarfsfall mit *v. Gieson*, *Massons* Trichromfärbung und *Heidenhains* Azanfärbung. Im makroskopischen Verhalten unterscheiden sich die vorbehandelten Tiere nur durch ein etwas stärkeres Ödem von dem Kontrolltier. Bei der *Schnittuntersuchung* ist die Epidermis und eine breite Zone der Cutis vollkommen abgestorben. Die Nekrose setzt ziemlich scharf mit einem breiten Wall größtenteils

zerfallener Leukocyten ab, der etwas oberhalb der aus entarteten Fasern bestehenden Hautmuskellage liegt und allmählich in eine ödematöse Schicht übergeht, die aus netzigem Fibrin, vielfach aufgesplitterten und wirr angeordneten kollagenen Fasern und einer mäßig dichten Leukocytenansammlung besteht. Die kollagenen Fasern zeigen besonders in der Umgebung größerer Fibrinniederschläge bei der Azanfärbung einen Umschlag in Rot. Die leukocytaire Entzündung ist an den Gefäßen besonders dicht, und zahlreiche Gefäße zeigen neben der starken Emigration bei H.E.-Färbung eine Homogenisierung der inneren Medialagen, die mit Azocarmin leuchtend rot gefärbt sind. Auf zahlreichen Nervenquerschnitten sieht man Blutungen zwischen den Fasern. In der oberflächlichen Schicht der in einem breiten Bande schollig zerstörten Muskulatur liegen reichlich pseudoeosinophile Zellen; zwischen den toten Muskelfasern, die auf weite Strecken bereits resorbiert sind, liegen dichte Ansammlungen histiocytärer Elemente, die vielfach plasmatische, sich miteinander verflechtende Fortsätze bilden und mit kleinen Blutungen und einzelnen Rundzellen und Gelapptkernigen durchsetzt sind. Um die nekrotischen Muskelfasern liegen die Leukocyten vielfach dichter angeordnet und zeigen starke Neigung zum Zerfall. Demgegenüber zeigt das nicht sensibilisierte Kontrolltier unter der Hautnekrose keinen demarkierenden Leukocytenwall; in der ödematösen Unterhaut liegen streifenförmige Blutaustritte, die Leukocytenauswanderung an den Gefäßen ist nicht so lebhaft wie bei den präparierten Tieren, einzelne Arteriolen zeigen aber die gleiche Homogenisierung der Wand, und auch Teile der kollagenen Fasern färben sich mit Azan rot. Zwischen den zerstörten Muskelfasern liegen ebenso dicht angeordnet lympho-histiocytäre Zellen und nur hier und da ein Leukocyt. Am Ohr des behandelten Kaninchens liegt um die Art. aur. eine größere Blutung, um welche ringsum ein Hof von Plasmaaustritten und feinen Fibrinnetzen liegt. Teilweise sind in diesem Bereich die kollagenen Fasern fibrinoid entartet. In der Umgebung der Blutung sind die Gefäße prall mit Blut und zum Teil mit hyalinen Thromben gefüllt. Die Art. aur. und kleine benachbarte Arteriolen haben eine sehr enge Lichtung, die Endothelzellen sind palisadenartig aufgestellt, besonders die subendothelialen Muskelfasern erscheinen geschwollen, eine Leukocytendurchwanderung findet nicht statt. Die Blutung selbst ist fast frei von Gelapptkernigen, erst in der weiteren Umgebung liegen diese zum Teil haufenförmig angeordnet. Die Epidermis ist über der Anschwellung etwas verdünnt, die Kerne sind in den basalen Lagen wohl erhalten, der Knorpel ist nicht geschädigt. Im Kontrollversuch ist die Blutung viel geringer; die Art. aur. zeigt eine begrenzte und im Ausmaß geringere Quellung der Muskelfasern. Die Leukocytenzellulation steht gegenüber dem Serumtier deutlich nach, die Durchtränkung des Gewebes mit Plasma und die fibrinoide Umwandlung von kollagenen Fasern ist in ungefähr gleichem Ausmaß zu sehen.

Am Oberschenkel der nach 14 Tagen getöteten Tiere hat sich in der Mitte der Anschwellung eine je etwa markstückgroße Nekrose entwickelt, die am 11. bzw. 12. Tag aufgebrochen ist. Bei der Sektion reicht die körnige weißlich-gelbe Nekrose nicht ganz bis an die Muskulatur; an den Rändern ist die Haut verdichtet und derb grauweiß. Die oberste Muskellage haftet der Unterhaut fest an und ist fibrös umgewandelt. Unter dem Mikroskop sieht man eine derbe Hautnarbe mit einem nekrotischen, oberflächlich von Bakterienrasen durchsetzten Schorf, dessen Grund von einem dichten Leukocytenwall gebildet wird, die von hier auch zuweilen in die Hautschwiele vordringen. Die Narbe ist reich an jungen Capillaren, vereinzelt liegen um kleine Gefäße schmale lympho-leukocytaire Zellmäntel. Der Übergang in die Muskulatur vollzieht sich ohne scharfe Grenze, lockere Bindegewebszüge durchwirken die oberflächlichen Muskelfasern. In tieferen Lagen sind nur wenige perivaskuläre und lympho-histiocytär durchsetzte Narbenherde anzutreffen. Im Kontrollversuch ist die Narbe derber und nicht so capillarreich. Die interstitielle Verschmelzung der Muskulatur ist regelmäßiger und eher etwas stärker ausgebildet.

Fassen wir somit den Befund zusammen, so ergibt sich, daß die Kälte-
wirkung eines längere Zeit andauernden Kohlensäurestroms eine sehr
energische Gewebsschädigung bedingt. *Rischpler* hat die Gewebsschädi-
gung durch tiefe Kältegrade in verschiedenen zeitlichen Abständen
untersucht und eine direkte Einwirkung der Kälte auf Zellen und Gewebe
festgestellt. Die entzündliche Reaktion setzt nach seiner Beobachtung
nach $\frac{3}{4}$ Stunden, die Exsudation bereits nach 20 Min. ein. *Kleinschmidt*
fand nach einmaliger Anwendung von Kohlensäureschnee am Oberschenkel
des Kaninchens, daß nach einem längeren Intervall (29 Tage) der Knochen
eine Nekrose zeigt, während sich Muskulatur, Bindegewebe und vor allem
Knorpel weit widerstandsfähiger der Kälte gegenüber verhielten. Den
Einfluß der Kälte auf den Knochen haben wir nicht verfolgt; daß sich der
Ohrknorpel des Kaninchens der Kälte gegenüber verhältnismäßig un-
empfindlich verhält, zeigen auch unsere späteren Befunde an. Muskulatur
und Bindegewebe werden dagegen schon nach kurzdauernder Kälteeinwir-
kung geschädigt, was durch den Verlust der Streifung, die Zerklüftung
und den scholligen Zerfall sowie das Kernloswerden der Bindegewebsfasern
zum Ausdruck kommt. Die Wirkung der Kälte auf die Gefäße ist be-
sonders sinnfällig und äußert sich in einer starken Kontraktion, einer
Überhöhung des Endothels und schließlich einem Absterben der Muskel-
zellen. *Ratschow* sah am Kaninchenmesenterium nach Einwirkung von
Chloräthylsray eine unlösliche Stase eintreten; Temperaturen von etwa
0° erzeugten dagegen überraschenderweise keine Stase; *erst am sensi-*
bilisierten Tier war durch diesen unschwelligen Reiz eine Stase zu erhalten.
Die gesamte Gewebsschädigung setzt sich vermutlich sowohl aus dem
unmittelbaren Einfluß auf die Zellen als auch aus der mittelbaren Stö-
rung des Kreislaufs zusammen. Die Wirkung der Vereisung besteht bei
uns schon im Kontrollversuch in einer schweren Schädigung von Haut
und Muskulatur; und auch die Gefäße und das Bindegewebe sind durch
die energische Wirkung geschädigt. Die Reaktion auf diesen Reiz zeigt
nach 4 Tagen das Bild einer sehr weitgehend reparativen Entzündung.
Demgegenüber ist die Abwehr bei den präparierten Tieren im ganzen mit
einem stärkeren Zellaufgebot verbunden, an dem neben den Histioeyten
noch reichlich Leukocyten beteiligt sind; am Rand der Hautnekrose ist
ein deutlicher Demarkationswall aufgeworfen, und im Mittelpunkt der
Entzündung stehen die schwer geschädigten Gefäße. Wir haben also ein
Bild vor uns, das auch *Knepper* bei seinen anaphylaktischen Kaninchen
beschreibt. In Anbetracht der von vornherein schweren Gewebsschädi-
gung durch die Kälte erscheint es uns aber nicht berechtigt, diese Entzün-
dung allein als eine Folge der lokalen Antigen-Antikörperreaktion zu
betrachten; das Mehr in dem Ausmaß der Entzündung beim sensibili-
sierten Tier ist wohl am ehesten durch eine Summation der Reize bedingt.
Diese Annahme wird auch durch die Beobachtungen von *Ratschow* nahe-
gelegt.

Um über die zeitliche Entwicklung der Kälteentzündung ein klareres Bild zu gewinnen, wurden in einer *zweiten Versuchsreihe* 5 Kaninchen wieder durch Schweineserum vorbehandelt, und zwar bei den ersten 4 Injektionen getrennt 3 Tiere durch je 2 ccm subcutane und 2 Tiere durch je 2 ccm intravenöse Injektionen; durch intraperitoneale Injektionen von 3—4 ccm Serum in ebenfalls 3—4 Tagen Abstand wurde die Sensibilisierung weitergeführt; 4 Tiere erhielten im ganzen 4 intraperitoneale präparierende Injektionen und ein Tier 8. 8 Tage nach der letzten Einspritzung bekamen alle Tiere im Anschluß an die Kälte- einwirkung eine Erfolgsinjektion von 8 ccm Schweineserum intraperitoneal. Als Kälteschädigung wurde wieder der Kohlensäurestrom benutzt, und zwar wurden die Vorder- und Hinterbeine und die Ohren bei jedem Tier in wechselnder Dauer von 30 Sek. bis zu 2 Min. der Vereisung ausgesetzt; in einem Vorversuch war die gerade deutlich sichtbare Gewebsschädigung an Haut und Muskulatur bei einer Wirkungs- dauer von 60 Sek. gefunden worden. Nach 6, 20, 44 und 68 Stunden sowie nach 15 Tagen wurde je 1 Tier zusammen mit dem gleichzeitig abgekühlten Kontrolltier durch Nackenschlag getötet. Im makroskopischen Verhalten wichen die Befunde von dem ausführlicher mitgeteilten Protokoll 26 nur durch die geringere Intensität des Ödems und der Entzündung ab; Frostblasen traten nicht auf, es bildete sich an der Stelle der 2 Min. lang dauernden Vereisung vom 12. Tag an über der zentralen Nekrose eine kleine Borke, die nach 15 Tagen bei beiden Tieren der Unterlage locker auflag. Im *histologischen* Bild dagegen bot sich ein überraschendes Ergebnis. Nach 6 Stunden spielt sich beim Kontrolltier im Bereich der geschädigten Haut und Muskulatur eine akute leukocytaire Entzündung ab, während die schollig zerfallende und zerklüftete Muskulatur beim sensibilisierten Tier so gut wie vollständig zellfrei ist und in der ödematösen Cutis nur spärliche, höchstens perivascular etwas dichtere Leukocytenhaufen anzutreffen sind (s. Abb. 1 und 2). Art und Ausdehnung der Gewebsschädigung ist bei beiden Tieren fast gleichsinnig, bei den präparierten Tieren ist die Epidermis stärker verdünnt und besteht nur noch aus einer einzigen Zellreihe mit stark geschrumpften Kernen, die Capillaren der Cutis sind in gleicher Weise stark erweitert und prall mit Erythrocyten, zum Teil mit hyalinen Thromben gefüllt; zwischen den plump verbreiterten Bindegewebsfasern liegen bei beiden Tieren feinnetzige, bei Azanfärbung violett gefärbte Massen; einzelne kollagene Bündel sind fibrinoid umgewandelt, wobei manchmal ein Übergang blauer kollagener Fasern in eine violett-rötliche, etwas körnige Struktur und dann in ein homogenes, fibrinoides Aussehen zu beobachten ist. Der Untergang der Muskulatur ist vorwiegend von der Art des scholligen Zerfalls, allein bei den sensibilisierten Tieren liegt über den zerklüfteten Fasern eine Schicht wachsartig degenerierter Muskelelemente, die sich auch bei der Azanfärbung durch ihr gleichmäßiges Braunrot von

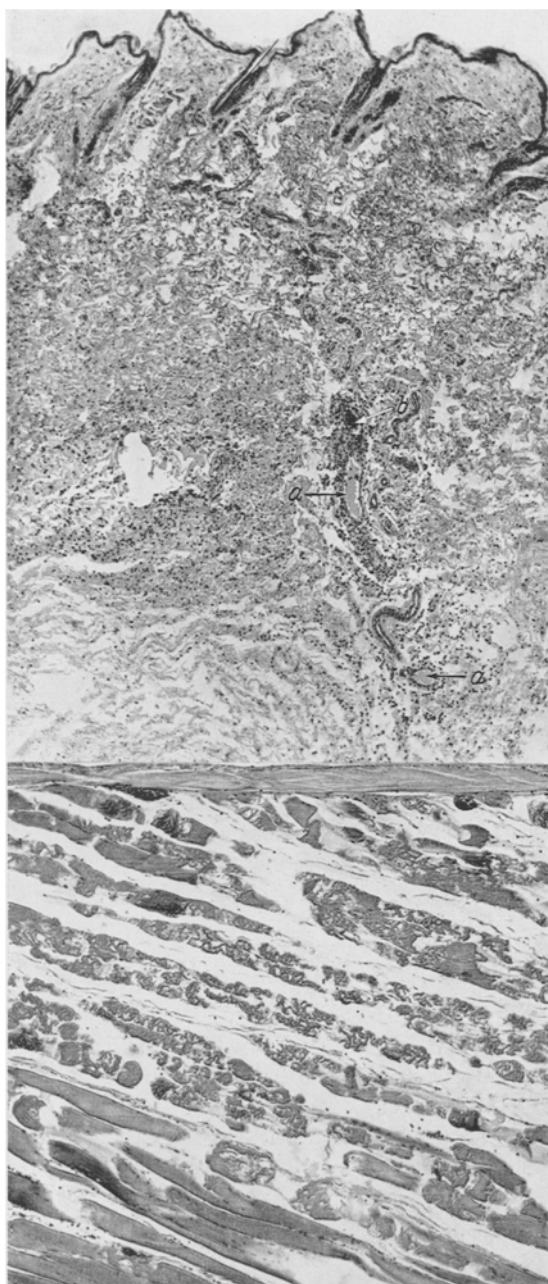


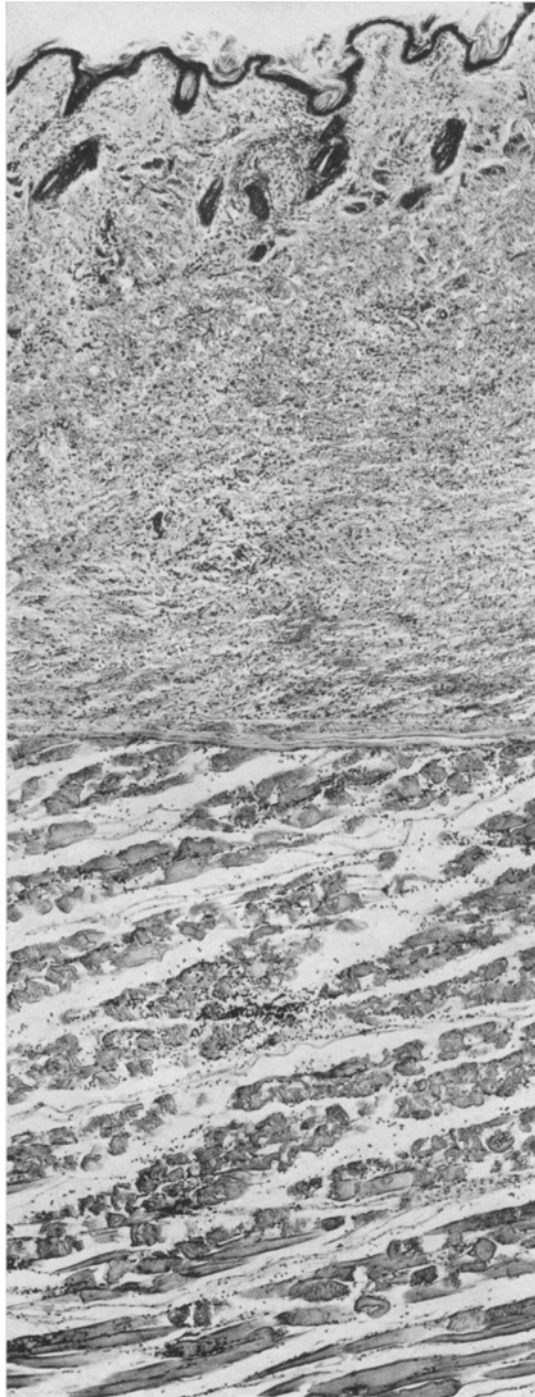
Abb. 1.

den anderen, scheckig violettblauen toten Fasern abheben. An den Ohren steht das Bild der Entzündung ganz mit dem von Haut und Muskeln im Einklang. Auffallend ist allein, daß die Gewebsschädigung bei den präparierten Tieren einen schwereren Eindruck macht, nach 60 Sek. ist die Art. aur. vollständig nekrotisch, während an den Ohren des Kontrolltieres noch einzelne Muskelkerne erhalten sind und gleichzeitig von der Intima aus eine lebhafte Leukocytenauswanderung erfolgt. Auch die Blutung ist bei dem anaphylaktischen Tier stärker als im Kontrollversuch. Nach 20 Stunden zeigt das unbehandelte Tier eine mächtige Leukocytenausschwemmung

Abb. 1. 6 Stunden nach Kälteanwendung und intraperitonealer Erfolgsinjektion. Ödem der Cutis und Nekrose der Bindegewebsfasern. Scholliger Zerfall der Muskulatur. Hyaline Thromben (a) und teilweise Leukocytenauswanderung in den Gefäßen (b), fehlende leukocytaire Entzündung in der Muskulatur. Die Bilder wurden der Übersichtlichkeit halber zusammengerückt und geben den Übergang der Cutis in die Muskulatur nicht vollständig wieder. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergrößerung der Haut 47mal, der Muskulatur 60mal.

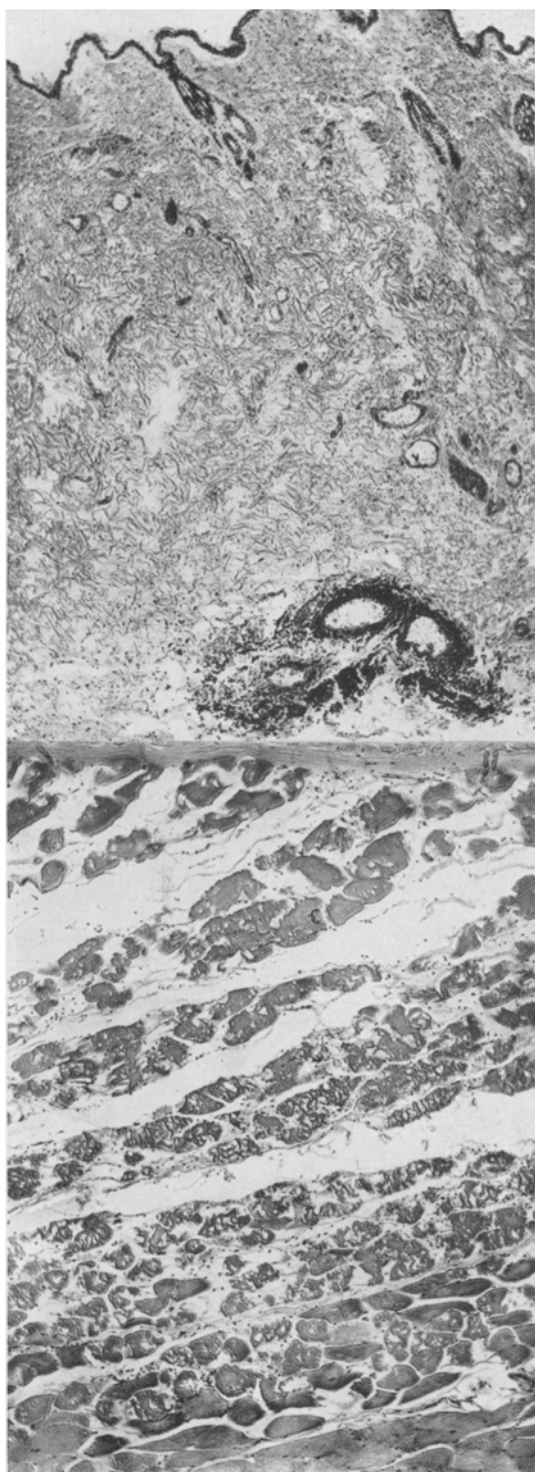
in der ödematösen Cutis und eine etwas geringere eitrige Myositis. Die Muskelfasern sind vorwiegend wachsartig degeneriert und bieten nur selten das Bild des scholligen Zerfalls. In der Cutis findet sich reichlich netziges Fibrin und dichte Leukocytenansammlung in den erweiterten Capillaren. Am anaphylaktischen Tier dagegen ist die Haut bis auf wenige Stellen beinahe vollständig kernlos. Allein an den Gefäßen ist eine lebhaftere Reaktion zu sehen; die Wandungen sind zum Teil fibrinoid entartet und werden von dichten Zellschwärmen durchsetzt. Die schollig zerfallene und teilweise fibrillär zerklüftete Muskulatur bietet ein sehr ödes Bild; nur hier und da sind gelapptkernige anzutreffen, und diese sind beschränkt auf die Nachbarschaft kleiner Capillaren (s. Abb. 3 u. 4). Die besonders intensive

Abb. 2. Starke leukocytaire Entzündung der Haut und Muskulatur am nicht vorbehandelten Kontrolltier 6 Stunden nach der Kälteanwendung. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 50mal. In der gleichen Weise zusammengesetzt wie Abb. 1.



Virchows Archiv. Bd. 300.

Abb. 2.



Reaktion an den Gefäßen des anaphylaktischen Tiers zeigt sich am Ohr, das für 60 Sek. dem Kohlensäurestrom ausgesetzt war. Wenige Stunden nach der Ver-
eisung zeigte das stärker als sonst ausgesprochene Ödem schon eine deutliche schwere Blutung. Mikroskopisch findet sich ein mächtiger hämorrhagischer Hof um die nekrotische und dicht von Leukocyten durchwanderte Art. aur. (s. Abb. 5); in seinem Bereich liegen zum Teil völlig kernlose Gefäße und die auseinandergedrängten und mit nur wenigen pyknotischen Kernen besetzten Nervenfasern. Am Rand der Blutung sind feine Fibrinnetze ausgefallen, zwischen denen die verbreiterten kollagenen Fasern sehr weitgehend fibrinoid entartet sind; bei der Imprägnation nach *Foot* lassen sich all diese Fasern versilbern (siehe Abb. 6). In der weiter

Abb. 3. 20 Stunden nach der Kälteanwendung und intra-peritonealer Erfolgsinjektion. Dichte Leukocytenmäntel um die nekrotischen Gefäße, fast fehlende zellige Reaktion in der Cutis und der Muskulatur. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 50mal. In der gleichen Weise zusammengesetzt wie in Abb. 1.

peripher gelegenen Zone liegen locker verstreute Leukocyten, die nur um die Gefäße dichtere Mäntel bilden. Eine ähnliche Reaktion wurde an keinem der Kontrolltiere, auch nicht nach stärkerer Vereisung gefunden. Das Bild erinnert am ehesten an die Blutungsreaktion beim *Shwartzmann*-Phänomen. Die Arthusreaktion zeigte bei diesem Tier ebenfalls ein so

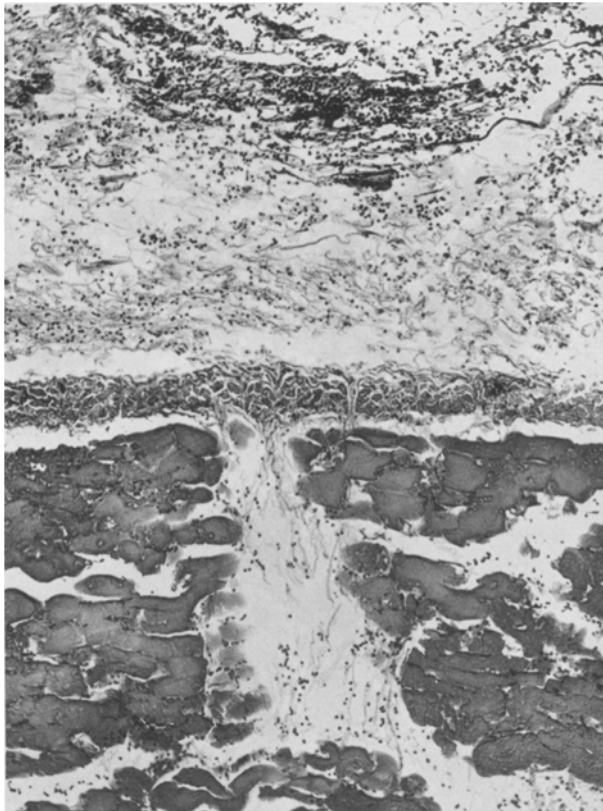


Abb. 4. Ödem und starke Leukocytendurchsetzung der Haut und Muskulatur beim nicht-vorbehandelten Kaninchen nach 20 Stunden. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 50mal.

stark hämorrhagisches Zentrum, wie es bei den anderen anaphylaktischen Tieren nicht zur Beobachtung kam. Es ist demnach nicht auszuschließen, daß hier die Blutung eine direkte Folge der Antigen-Antikörperreaktion ist.

Nach 44 Stunden ist das Zellaufgebot beim Kontrolltier immer noch größer als bei dem sensibilisierten Tier. In der Muskulatur ist an der Grenze zu den lebenden Fasern recht lebhafte Abbautätigkeit zu sehen, an der besonders beim Vergleichstier sehr weitgehend schon Histiocyten beteiligt sind. Die Veränderung an den Gefäßen ist auch hier bei dem

präparierten Tier besonders hervorleuchtend. An kleineren Arteriolen der Haut ist die Wandung zum Teil vollständig homogenisiert und fibrinoid umgewandelt (s. Abb. 7). Ganz das gleiche Gewebsbild findet sich auch an den Ohren.

Nach 68 Stunden sind die vorgefundenen Veränderungen den 4 Tage

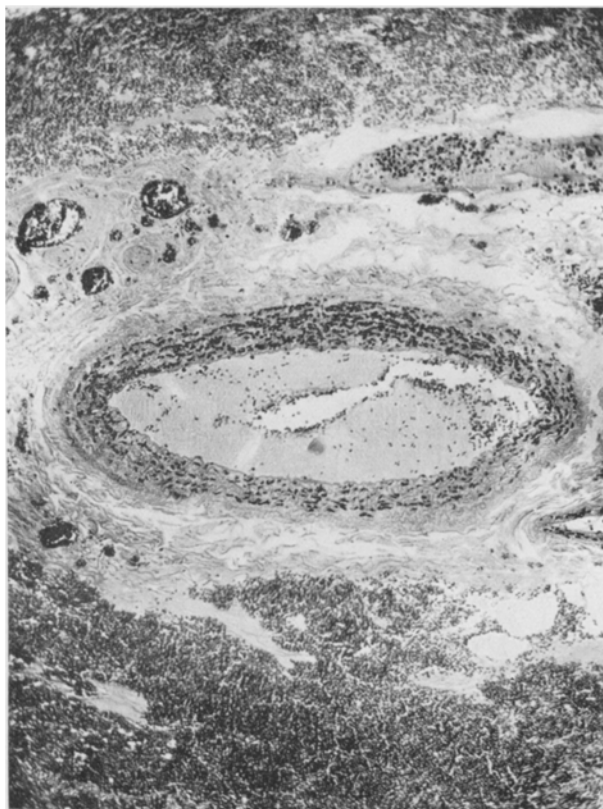


Abb. 5. Schwere Arteriitis und dichte hämorrhagische Reaktion am Ohr, 20 Stunden nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 93mal.

alten Befunden der ersten Versuchsreihe angeglichen mit dem Unterschied der geringeren Intensität der Gewebsschädigung. In der Tiefe der Muskulatur findet sich hier allerdings auch beim nichtvorbehandelten Kontrolltier eine gewisse Demarkation aus leuko-histiocytären Zellen.

Nach 15 Tagen zeigt das unbehandelte Tier (gleichzeitig Kontrollversuch für die beiden letzten Kaninchen der ersten Versuchsreihe), wie erwähnt, eine derbe Hautnarbe mit festem Schorf und eine verschwielende Myositis; hier ist die Reparation am gleich stark abgekühlten sensibilisierten Tier in ganz ähnlicher Weise vor sich gegangen. Man sieht

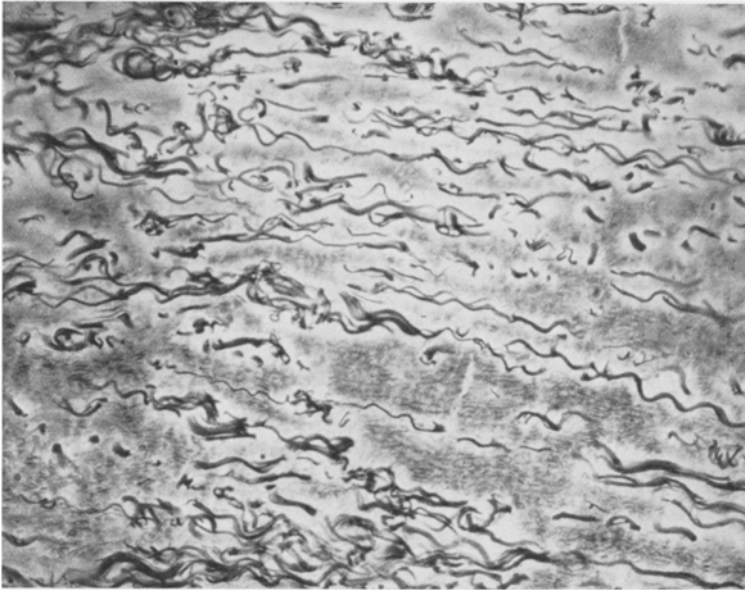


Abb. 6. Auftreten silberimprägnierbarer Fibrillen im vorher leimgebenden Bindegewebe am Rand der in Abb. 5 dargestellten Blutungszone. Versilberung nach *Foot*. Vergr. 200mal.

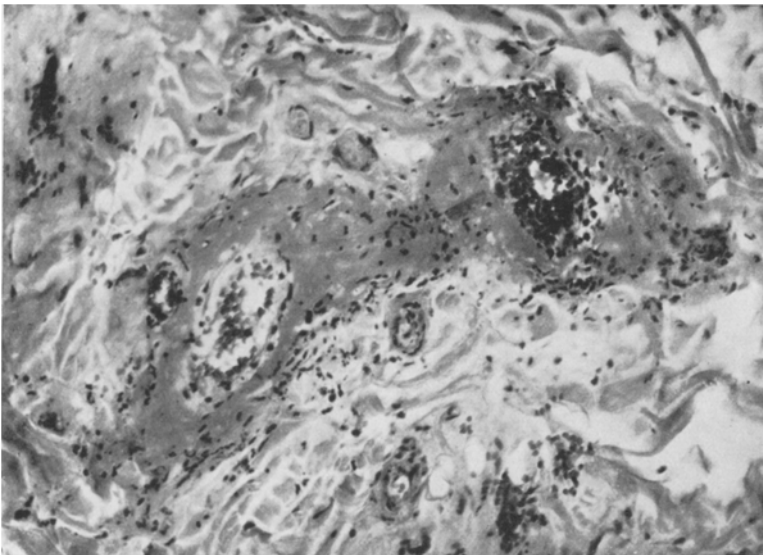


Abb. 7. Nekrose und fibrinoide Verquellung kleiner Arteriolen der Haut 44 Stunden nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 120mal.

nur eine geringere Fibrose der Muskulatur und etwas größeren Zellreichtum der Hautnarbe, besonders um kleine hyperplastische Gefäße; zwischen den Muskelfasern an der Oberfläche sieht man eine feine Vaskularisation. Die Ohren verhalten sich dementsprechend gleich. Von den nach 20, 44 und 68 Stunden untersuchten Fällen wurden nach Gelatineeinbettung Fettfärbungen an Gefrierschnitten ausgeführt, die insofern erwähnt seien, als die degenerierten Gefäßwände durch eine ganz feintropfige Verfettung zum Teil aller Wandschichten ausgezeichnet sind, und diese ist bei den anaphylaktischen Tieren häufiger und dichter angeordnet anzutreffen. Einzelne Muskelfasern in der Nachbarschaft des scholligen Zerfalls zeigen feinstäubige Lipoidose des Protoplasmas ohne Unterschied der Vorbehandlung. Die abgestorbenen Fasern sind zum Teil tiefblau gefärbt und enthalten niemals sudanpositive Einlagerungen. Die Leukocyten verfetten nach 20 Stunden bereits ausgedehnt, bei den sensibilisierten Tieren ausgeprägter als bei den Kontrollen.

Überblickt man das Ergebnis dieser nach *Auers* Vorbild mit einer intraperitonealen Erfolgsinjektion behandelten Tiere, so ist der Unterschied zu den Kontrollversuchen sehr augenfällig. Der durch die Vereisung gesetzte Gewebsschaden ist in ungefähr gleicher Stärke ausgeprägt, aber die entzündliche Reaktion fehlt nach 6 Stunden am präparierten Kaninchen fast vollständig und kommt nach 20 Stunden erst ganz allmählich in Gang. Ein morphologisch faßbarer Unterschied liegt daneben in der verstärkten Schädigung und Entzündung der Gefäße bei den anaphylaktischen Tieren, die mit den früheren Beobachtungen (*Knepper, Vaubel*) übereinstimmt. Durch die intraperitoneale Erfolgsinjektion werden die Kaninchen allem Anschein nach in einen protrahierten Shockzustand gebracht, währenddessen die Abwehrfunktionen offenbar herabgesetzt sind. Der Shock ist aus der einfachen Beobachtung des lebenden Kaninchens allein nicht sicher zu erkennen. Deshalb wurde eine 3. *Versuchsreihe* angesetzt, die zum Ziel hatte, den Shock nach Möglichkeit aufzuklären und gleichzeitig zur Kontrolle des eigentümlichen Verlaufs der Kälteentzündung zu dienen.

Es standen 12 Tiere zur Verfügung, die in Abständen von 3—5 Tagen mit 4 ccm Serum intraperitoneal geimpft wurden. 3 Tiere bekamen Pferdeserum und die übrigen Schweineserum zur Injektion. Bei 2 Kaninchen wurden 3 präparierende Einspritzungen gegeben, bei den übrigen Tieren 5. 16—20 Tage nach der letzten Injektion wurde die Behandlung und anschließende Erfolgsinjektion ausgeführt. Die Prüfung auf Überempfindlichkeit wurde ebenso wie früher schon mit dem Arthusphänomen vorgenommen. Gleichzeitig wurde auch der Präzipitintiter bestimmt und im Anschluß an die Erfolgsinjektion der Komplementgehalt des Serums untersucht und das Verhalten der Leukocyten sowie der Temperatur kontrolliert. Die Vereisung erfolgte in der gleichen Zeitdauer und an den gleichen Stellen; um die möglicherweise störende Wirkung der gleich-

zeitigen Gewebsschädigung an 4—6 verschiedenen Orten (Ohren, Hinter- und Vorderbeinen) zu überprüfen, wurde bei einem Tier die Kälte nur an 2 Stellen (Ohr und Hinterbein) aufgebracht. Die Erfolgsinjektion wurde 4mal intraperitoneal gegeben, bei 3 Tieren in der früheren Menge von 8 ccm, das 4. Kaninchen bekam nach der Injektion von 2 ccm einen schweren akuten Shock, den das Tier nach fast einstündiger künstlicher Atmung überlebte. 4 Tiere bekamen die Erfolgsinjektion mit verdünntem Serum intravenös. Zur Verminderung der Shockgefahr wurden diese Tiere mit Pernokton (Riedel) in der von *Rein* angegebenen Dosis narkotisiert, trotzdem starb 1 Kaninchen nach 0,5 ccm Serum am akuten Shock, wobei, wie auch *Eickhoff* angibt, die sichtbaren Shockzeichen nur angedeutet waren und mit einer starken Protrusio bulbi der Atemstillstand überraschend plötzlich einsetzte. Die 3 anderen Kaninchen erhielten 0,1 bzw. 1,2 bzw. 3 ccm Serum intravenös. Während der Vorbehandlung starben 2 Tiere an einer schweren Pleuropneumonie und an einer eitrigen Bronchitis; die letzten 2 Kaninchen wurden nach dem gleichen Intervall von 17 Tagen ohne Erfolgsinjektion

nur mit dem Kohlensäureschnee behandelt. Um einen Einblick in das Verhalten des Komplements im anaphylaktischen Versuch zu gewinnen, wurde schon nach der letzten präparierenden intraperitonealen Injektion der Komplementgehalt 1 Stunde und 5 Stunden nach der Injektion untersucht; es zeigte sich fast gleichmäßig nach 1 Stunde ein deutlicher Komplementschwund, dem nach 5 Stunden wieder ein leichter Anstieg folgte. Die Untersuchung wurde im direkten Nachweis des hämolytischen Vermögens vorgenommen: austitrierter Amboceptor und Hammelblutkörperchen wurden in gleichbleibender Verdünnung durch physiologische Kochsalzlösung mit dem frischen Kaninchenserum in fallender Konzentration zusammengebracht. Die Ablesung erfolgte gleichmäßig nach 2stündigem Verweilen im 37° warmen Brutschrank und nach 12 stündigem Stehen bei 15° (Eisschrankzimmer). Das Maß der Hämolyse wurde vergleichsmäßig aus der Farbe der überstehenden Lösung und der Bodensatzmenge bestimmt, wobei für die vollständige Hämolyse der Wert 100 und für die farblos gebliebene Serumverdünnung 0 eingesetzt wurde. In der Abb. 8 ist der Abfall des Komplements nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion von 8 ccm Serum kurvenmäßig dargestellt; die Abszisse gibt die fallende Konzentration des Serums in ccm und die Ordinate das Maß der Hämolyse an.

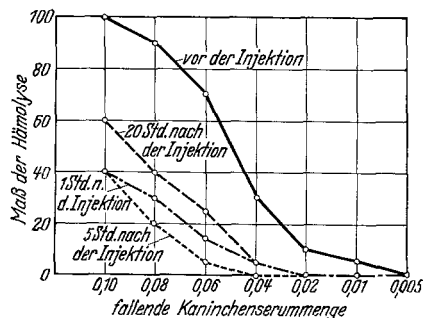


Abb. 8. Komplementverarmung im protrahierten Shock nach 8 ccm intraperitonealer Erfolgsinjektion.

Der Komplementschwund ist nach 5 Stunden am stärksten und zeigt nach 20 Stunden wieder einen leichten Anstieg. Nach der intravenösen Erfolgsinjektion (z. B. bei K. 46 mit 1,2 ccm Serum) ist die maximale Depression nach $\frac{3}{4}$ Stunden erreicht, und nach 5 Stunden entspricht der Gehalt ungefähr dem 20-Stundenwert des intraperitoneal geimpften Tieres. Die Kälteanwendung allein ohne Erfolgsinjektion hat weder beim präparierten noch beim Kontrolltier einen Einfluß auf die hämolytische Potenz des Serums. Die Komplementdepression scheint somit eine alleinige Folge der Antigenezufuhr zu sein und ist bei uns mit einer bemerkenswerten Regelmäßigkeit an der allerdings kleinen Zahl von 5 Tieren gefunden worden. Das Kaninchen, welches eine intravenöse Erfolgsinjektion von 3 ccm Serum erhalten hatte, konnte zur genaueren Untersuchung nicht herangezogen werden, da nach der Erfolgsinjektion aus beiden Ohren nur wenige Tropfen Blut zu erhalten waren und auch aus der Venensektion einer größeren Extremitätenvene nur eine spärliche Menge von dickem dunkelrotem Blut abtropfte. Immerhin zeigten die in der Anfangskonzentration erhobenen Werte einen Abfall nach 1 Stunde und einen Wiederanstieg nach 5 Stunden.

Einzig aus dem Rahmen fiel das letzte der i. p. gespritzten Tiere (K. 52), das nach einer mäßigen anfänglichen Depression normalen 5- und 20-Stundenwert aufwies. Entgegen der sonstigen Gewohnheit erfolgte hier vor der intraperitonealen Injektion keine orientierende Ansaugung der Spritze, so daß über das Verbleiben des eingeführten Serums keine sichere Angabe gemacht werden kann. Bei der Sektion des 48 Stunden später getöteten Tieres findet sich keine Flüssigkeit in der Bauchhöhle. In der Coecumwand liegt dicht an der *Bauhinschen* Klappe ein flacher bohnengroßer, ziemlich fester, auf dem Schnitt gelblich-grauer Knoten, über dem die Serosa leicht gerötet ist. Histologisch besteht er aus einem großen Absceß der Darmwand, der nur aus Gelapptkernigen und Fibrinnetzen aufgebaut ist und in seiner größten Ausdehnung in der Submucosa liegt. Die Schleimhaut wird von der Basis aus infiltriert, die stärkste Entzündung spielt sich an den nekrotischen Gefäßen ab. Da das Bild außerordentlich an die schwere Entzündung des Arthusphänomens der Haut erinnert, liegt die Vermutung nahe, daß wir auch hier eine lokale anaphylaktische Reaktion vor uns haben, die eine Folge der Seruminjektion in die Darmwand oder vielleicht auch in die Darmlichtung ist. Damit würde das abweichende Verhalten im Komplementgehalt und den anderen noch zu streifenden Shockproben in Einklang stehen. Dagegen spricht die Beobachtung *Scholers*, dem es nicht gelang, an der Dünndarmwand des Kaninchens eine anaphylaktische Reaktion auszulösen. Andererseits beschreiben *Kaiserling* und *Fischer* das Bild der hyperergischen Appendicitis und *Kaiserling* und *Ochse* eine hyperergische Enteritis nach lokaler Serumapplikation. Wegen der Unsicherheit des Injektionsortes des Serums können wir hier natürlich nur eine Vermutung aussprechen.

Die Temperatursenkungen verhielten sich entgegen den Angaben *Doerrs* über die Zeichen des protrahierten Shocks wesentlich weniger einheitlich als der Komplementabfall; auch ein Zusammenhang mit der Größe der Injektionsdosis war nicht augenfällig. Die Messungen erfolgten 5, 15 und 30 Min. sowie 2 Stunden nach der Erfolgsinjektion.

Ein deutlicheres Bild zeigt das Verhalten der Leukocyten, die fast einheitlich nach der intraperitonealen Injektion schon nach der letzten präparierenden Serumgabe eine starke Senkung erfahren, etwa 3 Stunden

bei diesem Tiefstand verbleiben und dann allmählich nach 9—20 Stunden ihren Anfangswert wieder erreichen. In der Abb. 9 ist dieser Leukocytenabfall in einer Kurve dargestellt, wobei auf der Abscisse die Zeitabstände, in denen untersucht wurde, und auf der Ordinate die Zahlenwerte vermerkt sind. Gleichzeitig sind die Verhältniszahlen von Lymphocyten als schraffierte und von den Leukocyten als weiße Säule auf die Gesamtwerte umgerechnet eingetragen. Der erste Wert gibt den Befund vor der Injektion an. K. 52 fällt auch hierbei aus dem Rahmen. Ein weniger einheitliches Verhalten zeigen die Blutwerte nach der intravenösen Erfolgsinjektion. Nach 0,1 und 3 ccm Serum wird ein anfänglicher Tiefstand nach 2 Stunden und dann eine allmählich sich verstärkende

nach 6 Stunden gleichbleibende Leukocytose beobachtet, fast allein zugunsten der Gelapptkernigen; während nach 1,2 ccm Serum die Leukocyten-depression ausbleibt. Ebenso zeigen sich die qualitativen Blutwerte wenig einheitlich, was den zahlreichen mitgeteilten Befunden entspricht (Literatur bei *Doerr*).

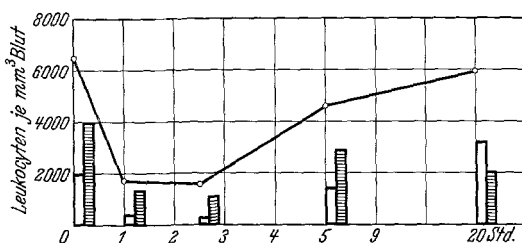


Abb. 9. Leukopenie nach intraperitonealer Erfolgsinjektion von 8 ccm Serum.

Eine deutlichere Vermehrung der echten eosinophilen Zellen kam nur 2mal zur Beobachtung, bei dem Tier, das an der interkurrenten Pneumonie erlag, vor der letzten präparierenden Injektion und bei dem Kaninchen, welches die starke vorerwähnte Blutungsreaktion am Ohr zeigte, in der gleichen Sensibilisierungsphase.

Die entzündlichen Reaktionen nach Vereisung in der gleichen Intensität und Zeitdauer wie in der 2. Versuchsreihe zeigen bei den intraperitoneal zur E. I. gespritzten Tieren eine volle Bestätigung der Befunde 6- und 20 Stunden nach der Behandlung. Auch die Einschränkung der Reaktionsorte in bezug auf die Zahl ist unwesentlich; dafür spricht, daß die Entzündung unabhängig davon, ob 2, 4 oder 6 Stellen behandelt wurden, gleichartig verläuft; grundsätzlich ist dabei noch ein Übereinstimmen bei verschiedenen Orten (Ohr und Extremität) festzustellen.

K. 52 zeigt 48 Stunden nach der i. p. E. I. eine stärker zellige Reaktion als das nach der gleichen Zeit getötete sensibilisierte Kaninchen in der 2. Versuchsreihe. Am Ohr ist eine lebhafte Leukocytenemigration an der großen Arterie zu sehen, und bemerkenswerterweise ist im vereisten Bezirk das Perichondrium kernlos geworden; auch auf der sonst offenbar vom Knorpel geschützten Seite sind Epidermis und Bindegewebe schwer geschädigt. Der Befund ist nicht eindeutig in den Rahmen der mit einer intraperitonealen E. I. behandelten Tiere einzuordnen und unterscheidet sich andererseits von den Kontrollen. Am ehesten paßt er zu den ohne E. I. und den mit i. v. E. I. der Kälte ausgesetzten Tieren. Bei den ersteren ist

nach 4 Stunden eine dichte Leukocytenanschoppung und -auswanderung aus den Gefäßen der Haut und nach 6 Stunden eine starke Reaktion in der von Plasma und wenig Fibrin durchsetzten Cutis und ebenso in der schollig zerfallenden Muskulatur zu sehen. Das Zellaufgebot ist etwas stärker als beim unbehandelten Kontrolltier und zeigt sich an den Gefäßen deutlich intensiver. Kollagene Fasern sind in stärkerem Ausmaß als im Kontrollversuch fibrinoid umgewandelt und ebenso kleine Hautgefäße.

Nach intravenöser Erfolgsinjektion von 1,2 ccm geben die Gewebeschädigung und Reaktion ein diesem Befund von K. 52 sehr ähnliches Bild. Kaninchen 11 dagegen zeigt nach der Erfolgsinjektion von 3 ccm Serum am schwer geschädigten Ohr und der Haut nur eine geringe Reaktion mit Stase und Leukocytenemigration der kleinen Gefäße. Auf der vereisten rechten Seite ist das Gewebe an der stärksten Schwellung des Ohres einschließlich der großen Gefäße und Nerven fast vollständig kernlos. Am Rand dieses Bezirks setzt die Reaktion mit der Zellauswanderung ein. Auf der Seite der Injektion ist die Zentralarterie in höchstem Maße verändert; sie wird von einem hämorrhagischen Hof umgeben, der von stark geschwellenen, bei Azanfärbung tief blau gefärbten kollagenen Fasern durchzogen ist. Am Rand sieht man auch hier die Zellulation erst einsetzen. Das Tier blieb nach der Injektion ohne Nahrungsaufnahme und war benommen. Am anderen Morgen (18 Stunden nach der Injektion) wurde es tot im Käfig gefunden. Der Befund nach 0,1 ccm intravenöser Injektion ist wenig charakteristisch und zeigt gegenüber den Kontrollen kein sichtbar abweichendes Verhalten.

Der Vollständigkeit willen seien nun noch einzelne auffällige Organveränderungen mitgeteilt, die sich bei den in der 2. und 3. Versuchsreihe durchgeführten Untersuchungen der inneren Organe ergaben; es wurden Stücke aus Lungen, Leber, Milz, Nieren und der rechten und linken Herzkammer zur Paraffineinbettung verwertet. In der linken Herzkammerwand des zur Erfolgsinjektion mit 3 ccm Serum intravenös behandelten Tieres (K. 11) finden sich vereinzelt kleine Granulome, zum Teil in ausgesprochen perivaskulärer Anordnung; sie bestehen in der Hauptsache aus protoplasmareichen, basophilen Zellen mit großem, manchmal bläschenförmigem Kern, mit deutlicher Chromatinstruktur (Histocyten); spärlicher finden sich kleine Rundzellen und Pseudoeosinophile. Zum Teil durchwandern die Zellen die Gefäßwand; außerhalb derselben liegen sie in eine schollig rötliche Masse eingebettet. Es ist ein sehr ähnliches Bild, wie es *Klinge* als rheumatisches Frühinfiltrat beschreibt und wie es *Junghans*, *Eickhoff* und andere im hyperergischen Versuch gefunden und als Folge der anaphylaktischen Reaktion gedeutet haben. Beim gleichen Tier finden sich in der Leber, zumeist in der Nähe der Zentralvene, runde Nekroseherde, in welchen reichlich Leukocyten die untergegangenen Zellen resorbieren. In den verbreiterten *Glissonschen* Kapseln liegen lymphocytäre Granulome, die bekannterweise häufig gefunden und auf Coccidien oder andere Parasiten bezogen werden. Die Gallengänge

sind nicht entzündet. Ein ähnlicher Befund mit noch größeren zentralen Nekrosen, aber ohne eine so beträchtliche Leukocytenansammlung, bot sich an der Leber eines vor der Erfolgsinjektion an einer Tracheobronchitis gestorbenen Tieres, wobei allerdings gleichzeitig eine eitrige Cholangitis gefunden wurde. Derartige umschriebene Nekrosen des Lebergewebes sind mehrfach erwähnt worden (*Fränkel, Vaubel*), aber es ist fraglich, ob sie als Folge einer direkten anaphylaktischen Schädigung angesehen werden können. *Apitz* sah im protrahierten Shock und einige Tage nach der Reinjektion mehrfach umschriebene centroacinäre Nekrosen und erörtert die Möglichkeit, daß die schwere Kreislaufstörung im Shock mit der Stauungshyperämie in der Leber die Voraussetzung für die Entartungsvorgänge geben könnte. Das gleichzeitige Vorkommen von Cholangitis und Leberzellnekrosen im einen Fall unserer Beobachtung läßt ebenfalls an die Möglichkeit einer unspezifischen Schädigung denken. Bei den mit intraperitonealer Erfolgsinjektion behandelten Tieren ist eine starke Erweiterung und Füllung der Capillaren am Leberrand zu beobachten; häufig ist auch Plasma aus den Capillaren ausgetreten. Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine örtliche Antigenwirkung als Folge der Serumresorption in den Lymphbahnen der Leberkapsel. Auch an der Niere eines intravenös gespritzten Tieres ist in einzelnen Glomeruli Plasma in den Kapselraum ausgetreten und lagert sich kappenförmig über die Schlingen; bei der Azanfärbung färbt es sich fast gleichmäßig rot. Es liegt nahe, auch hier als Ursache für die erhöhte Capillardurchlässigkeit eine Wirkung der Serumallergie anzunehmen.

Nehmen wir einen Rückblick auf die mitgeteilten Befunde, so ergibt sich, daß der Entzündungsreiz durch hohe Kältegrade bei den sensibilisierten und mit einer Erfolgsinjektion behandelten Tieren eine wesentlich andere Reaktion auslöst als bei den nicht vorbehandelten Vergleichstieren. Erfolgt die letzte nach einem Intervall von 8—20 Tagen gegebene Seruminjektion intraperitoneal in der doppelten Menge der präparierenden Serumdosis, so bekommen die Tiere einen protrahierten Shock, dessen Stärke und Dauer der Verminderung des Komplementgehaltes (*Busson*) und dem Absinken der Leukocyten im Blut (z. B. *Scott*) in gewisser Weise parallel geht. Die äußeren Anzeichen des protrahierten Shocks sind wenig charakteristisch und in der Deutung unsicher, wie schon *Rössle* in der Diskussion zu *Tannenbergs* bemerkte. Die Senkung der Temperaturen verhält sich in unseren Beobachtungen nicht einheitlich. 6 Stunden nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion ist an den Stellen der Gewebsschädigung durch die Kälte eine äußerst geringe entzündliche Reaktion mit fast vollständigem Fehlen der Leukocyten zu sehen, während im Vergleichsversuch eine sehr lebhaftere Reaktion auf den gleich schweren Reiz eingetreten ist. 20 Stunden nach der Kälteanwendung und Erfolgsinjektion ist das geschädigte Gewebe immer noch fast frei von Leukocyten, und allein an den Gefäßen ist eine Reaktion

zu sehen, hier allerdings in einer Stärke, wie sie an den Kontrolltieren nicht zu beobachten ist und wie sie für die allergische Entzündung (*Klinge*) charakteristisch ist. Nach weiteren 24 Stunden und nach 4 Tagen ist der Unterschied im Ausmaß der Entzündung zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Tieren ausgeglichen, die Eigentümlichkeit der verstärkten Reaktion an den Gefäßen bleibt für die vorbehandelten Tiere charakteristisch. Die Phase der offenbar gelähmten Abwehrreaktion beim sensibilisierten Tier entspricht ungefähr der Dauer des protrahierten Shocks. Im Vergleich zu den Versuchen von *Abderhalden* und *Wertheimer* über die Verminderung des respiratorischen Quotienten und von *Büngeler* über die Hemmung der Gewebsatmung während des protrahierten Shocks steht also auch unser Ergebnis der gelähmten und verspätet einsetzenden entzündlichen Reaktion im protrahierten Shock in Einklang zu den pathologisch-physiologischen Versuchen. Die lange Dauer des Shocks nach der intraperitonealen Erfolgsinjektion ist offenbar in der stark verlangsamten Resorption des Antigens von der Bauchhöhle aus zu erblicken. *Rössle* und auch *Opie* stellten die Absperrung des Antigens genauer am subcutanen Serumdepot des vorbehandelten Tieres fest, wofür *Gerlach* und *Rössle* einen Sperrmechanismus durch starke Quellung der Bindegewebsfasern und Kompression der statischen Gefäße und Capillaren und spastische Sperre der letzteren verantwortlich machen, während *Opie* in der Präcipitattflockung selbst die Ursache für die Verstopfung sieht. Das Bild der von uns nach 6 und 20 Stunden beobachteten Entzündung steht mit den von *Tannenberg* makroskopisch festgehaltenen Veränderungen an der Rückenhaut des Kaninchens mit der milden Entzündung, die durch Auflegen eines Cantharidenpflasters nach intraperitonealer Erfolgsinjektion am sensibilisierten Tier entsteht, gegenüber der starken Hauteiterung beim nicht vorbehandelten Kaninchen in Einklang. Ob allerdings die Kontraktion der Arterien, wie *Tannenberg* annimmt, für den milden Beginn der Entzündung verantwortlich zu machen ist, erscheint nach den Versuchen über die Gewebsatmung im Shock und die auch im protrahierten Shock beobachtete Senkung der Leukocyten wenig wahrscheinlich. An der geringen Zahl der mit einer intravenösen Erfolgsinjektion behandelten Kaninchen äußert sich die entzündliche Reaktion in etwa dem gleichen Ausmaß wie bei den Kontrolltieren. Daß hier eine eigentlich hyperergische Reaktion nicht auftrat, beruht möglicherweise zum Teil auf zu kleinen Antigendosen und zum Teil auf der jüngst von *Eickhoff* festgestellten Hemmung der Reaktion durch die Narkose.

Zusammenfassung.

Gewebsschädigung durch größere Kältereize löst bei sensibilisierten Tieren, die durch eine intraperitoneale Erfolgsinjektion in einen protrahierten Shockzustand gebracht werden, 6 und 20 Stunden nach der Behand-

handlung nur eine geringe Abwehrreaktion aus. Erst nach 2 Tagen kommt die entzündliche Reaktion in Gang. Morphologisch ist die Entzündung bei den sensibilisierten Kaninchen durch die stärkere Schädigung der Gefäße ausgezeichnet. Die Ursache für das Ausbleiben der vollen Entzündung bei den sensibilisierten Tieren in den ersten Stunden nach der Erfolgsinjektion wird in der durch Leukopenie und Komplementabfall gekennzeichneten Wirkung des protrahierten Shocks gesehen.

Schrifttum.

- Abderhalden* u. *Wertheimer*: Pflügers Arch. **195**, 487 (1922); **196**, 429. — *Apitz*: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — *Auer*: J. of exper. Med. **32**, 427 (1920). — *Büngeler*: Z. exper. Med. **75**, 223 (1931). — *Busson*: Zbl. Bakter. Orig. **70**, 416 (1913). — *Doerr*: Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 1, 2. Teil. 1929. — Z. Hyg. **116**, H. 6 (1936). — *Eickhoff*: Virchows Arch. **299**, 300 (1937). — *Fränkel*: Krkh.forsch. **2**, 335 (1926). — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 467 (1934). — *Kaiserling* u. *Fischer*: Virchows Arch. **297**, 146 (1936). — *Kaiserling* u. *Ochse*: Virchows Arch. **298**, 177 (1936). — *Kleinschmidt*: Virchows Arch. **197** (1909). — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933). — *Knepper*: Virchows Arch. **296**, 364 (1936). — *Opie*: J. of Immun. **9**, 231 (1924). — *Ratschow*: Klin. Wschr. **1933 I**, 860. — *Rein*: Klin. Wschr. **1930 II**, 1925. — *Rischpler*: Beitr. path. Anat. **28**, 541 (1900). — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg **1914**, 281. — Klin. Wschr. **1936 I**. — *Scholer*: Z. Immunforsch. **79**, 99 (1933). — *Scott*: J. of Path. **15**, 31 (1911). — *Shwartzmann*: Klin. Wschr. **1930 II**, 1925. — *Tannenbergl*: Verh. dtsch. path. Ges. **1926**, 114. — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — *Yasukawa*: Beitr. path. Anat. **94**, 543 (1935) (s. hier *Rosen* und *Z. v. Manteuffel*).
-