

(Aus dem Pathologischen Institut des Friedrichstadt-Krankenhauses in Dresden
[Vorstand: Professor Dr. E. Letterer].)

Experimentelle Untersuchungen über das akut-entzündliche örtliche Zellbild beim allergischen Tier mit Hilfe der Fr. Kauffmannschen Cantharidenblase¹.

Von
Luitpold Balling.

Mit 5 Abbildungen im Text.
(Eingegangen am 4. Juni 1937.)

I.

Die vorliegenden Untersuchungen schließen sich an eine Arbeit *Fr. Kauffmanns* aus der *v. Bergmannschen* Klinik an, die sich mit der veränderten Reaktionslage des menschlichen Körpers bei und nach Infektionskrankheiten beschäftigt, und sind damit ein Beitrag zu einem Problem, das zunächst kurz umrissen werden soll.

Seit Überwindung der sog. bakteriologischen Ära ist die Erkenntnis ärztliches Allgemeingut geworden, daß die infektiöse Erkrankung die Resultante aus zwei an sich gleichwertigen, aber jeweils verschieden großen Komponenten ist, nämlich dem schädigenden Agens einerseits und der momentanen Reaktionslage des befallenen Organismus andererseits. Die *Biersche* Reizkörpertherapie hat dem schon seit langem praktisch Rechnung getragen. Sie versucht die Reaktionsfähigkeit im Sinne einer größtmöglichen, selbständigen Abwehrleistung zu beeinflussen. Aber während uns die Bakteriologie reichliche Aufklärung brachte über Art und Biologie fast aller krankmachenden Erreger, fehlt uns auch heute noch die praktisch verwertbare Möglichkeit eines Einblickes in die jeweilige Reaktionslage eines Körpers, wenn wir von der *Schillingschen* „biologischen Leukocytenkurve“ sowie den wenigen und nur streng spezifischen Cutanreaktionen absehen, die immer nur Schlüsse auf die Größe, nicht aber die Qualität der Entzündungsbereitschaft zulassen, und deren wichtigste, die Tuberkulinreaktion, in ihrer augenblicklichen Anwendungsform für die Klinik des Erwachsenen einen immerhin etwas problematischen Wert hat. So bleibt die parenterale Eiweißzuführung immer mit einem gewissen Grade von Gefährlichkeit verknüpft, da sie mangels jeden Einblickes in die Gesamtlage des Körpers nur ein Handeln im Dunkeln sein kann; beispielsweise bringt nach *v. Bergmann* ihre kritiklose Anwendung leider nur viel zu oft einen obsoleten, praktisch geheilten tuberkulösen Prozeß,

¹ Inaugural-Dissertation, der Medizinischen Fakultät in Würzburg eingereicht.

namentlich an der Lunge, wieder zum Aufflackern und bedingt damit in vielen Fällen den nicht mehr aufzuhaltenden tödlichen Ausgang der Erkrankung. Wichtiger als spezifische Tests ist es deshalb einen Gradmesser zu finden für die „Entzündungsbereitschaft des Gesamtorganismus“, damit hierdurch die Möglichkeit einer exakten Indikationsstellung dafür gegeben ist, „wann wir desensibilisieren, wann positiv anergisches Verhalten erzeugen sollen und wann die Hyperergie, die phlogistische Förderung die richtige Behandlungsstrategie ist“ (*v. Bergmann*).

Ausgehend von *Rössles* Lehre von der allergischen Entzündung und von dessen Schlußfolgerung, „daß das formale Geschehen eines akuten Entzündungsgebietes eines der feinsten Symptome der eingetretenen Allergie auch bei deren schwachen Graden sei“, hatte *Fr. Kauffmann* am Test der entzündlichen Cantharidenblase Untersuchungen vorgenommen über die veränderte Reaktionslage des menschlichen Körpers bei und nach Infektionskrankheiten.

Legt man ein in der Dosierung gleichmäßig wirkendes Cantharidenpflaster auf die gesunde Haut eines infektiös erkrankten Menschen und untersucht nach genau bestimmter Zeit (als optimal erwiesen sich 22 Stunden) die Zellen, die man aus dem Exsudat der durch die Cantharidineinwirkung erzeugten Blase gewinnt, so findet man in weitgehender Unabhängigkeit vom Blutbild ganz verschiedene Verhältniszahlen zwischen den gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten, den eosinophilen Elementen und den ungranulierten basophilen, teils sehr großen (Makrophagen) Zellen, welche den Lymphocyten sehr ähnlich sehen, zum Teil aber wohl adventitiell-histiocytärer Herkunft sind und dem sog. erweiterten reticuloendotheliale System (RES) angehören. Mit Hilfe des täglich vorgenommenen Tests lassen sich im Verlaufe des Krankheitsgeschehens ständige Veränderungen des zelligen und flüssigen Blaseninhaltes verfolgen. Dabei spielen die Veränderungen der Verhältniszahlen der oben genannten, von *Fr. Kauffmann* als „lympho-histiocytär“ bezeichneten Elemente die hervorragende Rolle.

Im Anfang der Erkrankung, bei ungünstiger Gesamtlage, bei der Pneumonie beispielsweise vor der Krise, vermißt man fast völlig die lympho-histiocytären Elemente im Reizexsudat. Daneben können in diesem Stadium freilich auch die übrigen Leukocyten an Zahl stark abnehmen, ja schließlich kann in einem Zustande negativer Anergie überhaupt jede Reaktion auf den Cantharidenreiz hin fehlen. Nach der Krise jedoch beginnen die absoluten Zellzahlen, insonderheit aber die Verhältniszahlen der lympho-histiocytären Elemente mächtig anzusteigen („weil“ der Kranke der Rekonvaleszenz und damit einer relativ günstigen Gesamtlage zuschreitet), um mit zunehmender Gesundung wieder geringer an Zahl zu werden und in einem zweiten Tiefpunkt zu verschwinden, der als Zustand positiver Anergie zu verstehen ist. Erst danach nimmt die Empfindlichkeit der Haut wieder etwas zu, aber die erzielten Reiz-

exsudate sind frei von lympho-histiocytären Zellen und zeigen nur noch die polymorphkernigen Leukocyten, entsprechend dem nunmehr erreichten gesunden, wieder normergischen Zustand.

Diese Probe gibt zunächst nur über einen Vorgang Aufschluß, der sich an der Haut abspielt und von ihren Ergebnissen darf deshalb nicht ohne weiteres auf die Vorgänge an anderen entzündlich erkrankten Organen geschlossen werden. Dieses „Modell“ einer abgeschlossenen Entzündung ist kein getreues Spiegelbild der Vorgänge am Krankheitsmittelpunkt; die entzündliche Cantharidenblase ist lediglich die örtliche Äußerung von allgemeinen Eigenschaften des Gesamtorganismus und die Qualität ihres Ausfalles ist deshalb bei der Pneumonie, Polyarthrits rheumatica, Pleuritis, Enteritis, Parametritis, Angina usw. grundsätzlich die gleiche. Aber wie diese allgemeinen Eigenschaften des Körpers auf die vom Krankheitsherd entfernte, auf der Haut künstlich erzeugte Cantharidenblase zu wirken vermögen, so auch auf den natürlichen Krankheitsherd selbst, z. B. die pneumonische Lunge. Derart also ist die Möglichkeit eines Einblickes in die „inneren Entzündungsbedingungen“ beschaffen.

„Inwiefern aber diese verschiedenartigen örtlich-entzündlichen Reaktionen einer geänderten Empfindlichkeit (Reaktionsfähigkeit) des menschlichen Organismus, somit einer Allergie im *Pirquetschen* Sinne, inwiefern sie der Zusammenwirkung unseres äußeren Reizes mit der noch wirksamen Mikrobe zuzuschreiben sind, ließe sich erst durch Ausscheidung der gleichzeitigen Wirkung der Mikrobe bestimmen“. Eine Änderung der Reizempfindlichkeit durch die jeweils in Frage kommende Mikrobe darf wohl angenommen werden, „es ist jedoch nicht möglich ihre Natur und ihr Ausmaß durch eine Reaktion zu bestimmen, solange die Mikrobe noch wirksam ist, sei dies unmittelbar, sei dies durch ein gelöstes Gift“ (*Fr. Kauffmann*).

Es lag deshalb nahe, diese veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus und die Reizempfindlichkeit der Haut bei allergischen Zuständen, jedoch bei ausgeschalteter Mikrobeneinwirkung, im übrigen aber analog den *Fr. Kauffmannschen* Untersuchungen zu studieren.

II.

Es mußten also auch bei diesen Versuchen ähnlich wie bei *Fr. Kauffmann* am allergischen Individuum in fortlaufender Weise die Veränderungen studiert werden, die eine auf der gesunden Haut künstlich hervorgerufene, umschriebene, akut-entzündliche Ausschüttung bei wechselnden Reaktionslagen des Gesamtorganismus bot. Die Exsudation wurde wieder durch die Einwirkung des Cantharidins hervorgerufen. Zur Entwicklung einer Allergie wurde Pferdeserum intravenös gegeben, das, um jede Mikrobeneinwirkung auszuschalten, keimfrei filtriert und bei jeder Injektion durch Ausstrich auf Blutplatten als tatsächlich steril befunden

wurde. Die umstimmende Wirkung des Erregers wurde also durch die des sterilen Serums ersetzt. Da in diesem Falle aber Untersuchungen am Menschen nicht vorgenommen werden konnten und bei Tieren sowie bei der grundsätzlich notwendigen Erzielung einer nichtinfektiös bedingten Allergie, ein „klinisches“ Krankheitsbild nicht als Vergleichs- und Kontrollmöglichkeit (den jeweiligen Zellbildveränderungen in der Cantharidenblase gegenüber) zur Verfügung stand, wurde der allergische Zustand in seiner Größe durch Messungen des Präcipitationstiters festgestellt, die mit den Zellbilduntersuchungen gleichzeitig liefen, und die ein genaueres Bild vom jeweils erreichten Grade der Allergie vermittelten, als die nur seltenen und schwachen und auch gar nicht erwünschten anaphylaktischen Shocks.

Über die Methodik der Untersuchungen sei im einzelnen noch folgendes berichtet; die Wahl der Versuchstiere fällt nicht leicht. Das „klassische“ Laboratoriumstier für das Studium der Anaphylaxie, das Meerschweinchen, erwies sich als ungeeignet für die geplanten Arbeiten, da sich an seiner Haut nur sehr selten Blasen bildeten und wenn, dann am besten noch an der Bauchhaut, wo sie aber von den unruhigen Tieren immer wieder aufgeschauert wurden.

Es wurden deshalb die Untersuchungen am Kaninchen durchgeführt. Nach längeren Versuchen ließen sich an diesen Tieren sehr gute Cantharidenblasen regelmäßig hervorrufen. Es mußten bei der Auswertung der Zellbilder aus diesen Blasen allerdings Fehlerquellen in Betracht gezogen werden, die sich aus den teilweise äußerst großen Schwankungen der Leukocytenzahlen im Kaninchenblutbild ergeben. Diese Schwankungen und Unterschiede sind durch Rasse, Alter und Fütterung bedingt und sind von der Jahreszeit, ja sogar von der Tageszeit abhängig. So schwanken denn auch bei 39 Autoren die Angaben über die absoluten Leukocytenzahlen im strömenden Blute zwischen 4200 und 19300 Zellen/mm³. Die Beteiligung der einzelnen weißen Zellelemente wird wie folgt angegeben:

Pseudoeosinophile: 30—40% (10—90%). Lymphocyten: 30—50% (20—67%). Eosinophile: 0—2—5%. Basophile: 2—9% (15—30%). Monocyten: 4—10% (0—30%).

Es haben freilich diese teilweise äußerst großen Schwankungsbreiten, die auf den ersten Blick eine auch nur einigermaßen sichere Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse unmöglich zu machen scheinen, tatsächlich für unsere Betrachtung keine ausschlaggebende Bedeutung; denn es handelt sich ja beim Inhalt unserer Cantharidenblasen nicht um ein Transudat, sondern um eine entzündliche Ausschüttung, um eine Funktion des Hautgefäßbindegewebes unter der Direktion des Gesamtorganismus, also um eine aktiv vorgenommene Auslese jeweils benötigter weißer Zellen aus dem Blute, die mit der Menge und der prozentualen Verteilung dieser Zellen in der Blutflüssigkeit wohl wenig zu tun hat.

Lediglich die Schwankungen der Lymphocytenzahlen, welche ja für die Abwehrfunktion eine bedeutendere Rolle zu spielen haben, müssen etwas mehr berücksichtigt werden. Die Lymphocytenkurve hat gleichzeitig mit dem Höchstgewicht der Thymus im 5. Lebensmonat ihren Gipfelpunkt in Höhe von etwa 60—70% erreicht und sinkt von da an wieder ab, um etwa vom 11. Monat an hinlänglich konstant zu bleiben. Es wurden deshalb für die vorliegenden Untersuchungen lediglich etwas über 1 Jahr alte Tiere verwandt.

Die Applikationsweise des Cantharidins ist von der von *Fr. Kauffmann* beim Menschen angewandten verschieden; denn das Cantharidenpflaster wurde stets abgeschleudert oder abgekratzt. Ebenso zeitigte das Einreiben mit gewöhnlicher Cantharidentinktur nur sehr selten und unregelmäßig genügende Blasenbildung. Dagegen ließen sich ausgezeichnete Ergebnisse mit einer eigens hergestellten Cantharidensalbe erzielen. (Von der officinellen, in Aceton gelösten und 0,07% wirksame Substanz enthaltenden Tinctura cantharidum werden je 100 g solange auf dem Wasserbad eingeeengt, bis der Acetongeruch verschwunden ist. Der Rückstand wird mit 10 g Adeps lanae anhydricus und — zur Versteifung der Salbe — mit etwas Wachs versetzt.) Von dieser Salbe wurde stets die gleiche Menge an umschriebener Stelle auf der Ohrinnenhaut des Kaninchens verrieben. Die Haut des Rumpfes zeigte sich für die Applikation viel weniger geeignet. Ebenso muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß bei silbergrauen oder weißen Tieren mit einer etwas matten und derben Epidermisdecke der Ohrinnenhaut, die Reaktion auf die Einreibung eine stark verlangsamte und abgeschwächte war und daß hier überhaupt oft jede Blasenbildung fehlte. Es wurden deshalb für alle Versuchsreihen nur die gewöhnlichen, graubraunen Kaninchen verwandt. Bei diesen bildeten sich stets nach 7—9 Stunden sehr gut verwertbare Blasen aus. Die von *Fr. Kauffmann* beobachtete Bildung von Fibringerinnseln nach zu früher Punktion der Blasen (optimale Blasenzeit bei *Fr. Kauffmann* 22 Stunden), trat bei den Tieren nach 7—8—9 Stunden nicht mehr auf. Sie konnte jedoch auch hier nach gelegentlichen Frühpunktionen (6 Stunden) festgestellt werden. (Die Erklärung für diese Erscheinung liegt wahrscheinlich darin, daß bei zu früher Punktion das stets im Exsudat vorhandene Fibrin noch nicht auf den Blasengrund abgesunken ist.) Die Ausheilung der entzündeten Partien ging meist sehr rasch und komplikationslos vor sich. Nach 5—6—8 Tagen waren die eingeriebenen Partien wieder völlig epithelisiert und makroskopisch ohne jede zurückgebliebene Veränderung. So konnte also, wenn man abwechselnd das rechte und linke Ohr einrieb, etwa jeden 3. Tag der Test vorgenommen werden, was in Anbetracht der langsameren Entwicklung anaphylaktischer Zustände völlig ausreichte. Bei den sich länger hinziehenden Versuchsreihen ließ es sich jedoch infolge der relativ geringen zur Verfügung stehenden Ohrinnenfläche nicht vermeiden, daß

dieselbe Hautpartie mehrmals eingerieben wurde. Inwieweit sich hierbei so etwas wie eine „lokale Allergie“ bei der Gestaltung des Blaseninhaltes bemerkbar machte, sei unten besprochen.

Die Punktion der Blasen und die Herstellung der Ausstriche geht in derselben wie von *Fr. Kauffmann* angegebenen, etwas schwierigen und vorsichtig zu betreibenden Weise vor sich. (Aufsaugen mittels 2 mm lichtem U-Röhrchen von 10 cm Schenkellänge mit eingeschmolzener Kanüle am einen und rechtwinkligem Ansatzstück am anderen Ende. Nachdem man in beliebiger Höhe die beiden Schenkel gekürzt hat, wird zunächst zur Leukocytenzählung in der *Bürkerschen* Kammer mit der Mischpipette aus dem Röhrcheninhalt aufgesogen und der Rest desselben im U-Röhrchen vorsichtig zentrifugiert. Aufschneiden am Tiefpunkt zwischen den beiden Schenkeln und Aufbringen eines kleinen Tröpfchens Flüssigkeit vermischt mit etwas Bodensatz auf einen völlig entfetteten, in Ätheralkohol aufbewahrten Objektträger. Ausstreichen mit geschliffenem Deckglas und lufttrocknen. Dabei ist es von äußerster Wichtigkeit, daß dieses Trocknen so rasch wie nur möglich erreicht wird, da anders die Zellen zerstört und nicht mehr darstellbar werden. Am besten hat sich bei einem möglichst dünnen Ausstrich ein Trocknen im Zugwind über der leerlaufenden Zentrifuge oder mit dem auf Kaltluft laufenden Föhnapparat bewährt. Färben der Ausstriche.)

Bei der Färbung der getrockneten Ausstriche hat sich am besten die folgende Modifikation der gewöhnlichen Blutbilddarstellung bewährt:

Fixieren mit Methylalkohol 70%: 3 Min. Abfließen lassen. *May-Grünwald* Aqua. dest. 1/1: 3 Min. Abfließen lassen. *Giemsa*-Lösung 3 Tropfen auf 1 ccm Aqua dest.: 5 Min. Abspülen. Trocknen.

Das Ergebnis ist gleich dem der gewohnten Blutbilder mit deutlicher Plasma- und kräftiger Kern- und Granulazeichnung. Die bei *Jaffé* angedeutete Färbung nach *Grosso* mit einem Methylgrün-Pyronin-Orange-Neutralgemisch, die angeblich eine bessere Unterscheidung der Pseudo-eosinophilen von den echten Eosinophilen ermöglichen soll, wurde als nicht brauchbar befunden.

Was schließlich die Bestimmung des Präcipitationstiters nach *Uhlenhuth* betrifft, braucht über deren technische Durchführung hier wohl nichts mehr gesagt werden. Die hierfür benötigten 10 ccm Venenblut konnten den Tieren in Abständen von etwa 5—10 Tagen ohne jede nachteilige Folge entnommen werden.

III.

Zunächst wurde nun in längeren Untersuchungsreihen die Gestaltung der Cantharidenblase am unbehandelten (normergischen) Tiere beobachtet. Denn nur hierdurch konnten die Grundlagen geschaffen werden, auf denen die eigentlich beabsichtigten Versuche aufgebaut und deren Ergebnisse zu jenen Normalbefunden in Vergleich gesetzt werden konnten.

Es wurden 30 gesunde und unvorbehandelte, gleichrassige und ungefähr gleichalte (etwas über 1 Jahr), gleichschwere (etwa 2,5 kg) und gleichgefütterte Tiere an jeweils beiden Ohren zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Abständen mit stets der gleichen Menge Cantharidensalbe eingerieben. Die daraufhin erfolgende entzündliche Reaktion war in den meisten Fällen (bei 29 Tieren) eine grundsätzlich gleichartige. Das Entzündungsbild war dadurch charakterisiert, daß im Laufe der Untersuchungen, also bei immer wieder vorgenommenen Einreibungen mit Cantharidensalbe, sich die Beteiligung der einzelnen entzündlichen Teilvorgänge beim Aufbau der entzündlichen Blase verschieden stark änderte.

1. *Die Menge des Exsudates* zeigte am meisten eine sich ständig und ziemlich regellos ändernde Größe. Bei der Ersteinreibung fehlte zumeist jede Blasenbildung oder fand in so unzureichendem Maße statt, daß eine Untersuchung des Blaseninhaltes unmöglich war. Die zweite und die folgenden Einreibungen aber brachten dann, nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch am einzelnen Tiere selbst, immer wieder verschieden große Blasen, die von ganz kleinen Bildungen bis zu großen „Wassersäcken“ alle Übergänge aufwiesen, und dies zunächst in regelloser Folge. Die Reaktionsgeschwindigkeit war hingegen ziemlich konstant: Nach 3—4 Stunden begannen sich die Blasen zu bilden und waren nach 7—9 Stunden punktierbar. Nun zeigte sich doch bei etwa 9 Tieren gegen das Ende einer Untersuchungsreihe hin eine geringe aber doch auffallende Konstanz in der Größe der sich bildenden Blasen; auch zeigte sich um diesen Zeitpunkt, gerade bei diesen Tieren, daß eine gelegentlich versuchte Halbierung oder noch weiter gehende Verringerung der zur Einreibung verwandten Salbenmenge keinen deutlichen Einfluß mehr auf die Größe der Blase hatte. Darüber sei am Ende dieses Abschnittes im Zusammenhang gesprochen.

2. *Die Emigration* der weißen Blutkörperchen zeigt nun im Gegensatz zum vorigen eine bereits zahlenmäßig erfaßbare, viel größere Regelmäßigkeit ihrer Beteiligung beim Gesamtaufbau der entzündlichen Cantharidenblase. Es ergaben sich zwar auch hier noch von Tier zu Tier verschiedene Werte für die absoluten Zellzahlen im Exsudat der Blase, ja es zeigten sich auch am einzelnen Tiere zwischen rechtem und linkem Ohr noch mäßige Schwankungen der Werte; aber man muß dabei einmal die Unzulänglichkeiten der Zählungsmethoden berücksichtigen und zum anderen die gewonnenen Ergebnisse graphisch darstellen, um über Einzelschwankungen hinaus eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Wechsel der Befunde zu erkennen. Die Einreibungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten an rechtem und linkem Ohr getrennt begonnen und auch weiterhin für beide Ohren in verschiedenen Intervallen fortgesetzt. Erst gegen das Ende der jeweiligen Versuchsreihen glichen sich die zeitlichen Abstände von der Ersteinreibung an rechtem und linkem Ohr aneinander

an, so daß schließlich die Einreibungen der beiden Ohren an einem Tage vorgenommen wurden. Durch diese Methode der zeitlich gesonderten, sonst aber gleichartigen Untersuchung der rechten und linken Ohren ließ sich — wie wir später noch genauer besprechen werden — die rein örtliche Bedingtheit des Blasencharakters beim Normaltier mit nachweisen.

In der Tabelle sind auszugsweise (es schlossen sich an die angeführten noch jeweils 2—3 weitere Einreibungen an, die jedoch in der Darstellung weggelassen werden konnten, da sie nichts Wesentliches mehr dartun) für 3 beliebige Tiere die Zählungsergebnisse zunächst zahlenmäßig zusammengestellt. Dabei ist in Klammern der zeitliche Abstand der jeweiligen Einreibung von der Ersteinreibung, darunter der Intervall zwischen je 2 Einreibungen und schließlich die gefundene Leukocytenzahl für rechtes und linkes Ohr gesondert angegeben.

	I		II		III	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Leukocytenzahl bei der Ersteinreibung	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	8 000
2. Einreibung	17	7	8	18	6	5
nach ... Tagen	24 000	Ø	12 600	9 000	15 600	15 000
... Leukocyten						
3. Einreibung	(24)	(19)	(25)	(19)	(20)	(19)
nach ... Tagen	7	12	17	1	14	14
... Leukocyten	14 200	24 000	9 400	6 800	14 400	14 200
4. Einreibung	(31)	(30)	(26)	(27)	(27)	(26)
nach ... Tagen	7	11	1	8	7	7
... Leukocyten	15 000	14 000	7 600	12 000	14 000	13 080
5. Einreibung	(38)	(38)	(33)	(34)	(34)	(34)
nach ... Tagen	7	8	7	7	7	8
... Leukocyten	16 200	15 000	13 200	15 400	16 800	15 900
6. Einreibung	(45)	(45)	(40)	(40)	(42)	(42)
nach ... Tagen	7	7	7	6	8	8
... Leukocyten	15 900	15 500	15 800	16 000	16 700	16 100
7. Einreibung	(53)	(53)	(47)	(47)	(51)	(51)
nach ... Tagen	8	8	7	7	9	9
... Leukocyten	16 000	15 800	15 900	16 100	16 500	16 000
8. Einreibung	(62)	(62)	(54)	(54)	—	—
nach ... Tagen	9	9	7	7		
... Leukocyten	16 100	15 300	15 700	16 200		

In Abb. 1 wurden nun die in der Tabelle aufgeführten Werte in die kurvenmäßige Darstellung übertragen. Dabei ergibt sich noch deutlicher, daß nach einer im Anfang meist sehr minimalen Reaktion bereits bei der zweiten Einreibung die Zellzahlen zu teilweise recht beträchtlicher Höhe ansteigen, um daraufhin wieder abzufallen. Dieser Abfall geht umso steiler vor sich, je kürzer das Intervall zwischen dieser

und der folgenden Einreibung ist. (Ein längeres Intervall hat dagegen keinen eindeutigen Einfluß: ihm kann eine Steigerung aber auch ein Absinken nachfolgen.) Auf die

nächsten Einreibungen erfolgt dann ein schneller oder langsamer Anstieg, der manchmal den ersterreichten Gipfel übersteigt, manchmal unter ihm bleibt. Führt man die Versuche weiter, so ergeben sich zwar noch ganz geringe Schwankungen, aber keine wesentlichen Veränderungen mehr. Die Leukocytenzahlen bleiben bei allen folgenden Einreibungen auf gleichbleibende Werte eingestellt.

In der Abb. 1 sind die Ergebnisse für die Tiere I, II und III (aus der Tabelle) dargestellt; und zwar in der Ordinate die Höhe der jeweils erreichten Leukocytenzahlen, in der Abszisse der zeitliche Ablauf der Untersuchungen. Dabei wurden die Ergebnisse aus den linken Ohren in dünn gezeichneten Linien dargestellt.

Da sich nun bei weiteren 26 Tieren (1 Tier ging ein) ein grundsätzlich gleicher Kurvencharakter ergab, konnten die sämtlichen Untersuchungsergebnisse aus den rechten und linken Ohren aller Tiere zu einem einzigen Querschnittsergebnis zusammengefaßt werden, das sich bei einem durchschnittlichen Intervall von 9 Tagen zwischen

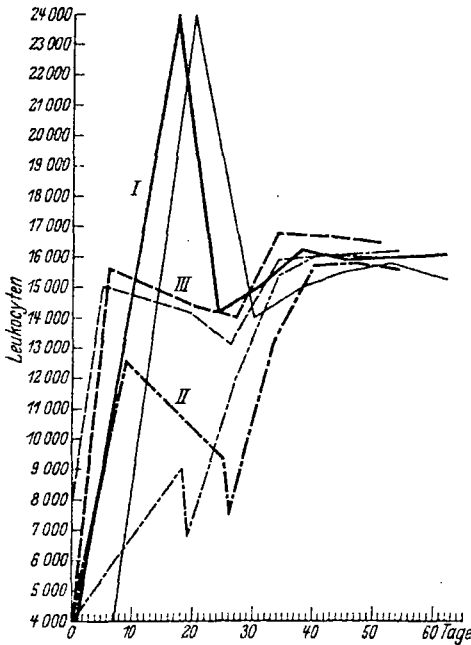


Abb. 1. (Erläuterung s. Text.)

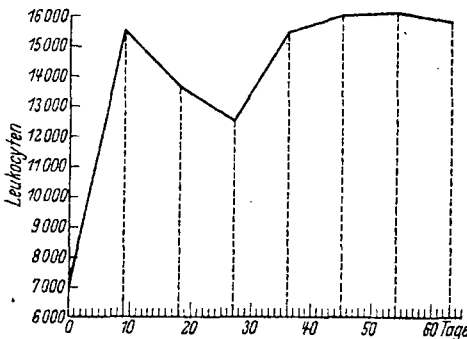


Abb. 2. (Erläuterung s. Text.)

2 Einreibungen, wie folgt in Abb. 2 darstellen läßt. Die Anordnung ist dabei dieselbe wie in Abb. 1.

3. Nachdem so die Emigration der weißen Blutkörperchen rein zahlenmäßig erfaßt wurde, sei schließlich noch die *prozentuale Beteiligung der einzelnen weißen Zellelemente* am Vorgang der Durchwanderung in die Cantharidenblase des Normaltieres aufgezeigt. Wir erhalten nun hierbei

in allen Fällen, gleichgültig ob es sich um eine erste oder um eine wiederholte Einreibung handelt, mit nur noch sehr geringen Schwankungen stets annähernd die gleichen Werte. Diese liegen zwischen 90 und 97% für pseudoeosinophile Leukocyten, 1 und 3% für eosinophile Leukocyten und 8 und 6% für Lymphocyten.

Bevor auch diese Ergebnisse im Zusammenhang besprochen werden, sei noch einiges über die Art dieser im normalen Blasenbild vorkommenden weißen Blutzellen gesagt: Die Lymphocyten unterscheiden sich nach Form und färberischem Verhalten in nichts von denen der übrigen Säugetiere. Die Erkennung der pseudoeosinophilen Leukocyten bzw. ihre Unterscheidung von den echten eosinophilen Zellen, stößt im Anfang zunächst auf einige Schwierigkeiten; denn die Granula dieser pseudoeosinophilen Leukocyten, die im übrigen nach der Kernform und Funktion den gewöhnlichen neutrophilen Leukocyten beim Menschen entsprechen, färben sich mit sauren Farbstoffen leuchtend rot. Ihre Unterscheidung von den echten eosinophilen kann oft recht schwer sein; aber die eosinophilen sind im allgemeinen etwas größer und haben im Gegensatz zu dem meist sehr stark dreigeklappten Kern der pseudoeosinophilen Leukocyten fast immer eine Zwerchsackform des Kernes und im übrigen ein sich oft etwas dunkler blau färbendes Protoplasma.

Die genannten Zellen finden sich im Blutbild ebenfalls in gleicher Qualität. Außerdem kommen dort vereinzelt große Lymphocyten, sowie Monocyten vor, große rundkernige, mononucleäre Zellen mit gewaltigem Protoplasmaleib. Ein Vergleich der qualitativen und quantitativen Zellwerte aus Blut und Cantharidenblase ist jedoch nicht möglich, da, wie bereits oben erwähnt, die Aufstellung eines „normalen“ Blutbildes beim Kaninchen sowohl für die absoluten Leukocytenzahlen als auch für die prozentuale Beteiligung der einzelnen weißen Zellelemente nicht gelingt. Es konnte lediglich an Hand mehrfach wiederholter Vergleiche festgestellt werden, daß eine Abhängigkeit des Blasenbildes vom weißen Blutbilde, in dem meist eine mehr oder minder starke relative Lymphocytose vorherrscht, nicht bestand.

Fassen wir zusammen: Bei den in bestimmten Abständen fortgesetzten Einreibungen mit Cantharidensalbe ist die Menge der ausgeschwitzten Flüssigkeit in der sich bildenden Cantharidenblase eine sich fast dauernd verändernde. Die Menge der auswandernden Leukocyten schwankt in derselben Zeit ebenfalls ziemlich stark, aber in einer für alle Untersuchungen gleichartigen Weise, um schließlich auf bestimmte Werte eingestellt zu bleiben. Die prozentuale Beteiligung der einzelnen weißen Zellelemente ist stets die gleiche. Damit ist in ausreichender Weise eine Vergleichsmöglichkeit für die Untersuchungsergebnisse am allergischen Tier gegeben.

Damit ist aber auch eine Antwort gegeben auf die oben bereits aufgeworfene Frage, ob durch die bei unseren Versuchen unvermeidlichen,

wiederholten Einreibungen an ein und derselben Stelle der Ohrinnenhaut eine „lokale Allergie“ dieser Hautpartien entstehen würde, die eventuell den Ausfall unserer Untersuchungsergebnisse beeinflussen könnte. *Fr. Kauffmann* schreibt, daß an Hautstellen, die bereits früher einmal der Wirkung des Cantharidins ausgesetzt gewesen waren, die formalen Vorgänge im Entzündungsgebiet „etwas von der Norm abweichen“. Im einzelnen zeigt sich, daß unter solchen Bedingungen neben einer analogen Veränderlichkeit der Reaktionsgröße auch eine gleichsinnige Veränderung der Reaktionsform zur Beobachtung gelangt. Es sollten demnach unter den erwähnten Umständen örtlich beschränkte, nach ihrer Auswirkung auf die Entzündungsfähigkeit beurteilt, ganz gleiche Allergiezustände durchlaufen werden, wie sie die gesunde Haut durchzumachen pflegt, an den Veränderungen teilnehmend, die der Gesamtorganismus bei Erkrankungen allgemeiner Natur erfährt. Wir konnten nun auf Grund der vorliegenden eigenen Untersuchungsergebnisse die Ausführungen *Fr. Kauffmanns* nicht vollständig bestätigt finden. Deutlich ist zwar die Beeinflussung der Reaktionsgröße durch die wiederholten Reizungen einer Hautpartie. Daß dies ein sich völlig im lokal begrenzten Gebiete abspielender Vorgang ist, eine — wenn der Ausdruck gestattet ist — „Privatangelegenheit“ nur dieser Hautpartie, geht deutlich aus der Tabelle hervor und wird im übrigen, um das hier vorwegzunehmen, auch durch die Zellzahlen in der Cantharidenblase des allergischen Tieres bestätigt, die sich wie beim Normaltier zunächst nicht mehr verändern und erst bei einem sehr hohen Titerstand von etwa 1:10000 allmählich absinken (Abb. 3). Betrachten wir die Werte in der Tabelle, so zeigt sich, daß fast ganz unabhängig vom Zeitpunkt rechts und links „systematisch“ Zellwerte erreicht werden, einer nach dem anderen, die je nach der ungefähren Zahl von Einreibungen ihren „festen Platz“ in einer empirisch gewonnenen Kurve haben. Gleichgültig wie hoch auch immer diese Werte sind, es geschieht jedesmal prinzipiell dasselbe, nämlich nach einem anfänglichen größeren Schwanken, ein immer feiner werdendes Einregulieren und Einspielen der Zellwerte bis zu einer gewissen Konstanz in der Beantwortung unserer Reizungen (Abb. 1). Vielleicht ist in diesem Sinne auch die uns noch ziemlich regellos erscheinende Menge der ausgeschwitzten Flüssigkeit deutbar, die leider einer genauen Messung nicht zugänglich war. Aber es ist nicht unwahrscheinlich, daß ihre Veränderungen, die makroskopisch nur sichtbar, natürlich viel stärker auffallen mußten als die nur mikroskopisch erfaßbaren Veränderungen der Leukocytenzahlen, auch ein Ausdruck dieser Einstellungstendenz sind, wie man vielleicht besser den an und für sich schon etwas widerspruchsvollen Namen der „lokalen Allergie“ ersetzen könnte.

Im Gegensatz dazu blieb die qualitative Zusammensetzung des Zellbildes in der Cantharidenblase des Normaltieres auch durch wiederholte

Einreibungen völlig unbeeinflussbar. „Lokal allergische Einflüsse“ lassen sich also in Hinsicht auf die Reaktionsform nicht nachweisen, so daß wir also auch aus unseren Untersuchungen schon jetzt den Schluß ziehen dürfen, daß die Qualität des entzündlichen Zellbildes durch die Allgemeinverfassung des Körpers bestimmt wird, und in unserem Falle also eine normergische ist. So finden wir, wenn auch am umgekehrten Falle, den Zusammenhang wieder mit der eingangs zitierten Wendung *Rössles*, „daß das formale Geschehen eines akuten Entzündungsgebietes eines der feinsten Symptome der eingetretenen Allergie . . sei“. Es ist einleuchtend, daß im Falle unserer bisherigen Untersuchungen am gesunden und unvorherbehandelten Tier der Körper „keinen Grund hat“, auf den völlig unspezifischen und für die Gesamtheit des Körpers unbedeutenden Reiz unserer *Cantharidensalbe* hin, mit ausgewählten Zellbildzusammensetzungen zu antworten, gleichgültig wie oft wir auch diesen Reiz setzen. Dies aber ist das wesentliche: zu wissen, daß eine Beeinflussung unserer Untersuchung am allergischen Tier durch irgend welche „lokal allergische“ Momente nicht stattfinden wird.

IV.

Damit sind wir aber an unsere eigentliche Aufgabe herangekommen. In Fortführung der eingangs erwähnten *Fr. Kauffmannschen* Arbeiten wurde deshalb bei den vorliegenden Untersuchungen mikrobefreies Pferdeserum ohne jeden Haltbarkeitszusatz für die Behandlung der Tiere verwandt, die so in einen (im klinischen Sinne) unspezifisch allergischen Zustand versetzt wurden. Diese durch die Serumbehandlung erreichten Veränderungen der Reaktionslage und -fähigkeit waren bei der Art unserer Versuche ihrem Wesen nach zunächst anaphylaktische Zustände, aus denen sich schließlich eine Antianaphylaxie entwickelte.

Denn verabfolgt man dem durch eine präparierende Erstinjektion sensibilisierten Tiere nach einer gewissen Inkubationszeit eine zweite, sog. Erfolgsinjektion, so tritt der anaphylaktische Shock ein. Damit wird aber eine Absättigung (wenigstens größtenteils) der zellständigen Antikörper erzielt (die, wie man angenommen hat, in der präanaphylaktischen Periode an die glatten Muskelzellen der sog. Shockorgane angelegt worden sind), so daß diese Organzellen für eine weitere Antigenreizung nicht mehr empfindlich sind. Auf die folgenden Injektionen tritt dann im allgemeinen kein Shock mehr auf. Daß aber in einem gewissen Gegensatz zu diesen theoretischen Überlegungen eine derart schlagartige Desensibilisierung im anaphylaktischen Shock nicht eintreten braucht, sondern erst nach einer Reihe von weiteren Injektionen mit — allerdings viel geringerer Shockwirkung, haben unsere eigenen Versuche gezeigt. Dieser Zustand des herabgeminderten oder ganz aufgehobenen Shocks weiteren Injektionen gegenüber — Antianaphylaxie genannt — ist jedoch nur ein Endeffekt, der auf verschiedene Weise erreicht werden kann;

so kann er außer durch die oben geschilderte spezifische Desensibilisierung im akuten anaphylaktischen Shock auch durch den sog. protrahierten Shock erzielt werden, wobei einerseits die Präparation durch kleinste einschleichende Dosen und andererseits die Erfolgsinjektion durch fraktionierte Serumgaben vorgenommen werden. Es kommt dabei nur zu einem minimalen Shock, obwohl auch hier eine Antigen-Antikörperreaktion eintritt. Schließlich bleibt der anaphylaktische Shock ganz aus, wenn bei der Präparation gleich eine übergroße Menge von Antigen zugeführt wurde, so daß der derart „sensibilisierte“ Organismus der Erfolgsinjektion einen Überschuß an freiem zirkulierendem Antikörper entgegensetzen kann. Auch dann, wenn man durch pharmakologische Eingriffe die Empfindlichkeit der sog. Shockorgane herabsetzt, bleibt der Shock aus. Es kam jedoch eine solche Methode für unsere Versuche nicht in Frage. Es sei auch nur der Vollständigkeit und des Interesses halber hier noch eingefügt, daß nach einer Arbeit von *Paul Kallos* die shockauslösende Wirkung des Pferdeserums durch intensive Bestrahlung des verdünnten Pferdeserums mit ultraviolettem Licht aufgehoben werden kann, während hierdurch seine antigene und desensibilisierende Wirkung nicht angegriffen wird.

So wurden bei unseren Versuchen 3 Möglichkeiten in Anwendung gebracht und bei 3 verschiedenen Gruppen von Versuchstieren 3 verschieden stark ausgeprägte anaphylaktische Zustandsbilder erzeugt. Nach Überwindung des anaphylaktischen Shocks aber waren bei allen 3 Gruppen praktisch die gleichen Endzustände erreicht, die nach erneuten Antigenzuführungen allmählich in eine Antianaphylaxie übergingen und der sog. Immunität gleichkamen, die dann ihrerseits durch die fortgesetzte Serumbehandlung sich in beliebigem Maße weiter steigern ließ. Da es sich aus der Art des zugeführten Antigens ergab, daß sich als Antikörper Präcipitine bildeten, ließ sich mit Hilfe der Präcipitationstiterbestimmung nach *Uhlenhuth* die Größe der jeweils erreichten Allergie feststellen.

Die Behandlung der Versuchstiere wurde nun folgendermaßen durchgeführt:

Gruppe 1 (8 Tiere): 1,5 ccm Pferdeserum i. v. als Präparation. Intervall (Inkubation) 7 Tage. Erfolgsinjektion 1,0 ccm i. v. Ausgeprägter großer anaphylaktischer Shock.

Gruppe 2 (10 Tiere): 0,3 ccm Serum an zwei aufeinanderfolgenden Tagen als Präparation. Inkubationszeit 12 Tage. Erfolgsinjektion mit 0,3 ccm Serum i. v. zweimal mit 8 Stunden Intervall. Minimaler Shock.

Gruppe 3 (7 Tiere): 5,0 ccm Serum i. v. als Präparation auf einmal. Inkubationszeit fraglich, da auch nach 7 Tagen mit 2,5—3,0 ccm Serum i. v. keine Shockwirkung zu erzielen war.

Nach Überwindung des ersten anaphylaktischen Shocks wurden alle Tiere in grundsätzlich gleicher Weise weiter behandelt. Die Injektionen mit Pferdeserum wurden zunächst nicht mehr in Abständen vorgenommen, die für alle Tiere dieselben waren; denn die vergleichenden Zellbild-

untersuchungen der Cantharidenblase sollten ja an Hand gleich hoher, oder annähernd gleich hoher Titerwerte vorgenommen werden. Da aber die Antikörperbildung bei jedem Tier in einem anderen Tempo vor sich ging, mußte sich die Dosierung der weiteren Injektionen nach der Höhe des bislang erreichten Titers ergeben; eine derartige Methode war jedoch ziemlich mühselig, so daß in der weiteren Fortführung der Versuche die Injektionen bei allen Tieren in gleichmäßiger Weise gesteigert und in gleichen Abständen (meist 5 Tage) vorgenommen wurden. Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse wurden dann nur die Zellbilder benützt, die bei einem Titerstand gewonnen worden waren, der bei allen Tieren ungefähr der gleiche war. Eine ganz genaue Übereinstimmung der Titerwerte konnte natürlich auch bei dieser Methode nicht erreicht werden, so daß in der kurvenmäßigen Darstellung der Querschnittsergebnisse, bei der Angabe der Titerwerte noch immer ein ziemlicher Spielraum nach oben und unten gelassen werden mußte. Die erreichten Höhen der Präcipitationstiter bei den einzelnen Tieren waren zwar teilweise recht verschieden, zeigten aber kurvenmäßig dargestellt eine grundsätzliche Gleichartigkeit in ihrer Zunahme auf. Nachweisbar wurde die Präcipitation ungefähr vom 12. Tage ab. Sie stieg erst langsam und etwa von der 6.—7. Injektion an dann ziemlich rapid in die Höhe. Da schließlich Werte von 1:10000, 1:15000, ja bis 1:20000 erreicht wurden, konnten auf dem beschränkten Raum der graphischen Darstellung die Titerwerte nur in sehr grober Weise angedeutet werden. Es genügt dies jedoch zur Deutlichmachung des Zusammenhangs zwischen allergischem Zustand und Zellbildveränderungen.

Nach diesen Erörterungen über die bei unseren Versuchen vorliegende Art der Allergie, wenden wir uns der Untersuchung des entzündlichen Bildes in der Cantharidenblase des allergischen Tieres zu. Dabei sehen wir, um das gleich vorwegzunehmen, daß die Beeinflußbarkeit der entzündlichen Teilerscheinungen beim Aufbau der Blase sich genau umgekehrt verhält zu dem Grade, in dem diese Erscheinungen sich beim Blasenbild am Normaltier als konstant erwiesen haben.

Das heißt also, die *Menge* der ausgeschwitzten Flüssigkeit, die am Normaltier die größten Schwankungen und Unregelmäßigkeiten zeigt, ist beim allergischen Tier (zunächst) am allerwenigsten in ihrer Größe beeinflusst. Die Größe der Blasen ist noch immer sehr stark schwankend und bei den 9 Tieren, bei denen gegen das Ende der Normaluntersuchungen hin eine gewisse Konstanz in der Größe der sich bildenden Blase aufgefallen war, bleibt auch diese unverändert. Erst von einem Titer von etwa 1:10000 ab, nimmt die Blasenbildung allgemein eine ziemlich konstante Größe an, und zwar im Sinne einer zunehmenden Exsudation. Die Reaktionsgeschwindigkeit blieb ebenfalls unverändert und die Punktionen konnten 7—9 Stunden nach der Einreibung vorgenommen werden.

Die Zahl der auswandernden Leukocyten, und dies gilt für die Tiere aller 3 Gruppen, bleibt ebenfalls vorläufig konstant. Sie liegt wie beim eingestellten Normaltier um 16000 Zellen/mm³ und erst um die Zeit, da sich eine größere Konstanz in der Blasengröße zeigt, also auch bei einem Titer von etwa 1:10000 beginnt sie sich zu verändern. Ihre Kurve wendet sich von da ab, wenn auch nicht sehr stark, so doch immerhin ganz deutlich geringeren Zahlenwerten zu. Ihre Querschnittsergebnisse (25 Tiere) sind in Abb. 3 mit den ansteigenden Titerwerten in Vergleich gesetzt. Der Maßstab der Tabelle ist der gleiche wie der der Abb. 2. Es wurden lediglich die zeitlichen Werte durch die Angabe des Präcipitationstiters ersetzt. Die Besprechung dieser Ergebnisse erfolgt im

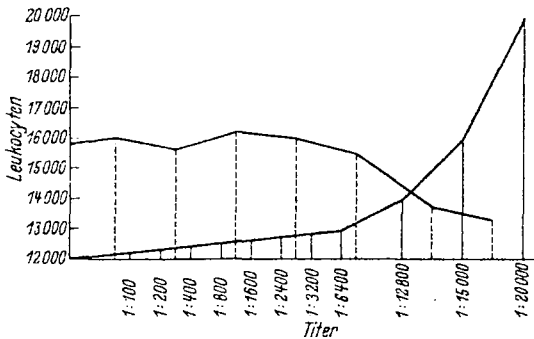


Abb. 3. (Erläuterung s. Text.)

Teil V im Zusammenhang, da wir hier zunächst noch auf die *prozentuale* Zusammensetzung unseres Zellbildes zu achten haben.

Dieses aber macht beim Durchlaufen der verschiedenen allergischen Zustände die auffallendsten Veränderungen mit. Die bisher konstante Zusammensetzung des entzündlichen Zellbildes erfährt jetzt eine zweimalige deut-

liche Verschiebung, bei der sich bislang noch nicht beobachtete Zellelemente in den Vordergrund drängen. Es sind dies meist ungranulierte, zum Teil aber auch mit kräftigen dunkelblauen Granulis besetzte, basophile Zellen, die an Größe etwa den Blutmonocyten gleichkommen. Der Kern dieser Zellen ist meist dunkelblau gefärbt, rundlich oder leicht eingebuchtet und läßt bei den ungranulierten Zellen nur einen schmalen, etwas heller gefärbten Protoplasmasaum frei. Diese Zellen gleichen in etwa den von Fr. Kauffmann beschriebenen basophilen Zellen. Da sie sich aber ihrem Aussehen nach nicht näher unterscheiden lassen und da für ihre Herkunft 4 Quellen angenommen werden können, nämlich Blutbahn, Lymphgefäße, indifferente Wanderzellen und fixierte Gewebszellen (Adventitialzellen), werden sie mit Fr. Kauffmann als sog. „lymphohistiocytaire“ Elemente zusammengefaßt. Sie gehören wohl dem sog. erweiterten RES oder allgemein dem aktiven Mesenchym an und sind damit ihrer Funktion nach als Abwehrzellen gekennzeichnet. Im einzelnen gehen aus den Abb. 4 und 5 die Zusammenhänge zwischen den Zuständen der Anaphylaxie und Antianaphylaxie einerseits und den Zellbildschwankungen andererseits hervor, die sich während solcher Zustandsveränderungen in der Cantharidenblase bemerkbar machen. Es handelt

sich bei der Abb. 4 um das Querschnittsergebnis aus 25 Einzeluntersuchungen.

Daraus ergibt sich ein zweimaliges deutliches Ansteigen der lymphohistiocytären Zellen; das erstmal in der Zeit der Anaphylaxie, das zweitemal in einem Stadium, das man präantianaphylaktisch nennen könnte. In diesem Stadium steigert sich noch einmal mehr oder minder stark der Körper zu einer gewissen Empfindlichkeit für die wiederholten Seruminjektionen, auf die er schließlich noch einmal mit einem minimalen Shock antwortet um damit endgültig gegen die shockauslösende Wirkung erneuter Antigenzufuhren resistent zu bleiben. Durch diese Antigenzufuhren kommt es schließlich zu einem Zustand einer aufs

höchste getriebenen Immunität. Und während sich diese in einem steilen Anstieg befindet, beginnen die Prozentzahlen der lymphohistiocytären Elemente erst langsam, dann rascher abzufallen, um bei einer Kontrolle nach 5 Monaten aus dem Zellbild der Blase verschwunden zu sein. Bei diesen Untersuchungen wurde natürlich auch

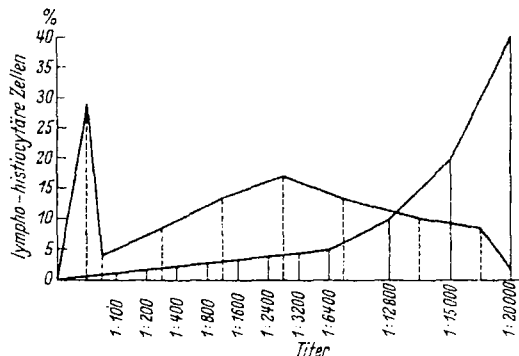


Abb. 4. (Erläuterung s. Text.)

jetzt noch dauernd die Beschaffenheit des Blasenbildes mit der des Blutbildes in Vergleich gesetzt. Es ergab sich aber auch beim allergischen Tier nur eine völlige Zusammenhanglosigkeit des weißen Zellbildes im Blute mit dem in der Blase.

Da sich aus den Kurven der Abb. 3 und 4 die zeitlichen Verhältnisse dieser ganzen Veränderungen nicht ersehen lassen, sei deshalb zur Ergänzung in Abb. 5 in etwas vereinfachter Form das Versuchsprotokoll für ein beliebiges Tier wiedergegeben. Es sind hieraus die zeitlichen Abstände der einzelnen Untersuchungen sowie der Injektionen (Pfeile) zu ersehen und ebenso der Zusammenhang zwischen Zellzahlen (gestrichelte Linie; linkes Ohr), prozentualer Beteiligung der lymphohistiocytären Zellen (dick ausgezogene Linie; linkes Ohr) und Titerwerten. Der Kurvencharakter für Zellzahl und lymphohistiocytäre Zellen ist grundsätzlich der gleiche wie bei den Durchschnittsergebnissen der Abb. 3 und 4. Aber es fällt vielleicht auf, daß die beiden Gipfelpunkte und auch die übrigen Kurventeile für die Beteiligung der lymphohistiocytären Elemente etwas tiefer liegen als man nach den Durchschnittsergebnissen (Abb. 4) annehmen könnte. Das Tier gehörte jedoch zur Gruppe 1 und bei den Tieren dieser Gruppe,

ebenso wie bei denen der Gruppe 3, bei den Tieren also, die mit einer großen und übergroßen Dosis Serum präpariert worden waren, wurde in sehr vielen Fällen die Überwindung des anaphylaktischen Stadiums in beiden Fällen mit einem sehr viel geringeren Aufwand an lympho-histiocytären Zellen bewerkstelligt. Natürlich waren hier auch die Shocks geringer als bei den anderen Tieren, besonders denen der Gruppe 2.

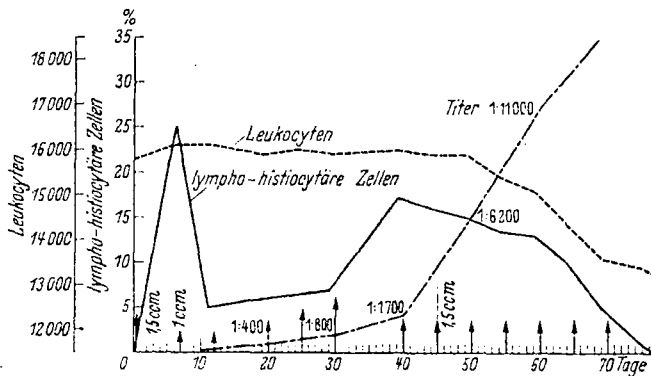


Abb. 5. (Erläuterung s. Text.)

V.

Betrachten wir nun zusammenfassend unsere Untersuchungsergebnisse, so läßt sich feststellen:

Unter den verschiedenen Teilerscheinungen beim Aufbau der entzündlichen Cantharidenblase ist am auffallendsten die Zusammensetzung des weißen Zellbildes durch die Veränderung der allgemeinen Reaktionslage beeinflusst worden. Es spielt dabei das Auftauchen von basophilen, lympho-histiocytär genannten Zellen, die dem aktiven Mesenchym angehören eine besondere Rolle. In der entzündlichen Cantharidenblase des Normaltieres sind diese Zellen unbekannt. Sie sind eine Äußerung allgemeiner Eigenschaften des Körpers, die sich bei der harmlosen Reizung der Haut mit Cantharidin bemerkbar machen. Ihr Erscheinen in der sich bildenden Cantharidenblase ist denn auch in keinen Zusammenhang zu bringen mit den (dauernd unveränderten) Zusammensetzungen des weißen Zellbildes im strömenden Blute. Die prozentuale Beteiligung dieser Zellen in der Cantharidenblase läßt sich während der Zeit, in der der gesamte Organismus vom normergischen über den anaphylaktischen und antianaphylaktischen Zustand und weiterhin bis zu einer aufs höchste getriebenen Immunitätslage wechselt in einer Kurve aufzeichnen, die einen zweimaligen Anstieg dieser Beteiligung erkennen läßt. Diese beiden Anstiege gingen beidemale gleichzeitig mit der Geschwindigkeit, mit der sich die Reaktionslage des Körpers veränderte, soweit

man letzteres „klinisch“ erkennen konnte; das erstemal durch einen rasch und stark auftretenden anaphylaktischen Shock, das zweitemal durch einen verzögerten und geringeren. Die Gipfelpunkte der Kurven entsprechen also einer Gesamtlage des Körpers, die dadurch gekennzeichnet ist, daß (genau wie auch in der Zeit, die dem aufsteigenden Teile der Kurven entspricht), die erneute Antigenezufuhr ein gewisses Gefahrenmoment für den Organismus bedeuten würde, da sie den anaphylaktischen Shock zur Auslösung bringen könnte. Das ist für das anaphylaktische Stadium begreiflich. Aber auch nach Überwindung desselben durch die spezifische Desensibilisierung im anaphylaktischen Shock wird offenbar durch die fortgesetzte und gesteigerte Seruminjektion eine erneute — wenn auch viel geringere — Sensibilisierung und Shockgefahr hervorgerufen, wie sie sich auch tatsächlich durch einen zweiten kleinen Shock klinisch sichtbar gemacht hat. Erst nach diesem Shock aber bildet sich ein Stadium einer absoluten Antianaphylaxie aus, das sich durch weitere Serumgaben bis zu sehr hohen Immunitätsgraden steigern läßt, während gleichzeitig die Zahl der lympho-histiocytären Zellen in der Cantharidenblase wieder verschwindet, erst langsam, dann rascher, so daß man sie nach einigen Monaten, zu einer Zeit, da der Präcipitationstiter noch fast unverändert hoch ist, schon lange nicht mehr in der Blase vorfindet. Der Körper hatte die Mobilisierung dieser Zellen, die als ein Ausdruck einer allgemeinen erhöhten Abwehrbereitschaft gelten, nicht mehr nötig, offenbar weil eine Shockgefahr nicht mehr bestehen konnte und er durch eine Überzahl von frei zirkulierenden Antikörpern hinreichend geschützt war.

Damit ist wohl ein Beitrag dafür gebracht, daß „das formale Geschehen“ unseres akuten Entzündungsgebietes tatsächlich ein den feinsten Schwankungen der Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus qualitativ gleichlaufendes Bild abgibt. Daß aber eine quantitative Übereinstimmung zwischen Allgemeinzustand und örtlich entzündlicher Reaktion nicht in demselben Maße vorhanden war, ist begreiflich, wenn man berücksichtigt, daß die Gefäßprovinzen der Haut Reaktionsorte innerhalb des Gesamtorganismus sind, die erst in zweiter Linie beansprucht werden dürften. In unserem Falle wurde ja die Beeinflussung der Reaktionsgröße und der Zahl der auswandernden Leukocyten erst zu einem Zeitpunkt erreicht, als der Körper sich in einem Zustand bereits sehr weit vorgetriebener Immunität befand. Daß sich allerdings diese Beeinflussung der Reaktionsgröße in dem Sinne auswirkte, daß die Leukocytenzahlen zurückgingen, während die Exsudation zunahm, ist nicht recht erklärlich. Es wurde dies aber in ähnlicher Weise von anderen Autoren (zit. bei *Fr. Kauffmann*) bemerkt: bei einem Zustand einer aufs höchste getriebenen Immunisierung beginnen die cellulären Abwehrvorgänge gegenüber den humoralen, die jetzt in besonderem Maße wirksam werden, manchmal sogar bis zu ihrem völligen Fehlen zurückzugehen. Daß aber

bei den *Fr. Kauffmanns*chen Untersuchungen bereits von Anfang an auch die Reaktionsgröße viel stärker unter dem offensichtlichen Einfluß des infektiös bedingten Krankheitsgeschehens stand, ist vielleicht der von ihm in Erwägung gezogenen Änderung der Reizempfindlichkeit der Haut durch die jeweils in Frage kommenden Bakterien zuzuschreiben. Vielleicht also spielt die in Frage stehende Mikrobenwirkung bei der Gestaltung der entzündlichen Cantharidenblase dieser Art eine gewisse Rolle, ohne jedoch dabei führend in den Vordergrund zu treten; denn wir haben bei unseren mikrobefrei gehaltenen Versuchen gesehen, daß lediglich die allgemeinen Eigenschaften des Körpers im weißen Zellbild der Cantharidenblase zur Äußerung kommen, so daß damit auch den *Fr. Kauffmanns*chen Untersuchungen tatsächlich jene Bedeutung zukommt, die man von Anfang an von ihnen erwartet hatte.

Literaturverzeichnis.

Bergmann, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1936. — *Jaffé, Rudolf*: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Julius Springer 1931. — *Kallos, Paul*: Klin. Wschr. 1935 II. — *Kauffmann, Friedrich*: Krxh.forsch. 2, 3 (1926) (3 Mitt.). — Klin. Wschr. 1928 II. — *Schönberg, G.*: Die Kontrolle des Krankheitsverlaufs durch die biologische Leukocytenkurve. Theorie und Praxis in der Medizin, Nr 8 B. 1935.
