

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

Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung¹.

Von

Helmut Kaiserling.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. Mai 1937.)

Versuche an der Niere.

Mitteilungen über Experimente an der Niere mit dem Ziele, die Abhängigkeit allergisch-hyperergischer Reaktionen vom Nervensystem zu prüfen oder Berichte über Versuche an den Nieren sensibilisierter Tiere, nach Beeinflussung des Nervensystems Schäden durch lebende Bakterien auf dem Wege einer Parallergie hervorzurufen, liegen in der Literatur unseres Wissens bisher noch nicht vor. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit als einer zusammenfassenden Darstellung über Versuche zur Frage einer Klärung der Beziehungen zwischen Nervensystem und allergisch-hyperergischer Gewebsreaktion soll zunächst einmal kurz über experimentelle Befunde berichtet werden, wie sie sich aus weiter zurückliegenden gemeinsam mit W. Mathies veröffentlichten Untersuchungen ergeben haben¹. Zur Klarstellung der Zusammenhänge über die Beeinflussung der hyperergischen Reaktionen an der Niere durch die vegetative Innervation galt es zunächst festzustellen, ob die Reaktionen an diesem Organ nach möglichst weitgehender Ausschaltung aller von außen herantretenden Nerven sich von denen, wie sie bei einer normal innervierten Niere auftreten, unterscheiden. Erst wenn sich dabei Unterschiede ergaben, konnte man daran denken, durch Erweiterung und Variationen der Versuchsanordnung etwa bestehenden Zusammenhängen weiter nachzugehen.

1. Versuche mit Serumantigenen an der entnervten Niere. (Allergie und Nervensystem.)

a) Die Reaktion der entnervten Niere nach direkter Antigengabe in die Arteria renalis.

Bei der angewandten Versuchsanordnung stellte sich das pathologisch-anatomische Bild der in ihrer nervösen Regulation beeinträch-

¹ Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ausgeführt, wofür an dieser Stelle gedankt wird.

² Kaiserling, H. u. W. Mathies: Virchows Arch. 295, 3, 458.

tigten Niere folgendermaßen dar: Bei den Tieren, deren Nieren unmittelbar bzw. während der 1. Stunde nach der Operation zur Untersuchung kamen, ergaben sich keinerlei von der Norm abweichende Bilder. 2—3 Stunden nach der Entnervung zeigte sich übereinstimmend bei allen Tieren eine deutliche beginnende und zunehmende Blutfüllung einzelner Glomeruli. Die Tatsache, daß es sich nach dieser Zeitspanne um eine schnell zunehmende Hyperämie zunächst *einzelner* Glomeruli handelt, ist streng festzuhalten und für die Beurteilung der Ergebnisse der späteren Versuche sehr wesentlich. Nach 8—12 Stunden zeigen sich dieselben Bilder, wenngleich jetzt auch schon mehr als die Hälfte aller Glomeruli prall mit Blut gefüllt ist. 20—24 Stunden post operationem erscheinen fast sämtliche Glomeruli mit nur wenigen Ausnahmen stark erweitert und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt. Erst etwa 30 Stunden nach der Entnervung ist eine vollkommene Blutüberfüllung sämtlicher Glomeruluschlingen erreicht. Die Dilatation der Glomerulusknäuel der Vasa afferentia und sämtlicher übrigen Gefäße steht auf dem Höhepunkt. Auf der Basis dieser neurovegetativ bedingten Zirkulationsstörung konnten nun Beobachtungen darüber angestellt werden, welchen Einfluß sie auf den Ablauf hyperergischer Reaktionen hat. Verglichen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von *Masugi* und *Sato* an der normal innervierten Niere, denen zufolge nach Antigengaben von 3 cm nach 7—10 Tagen totale Nekrosen auftreten, zeigten die Versuche, daß sich nach Ausschaltung vorwiegend der Vasoconstrictoren der ganze Ablauf der allergisch-hyperergischen Schäden stürmischer und in sehr viel kürzerer Zeit entwickelt. Wenn sich aber nach Eingriffen am Nervensystem schwere Schäden in den Organen im Hyperergie-Modellversuch erzielen lassen, dann ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß im Organismus auch funktionelle Störungen der Innervation von großer klinischer Bedeutung sein können. Fassen wir zusammen, so hat sich gezeigt, daß sich auch an der Niere durch Beeinflussung der vegetativen Innervation bei direkter Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn eine weitgehende Beeinflussung allergisch-hyperergischer Reaktionen erreichen läßt. Dabei stehen wieder Zirkulationsstörungen im Vordergrund.

b) Die Reaktion der entnervten Niere nach indirekter Antigengabe in den allgemeinen Kreislauf.

Im weiteren Verlaufe der Untersuchungen erhob sich jetzt die Frage, ob auch nach indirekter, d. h. nach intravenöser Gabe der Antigene bei sonst gleicher Versuchsanordnung Schäden in der Niere beobachtet werden können. Die Gabe der Erfolgsdosis erfolgte jetzt im Anschluß an die Entnervung und stets in die Vena auricularis. Wie von vorneherein zu erwarten stand, traten bei dieser Methode nicht annähernd so ausgedehnte und schwere Veränderungen auf, wie nach Erfolgsgabe

in die Nierenstrombahn. Dieser Umstand wird erklärlich, wenn man sich vorstellt, in welcher unendlich viel feineren Verteilung sich jetzt die wirksamen Substanzen befinden, wenn sie nach Ausbreitung im Kreislauf schließlich in die Niere gelangen und in diesem ausgedehnten Strombahngebiet endlich an den Ort ihrer Auswirkung kommen, wobei noch hinzukommt, daß stets nur ein sehr geringer Teil der gesamten Blutmenge das Nierencapillarsystem durchströmt, und der größte Teil der im Blute kreisenden Stoffe von Antigencharakter schon vorher seine Absättigung findet. Trotz dieser erschwerenden Umstände tritt auch bei dieser Versuchsanordnung eine allergisch-hyperergische Reaktion in der Niere auf. Der Ablauf des Geschehens geht auch hier von Stase und Fibrinthrombose in den Schlingen der Gefäßknäuel über Exsudate und Erythrocytenansammlungen im Kapselraum bis zu angedeuteten bzw. totalen Glomerulonekrosen.

So haben die Versuche an der Niere mit Serumantigenen wiederum bewiesen, daß es möglich ist, auf dem Boden einer nervös bedingten Kreislaufstörung schwere allergisch-hyperergische Schäden durch direkte Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn und auch vom allgemeinen Kreislauf aus hervorzurufen. Auch an der Niere wird das Zustandekommen allergergisch-hyperergischer Reaktionen durch vorwiegende Ausschaltung der Vasoconstrictoren begünstigt und die einmal in Gang gekommenen Prozesse verlaufen stürmischer und schwerer.

2. Versuche mit Streptokokken am serumsensibilisierten Tiere an der entnervten Niere. (Parallergie und Nervensystem.)

Auf der Grundlage der bisher gemachten Erfahrungen erhob sich jetzt die Frage, ob es möglich ist, durch eine nervöse Beeinflussung der Zirkulation im allergischen Organismus an der Niere mit Bakterien Schäden hervorzurufen. Versuche, an *normalen* Nieren mittels Streptokokken oder deren Toxinen Veränderungen hervorzurufen, sind schon von den verschiedensten Seiten mit sehr wechselndem Erfolge gemacht worden. Im allgemeinen kamen wiederholte Injektionen von Streptokokken an mit Streptokokken vorbehandelten Tieren in Anwendung.

Ophüls beobachtete dabei Hyperämie an den Glomeruli, Leukocytenanhäufungen und Schlingennekrosen. *Kuczinski* konnte bei dauernden, zuletzt alle 2–3 Tage wiederholten Injektionen, Entzündungen einzelner Glomerulusschlingen bis zu Bildungen von Eiterherden hervorrufen. *Lukens* und *Longcope* fanden nach vorheriger Sensibilisierung der Tiere mit hämolytischen Streptokokken herdförmige oder diffuse Glomerulusveränderungen. Bei wiederholten Injektionen erhielt *Lukens* etwa die gleichen Veränderungen. *Bell*, *Clawson* und *Hartzell* experimentierten an Affen und erzeugten nach wiederholten Injektionen von Streptokokken erst nach Monaten entzündlich-reaktive Glomerulusveränderungen. In etwa der gleichen Richtung bewegten sich auch Versuche von *McLeod* und *Finney*, *Helmholz* u. a. Der Erfolg war ungefähr der gleiche wie bei allen anderen Untersuchungen. Weitgehende Ähnlichkeit mit der menschlichen Glomerulonephritis hatten die experimentellen Befunde von *Domagk* und *Neuhaus*, die wiederholt ganze

Kulturen von Kokken in die Niere verabfolgten. — Von Interesse sind auch zahlreiche Versuche mit völlig negativem Ergebnis. So konnte z. B. *Blomfield* mit einer Injektion einer Streptokokkenaufschwemmung in die Nierenarterien und nach 14 Tage später wiederholter Injektion von Streptokokken keine Veränderungen in der Niere hervorrufen. An vorher mit anhämolysischen Streptokokken sensibilisierten Tieren führte nach neueren Untersuchungen von *Rieder* und *Bulzer* eine Injektion lebender konzentrierter Viridansaufschwemmung nur zu interstitieller Entzündung.

Diese kurze Übersicht über die vorliegende Literatur, die keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, soll für den Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nur zeigen, daß die Niere im Tierexperiment gegenüber Streptokokken außerordentlich resistent ist. Ohne näher auf die Beziehungen der erzielten Veränderungen mit den verschiedenen Formen der menschlichen Krankheitsbilder einzugehen, kann festgestellt werden, daß im allgemeinen wiederholte und ganz unverhältnismäßig hohe Streptokokkendosen an spezifisch sensibilisierten Tieren notwendig waren, um überhaupt morphologisch einigermaßen eindrucksvolle Veränderungen an der Niere hervorzurufen. Da nun eine nervöse Beeinflussung der Zirkulation mit dem Erfolge einer vasoparalytischen Hyperämie bei Anwesenheit von Antigenen im Kreislauf für das Zustandekommen einer Antigen-Antikörperreaktion eine entscheidende Grundlage abgibt, so lag die Frage nahe, was in den vasoparalytischen Gefäßbezirken spezifisch allergisch gemachter Tiere geschieht, wenn dort Bakterien hineingelangen. Auch beim Menschen dürfte sehr häufig der Fall eintreten, daß bei spezifisch allergischer Reaktionslage vom primären Antigen verschiedene Reizstoffe belebter oder unbelebter Natur vom Kreislauf aus zur Wirkung kommen. — Im allgemeinen reagiert ein im Stadium der Allergieentwicklung oder ausgiebiger Allergieschwankungen befindlicher Organismus gegenüber andersartigen, verschiedenen Reizen leichter und rascher mit einer Entzündung als ein nicht allergischer Organismus, eine Tatsache, die man als Parallergie (*Moro* und *Keller*) bezeichnet. Ihr Wesen besteht also in einer Sensibilisierung durch ein Antigen gegenüber unspezifischen Antigenen. In neuester Zeit wurde in erster Linie durch Untersuchungen von *Böhmig* auf die Bedeutung parallergischer Erscheinungen an serumsensibilisierten Tieren gegenüber Streptokokken und deren Toxinen hingewiesen. Diese Erfahrung, daß die Reaktionsbereitschaft der Nieren serumsensibilisierter Tiere gegenüber andersartigen Reizstoffen erhöht sein kann, und die Beobachtung, daß nervös bedingte Zirkulationsstörungen im allergischen Organismus den vom Blute aus einwirkenden Giften günstige Bedingungen für einen Angriff bieten, ließen es berechtigt erscheinen. Versuche darüber anzustellen, ob sich an serumsensibilisierten Tieren Bakterien durch Beeinflussung der Innervation an den Ort der auftretenden Zirkulationsstörung an der Niere fixieren lassen. Um zum Ziele zu gelangen, wurden zunächst normalinnervierte Nieren serumsensibilisierter Tiere mit lebenden Streptokokken behandelt.

Ein Teil der Tiere erhielt nach einer 5maligen subcutanen Sensibilisierung mit je 2 cem Schweine- oder Pferdeserum eine Kochsalz-Abschwemmung von einer Kulturplatte hämolytischer Streptokokken in die Arteria renalis. Die Menge betrug etwa $\frac{1}{50}$ Öse. Andere Tiere wurden in der gleichen Weise vorbehandelt, erhielten jedoch vor oder nach der Verabfolgung von Streptokokken in die Nierenstrombahn 2—4 cem Serumantigen intravenös. An den Nieren der Tiere dieser drei Versuchsreihen waren keine Veränderungen festzustellen. Nunmehr wurde zunächst an der Niere ganz unvorbehandelter, normaler Tiere durch Beeinflussung der Innervation eine Zirkulationsstörung im Sinne einer vasoparalytischen Hyperämie gesetzt und im Anschluß daran Streptokokken in die Arteria renalis verabfolgt. Die Nieren so behandelter Tiere waren frei von pathologischen Veränderungen. Daraufhin wurde der Versuch gemacht, auf dem Wege und auf der Grundlage einer möglicherweise bestehenden *Parallergie* beim serumsensibilisierten Tiere nach Beeinflussung der Innervation Streptokokkenschäden hervorzurufen. Die Niere der serumsensibilisierten Tiere wurde entnervt und im Anschluß daran Streptokokken in die Nierenstrombahn verabfolgt, ebenfalls ohne Erfolg. Es blieb noch der Versuch übrig, dem serumsensibilisierten Tiere das Antigen zu verabfolgen und im Anschluß daran die Niere zu entnerven. Diese Maßnahme führt an der Niere zu keinerlei morphologisch erfaßbaren Schäden. Läßt man nun nach intravenöser Serumantigengabe auf die entnervte Niere Streptokokken einwirken, so passieren dieselben die Nierenstrombahn, ohne erkennbare gewebliche Schäden hervorzurufen.

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß es bisher trotz der zahlreichen Versuche noch nicht gelungen ist, am serumsensibilisierten Tiere bei gleichzeitiger Störung der Innervation mit geringen Streptokokkenmengen, die einen Vergleich mit den normalen biologischen Verhältnissen gestatten können, auf dem Boden einer *Parallergie* Schäden in der Niere hervorzurufen.

Bericht über Versuche zur Erzeugung einer herdförmigen, eitrigen Streptokokkenephritis am serumsensibilisierten Tiere.

Im folgenden soll anhangsweise eine Versuchsanordnung wiedergegeben werden, mit der es gelang, durch Beeinflussung der Innervation auf dem Boden entstehender Zirkulationsstörungen mit sehr geringen Mengen von Streptokokken das typische Bild einer herdförmigen und embolischen, eitrigen Streptokokkenephritis mit besonderer Beteiligung des Lymphgefäßsystems der Niere hervorzurufen. Zur Klärung der Frage, inwieweit möglicherweise allergische oder parallergische Faktoren eine Rolle für das Zustandekommen der morphologischen Bilder spielen, ist die Versuchsanordnung zu vieldeutig und zu kompliziert. Allein der bemerkenswerte Umstand, daß sich bei dem Experiment wiederum eine nervöse Zirkulationsstörung im Sinne einer überwiegenden Vasodilatation für die Fixierung der Kokken wirksam erwies, rechtfertigt im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen eine kurze Mitteilung.

a) Versuche an der entnervten Niere.

Versuchstechnik. Es kamen 10 Kaninchen zur Behandlung, die 5mal in Abständen von 4 Tagen mit je 2 cem Schweine- oder Pferdeserum sensibilisiert worden waren. Die Durchschneidung der Nerven nach der schon weiter oben genau angegebenen Methode geschah im Durchschnitt 1 Stunde nach erfolgter Serumantigengabe von 0,1—0,3 cem in den allgemeinen Kreislauf. 3mal alle 2 Stunden vorher bekamen die Tiere je eine intravenöse Injektion von $\frac{1}{2}$ cem einer mit 100 cem Ringerlösung hergestellten Abschwemmung einer Kulturplatte hämolytischer Streptokokken. Dabei wurde also jedesmal etwa nur $\frac{1}{100}$ Öse verabfolgt. $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Serumergänzung und Denervierung der Niere erhielten dann die Tiere eine einmalige Injektion von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cem der Abschwemmung in die Arteria renalis, was ungefähr einer Menge von $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{75}$ Öse Streptokokken entspricht. Je geringer die Zahl der Bakterien, desto mehr gewinnen Modellversuche an biologischem Werte.

Die so behandelten Versuchstiere wurden in Abständen von 24 Stunden bis zu 3 Tagen getötet und die Nieren der mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Die schon nach 24 Stunden erzielten Reaktionen betreffen die Glomeruli und das interstitielle Gewebe. Für die ganze Betrachtung der Zusammenhänge muß wie schon bei den Versuchen am Wurmfortsatz als wesentlicher Faktor das Lymphgefäßsystem in den Vordergrund gerückt werden. Dem Ablauf der Streptokokkenreaktion an der Niere der sensibilisierten Tiere liegt offenbar eine hochgradige Reaktionsempfindlichkeit der Lymphgefäße zugrunde. Nach der Verabfolgung der Streptokokken in die arterielle Strombahn sind die ersten Reaktionen am Glomerulusstiel zu beobachten. Nach Erfahrungen beim Menschen ist es bekannt, daß die Übergangsstellen vom Vas afferens zum Gefäßknäuel ein sehr empfindliches Gebiet ist. Bei der diffusen Glomerulonephritis (*Kuczynski* und *Dosquet*), bei akuter Glomerulonephritis (*Hückel*), bei Diabetes und Eklampsie (*Coronini*, *Fahr*) sind gerade an dieser Stelle alterative und reaktive Prozesse zu beobachten. *Ahlström*, dessen neuester Arbeit über die Pathogenese der akuten, diffusen Glomerulonephritis diese letzten Angaben entnommen sind, konnte feststellen, daß bei seinen Serumhyperergieversuchen Veränderungen ebenfalls gerade an dieser Stelle auftreten. Seiner Ansicht, daß diese Befunde von einem gewissen Interesse sein könnten, muß man sich durchaus anschließen. Die Untersuchungen über das morphologische Substrat, der infolge der Entnervung entstehenden Zirkulationsstörungen hatten ergeben, daß die Lähmung der Vasoconstrictoren sich zuerst an einzelnen Glomeruli und an deren Vasa afferentia bemerkbar macht und namentlich am Gefäßpol eine maximale Dilatation und Blutfülle auftritt, so daß hier ganz besondere Bedingungen gegeben sein müssen. Bei Einwirkung von Streptokokken im gleichen Stadium der Vasodilatation ist es nun wieder die gleiche Stelle am Gefäßpol, die für die Streptokokken am empfindlichsten ist (Abb. 1)¹. Auch die Bakterienschäden kommen also zur Auswirkung auf dem Boden der experimentell gesetzten Störung der neurovegetativen Gefäß- und Blutregulation. Das Vas afferens und der Glomerulus verfügen nach neuesten Untersuchungen von *Hirt*, *Spanner*, *Smirnow* über eine reichliche Versorgung mit feinstem neurovegetativem Terminalreticulum. *Okkels* und *Peterfi* nehmen nach Reizversuchen mit der Mikronadel am zuführenden Gefäßschenkel einen besonderen nervösen Mechanismus für die Blutstromregulation gerade an der Übergangsstelle des Vas afferens in den Glomerulus an. Man wird also gut daran tun, für die Betrachtungen eines krankhaften Geschehens am Glomerulus innerhalb und außerhalb der *Bowmannschen* Kapsel stets das Netz der den Glomerulus durchflechtenden Neurofibrillen in Rechnung zu stellen. Die Tatsache, daß es sich bei den üblichen Färbeverfahren nicht

¹ Vgl. hierzu Virchows Arch. 295, 465, 471 (1935).

darstellt, gibt noch nicht die Berechtigung dazu, es für die funktionellen und anatomischen Betrachtungen zu vernachlässigen. Für den weiteren Ablauf der Streptokokkenschädigungen müssen jetzt noch die Lymphcapillarverhältnisse mit in den Kreis der Betrachtung gezogen werden. Es geht nicht an, bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen über krankhafte Veränderungen und Reaktionen an der Niere zugleich mit der neurofibrillären Versorgung auch noch das Lymphgefäß- und Capillarsystem außer acht zu lassen, denn es stellt wie das Neuroreticulum ein System dar von einer Anordnung und Ausdehnung wie das venöse und arterielle Blutgefäßsystem. Die Betrachtung der Abb. 1 hatte gezeigt, daß die Streptokokken frühzeitige Schädigungen am Gefäßpole der Glomeruli auslösen. 24 Stunden nach Verabfolgung der Streptokokken sind schon zahlreiche Glomeruli von schweren Veränderungen befallen (Abb. 2, 3). Dabei ist noch einmal zu betonen, daß die Tatsache, daß immer nur *einzelne* Glomeruli ergriffen sind, unter anderem sicher ihren Grund darin hat, daß innerhalb der für das Zustandekommen der Reaktion in Frage kommenden Zeit, zunächst durch die Entnervung immer nur einzelne Glomeruli von der vasoparalytischen Hyperämie betroffen werden. So beobachtet man



Abb. 1. Beginnende entzündliche Reaktion am Gefäßstiel des Glomerulus. H. E. Vergr. 1:500. 12—24 Stunden nach Verabfolgung von Streptokokken in die Art. renalis an der entnervten Niere.

Schlingennekrosen, Kernzerfall und Leukocyten und Erythrocyten im Kapselraum. Die *Bowmannsche* Kapsel ist häufig von einem breiten Mantel von Entzündungszellen umgeben. Mitunter sind mehrere Glomeruli nebeneinander betroffen. Finden sich in der Niere sonst Herde von Entzündungszellen, so findet man in Serienschnitten schließlich immer wieder einen Anschluß dieser Bezirke an einen erkrankten Glomerulus. Nekrose und eitrige Einschmelzung schreiten am Glomerulus schnell fort (vgl. Abb. 1—3) und es kommt zur Bildung umschriebener Abscesse. Die Injektion der Streptokokken führt also zu einer herdförmigen, eitrigen Nephritis. Neben den glomerulären Läsionen mit anschließender Absceßbildung sieht man im Interstitium und im perivascularären Gewebe leuko-lymphocytäre Zellreaktionen mit Schädigung der angrenzenden Gewebsbezirke. Bei näherem Zusehen muß man jedoch feststellen, daß die „perivascularären“ Entzündungsherde meist nicht peri-, sondern paravascularär liegen. Sie sind scharf umschrieben und annähernd rund. Nach dem Nierenhilus zu stellen

sie sich als eine Art von Abscessen in der Nähe der Gefäße dar. Auf der Abb. 4, 5 ist aber ganz deutlich zu sehen, daß das eigentliche perivaskuläre Bindegewebe



Abb. 2. Schwere entzündliche Reaktion eines Glomerulus. H. E. Vergr. 1 : 400.

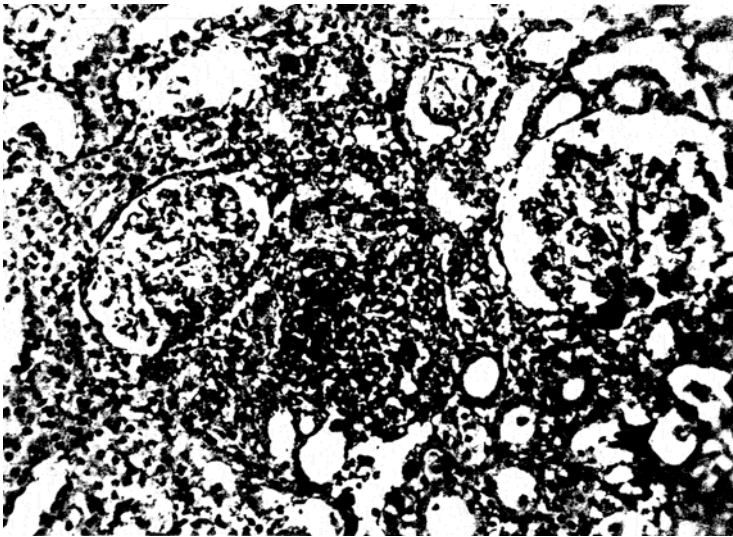


Abb. 3. Herdförmige embolisch-eitrige Nephritis. H. E. Vergr. 1 : 20.

von entzündlichen Reaktionen frei ist, wenn man absieht von hin und wieder auftretenden Zellvermehrungen, die bei sensibilisierten Tieren gewöhnlich in der Nähe der Gefäße beobachtet werden können. Es handelt sich aber in der Tat hier

um keine Abscesse, sondern um eine streng isolierte, schwere entzündliche Reaktion der Lymphgefäße, geradezu um ein Bild, das man eine „Lymphangitis renalis“ nennen könnte, ein morphologisches Substrat, was von einer interstitiellen Nephritis streng unterschieden werden muß. Nach Behandlung mit Serumantigenen bei allergischen Tieren kamen nahezu die gleichen Bilder schon an der Appendix nach sekundärer Infektion mit Darmbakterien zur Beobachtung und finden ihre Parallele in den Anfangsstadien der menschlichen Appendicitis¹. Auch bei der einfachen allergisch-hyperergischen Entzündung am Magen-Darmtractus gehören ähnliche Lymphgefäßreaktionen zum morphologischen Bilde der Entzündung. Über derartige Reaktionen an den Lymphgefäßen der Niere liegen in der Literatur

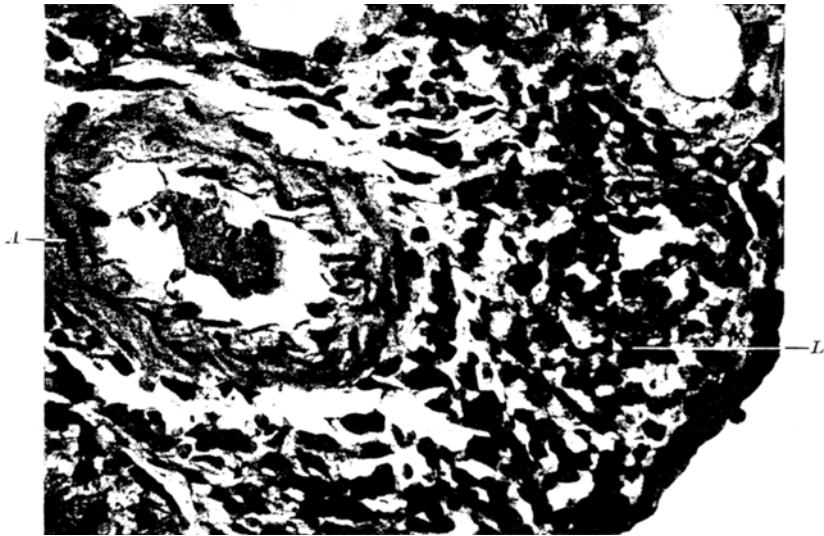


Abb. 1. Arteriole und Lymphgefäß der Niere. Entzündliche Reaktion des Lymphgefäßes.
A Arteriole, L Lymphgefäß. H. E. Vergr. 1 : 600.

keine Angaben vor; sie dürften vielleicht für die Nierenpathologie noch von einer gewissen Bedeutung werden können. An sensibilisierten Tieren ist jedenfalls die Reaktionsempfindlichkeit des Lymphgefäßsystems ganz auffallend stark. Die Abb. 5 gibt die nach dem Hilus zu ableitenden Lymphgefäße der Nieren wieder. Ihre Reaktionen lassen sich entgegengesetzt dem Strom der Lymphe nach weiter aufwärts zu in der Niere verfolgen, wo die Lymphbahnen wahrscheinlich neben den Blutgefäßen der Substantia corticalis verlaufen. Wenn man sich noch einmal vergegenwärtigt, daß nach der vorliegenden Versuchsanordnung die Streptokokken an den durch Eingriffe an der Innervation in ihrer Zirkulation gestörten vasoparalytischen Vasa afferentia und Glomeruli zur Auswirkung kommen und zu entzündlich-eitrigen Prozessen an diesen führen, so ist es begreiflich, daß hier gleichzeitig die Lymphcapillarnetze betroffen werden. In den Anfangsstadien der entzündlichen Reaktion am Glomerulus, ehe es noch zu größeren Störungen der

¹ Vgl. E. Fischer u. H. Kuiserling: Virchows Arch. 237, 146 (1936). Klin. Wschr. 1937 II, 1143. — Das Lymphgefäßsystem im allergischen Geschehen. Experimentelle Cholecystitis und ihre Begleiterkrankungen des Bauch- und Brust- raumes. — Erscheint demnächst in Virchows Arch., Chirurgenkongreß 1937.

Blutlymphschranke gekommen ist, werden entzündungserregende Stoffe bzw. Antigene mit dem Lymphgefäßsystem in enge Beziehung kommen und dasselbe dem Strom der Lymphe folgend in Mitleidenschaft ziehen (Abb. 4, 5). Zwischen den intraglomerulären und extrakapsulären Lymphcapillarnetzen soll es reichliche Verbindungen geben. Dem Lymphstrom weiter abwärts folgend schreitet die Reaktion durch das System der ganzen Niere nach dem Hilus zu fort. Das wäre eine Deutungsmöglichkeit für das Zustandekommen der aufgefundenen morphologischen Substrate. Es wären auch andere Wege denkbar, doch wie die Reaktionen auch

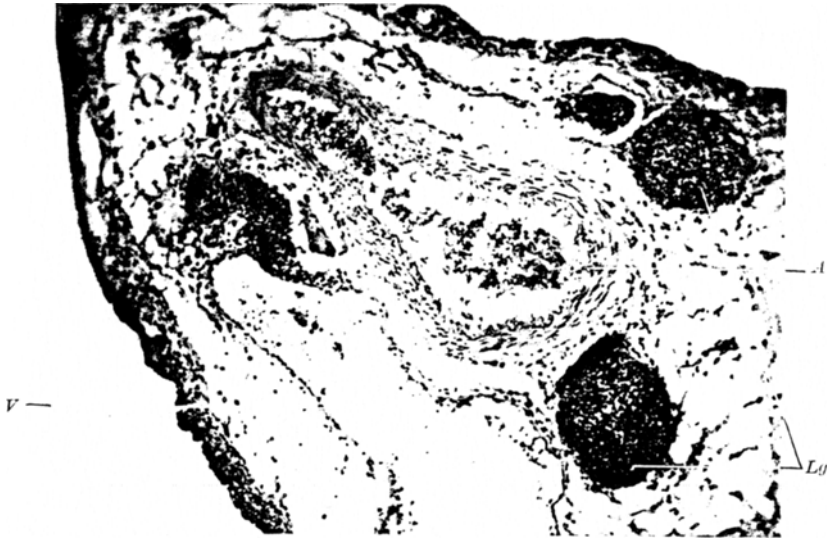


Abb. 5. Arterie, Vene und Lymphgefäß der Niere. Thrombose der ableitenden Lymphgefäße. A Arterie, V Vene, Lg Lymphgefäße. H. E. Vergr. 1:90.

zustande kommen mögen, sie verdienen sicherlich mehr Beachtung, als sie bisher gefunden haben.

b) Versuche mit elektrischer Reizung der Vasoconstrictoren.

Um die Bedeutung der Gefäßlähmung für den Ablauf der Reaktionen sicherzustellen, wurde nun bei sonst gleichen Versuchsbedingungen die Wirkung einer Vasokonstriktion geprüft. An Stelle der Durchschneidung der Hilusnerven erfolgte eine elektrische Reizung. Die Injektion der Streptokokken in die Arteria renalis wurde erst dann ausgeführt, wenn der Effekt der Vasokonstriktion an der Niere makroskopisch sicher zu beobachten war. Im Anschluß an die Injektion wurde die Reizung sofort wieder aufgenommen und $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ Stunde lang fortgesetzt.

In sämtlichen Versuchen war das Ergebnis negativ. Damit ist bewiesen, daß die aufgezeigten schweren eitrigen Streptokokkenschäden in der Niere nur hervorgerufen werden konnten nach einer Störung der Innervation im Sinne einer überwiegenden Lähmung der Vasoconstrictoren und einer dadurch bedingten vasoparalytischen Hyperämie und Dilatation der Capillaren.

Wir haben es bei den aufgezeigten morphologischen Bildern mit einem eitrigen Streptokokkeninfekt zu tun, der sich bei entsprechender Zirkulationsstörung nur

am serumsensibilisierten Tiere nach kurzer Vorbehandlung mit Kokken und Serumantigengabe entwickelt. Bei dieser Vielzahl der in Betracht kommenden Faktoren wäre es oberflächlich, sich auch nur auf einen Deutungsversuch einzulassen. Hier kann nur durch ausgedehnte Kontrollexperimente im weitesten Sinne eine Klärung der Verhältnisse angestrebt werden. Solche Versuche sind im Gange. Der Grund, weswegen schon jetzt diese nicht ohne weiteres zum Thema gehörenden Versuche mitgeteilt werden, ist nur der, daß dabei vergleichsweise zur Anschauung gebracht wird, daß durch nervöse Zirkulationsstörungen im Sinne überwiegender Vasodilatation und vasoparalytischer Hyperämie schädigende Stoffe, in diesem Falle lebende Kokken an den Ort der Zirkulationsstörung örtlich fixiert und zur Wirkung gebracht werden können.

Zusammenfassung. Überblickt man die Versuchsergebnisse, so haben sie an der Niere in Übereinstimmung mit denen am Wurmfortsatz die große Bedeutung aufgezeigt, die das vegetative Nervensystem für Zustandekommen und Ablauf der hyperergisch-allergischen Entzündung hat. Vasoparalytische Hyperämie und Dilatation vermag auch an der Niere den Ablauf der Reaktionen stürmischer zu gestalten und kann geradezu Verhältnisse schaffen, auf deren Grundlage im Experiment Schäden hervorgerufen werden können, die an der nervös normal regulierten Niere niemals auftreten. Wenn es im Experiment nur gelang, durch Störung der Innervation im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren auf der Basis von Hyperämie und Dilatation eine Antigen-antikörperreaktion mit dem Erfolge einer allergisch-hyperergischen Entzündung weitgehend zu beeinflussen, so soll unter keinen Umständen damit gesagt werden, daß vasoconstrictorische Impulse und Spasmen der Gefäße als Funktionsstörungen der Innervation für das Zustandekommen entzündlicher Gewebsreaktionen ohne Bedeutung wären. Das verdient besonders in bezug auf die Niere hervorgehoben zu werden. Eingriffe an den Nerven im Experiment stellen ungemein grobe Maßnahmen dar. Bei den biologischen Verhältnissen im Organismus werden unendlich viel feinere Reize wirksam und besonders in allergischen Reaktionsphasen. Innerhalb dieser im Gewebe einwirkenden feineren Reize ist dann im Sinne *Rickers* wieder der jeweilige Intensitätsgrad sehr wesentlich. Für bestimmte Formen der glomerulären Läsionen auf allergischer Grundlage nimmt *Volhard* gerade Spasmen der präglomerulären Arteriolen an, und sekundär zu der so entstehenden Glomerulusschämie reparative Entzündung der Glomeruli. Er denkt dabei an ähnliche Vorgänge wie die Gefäßspasmen in der Lunge im anaphylaktischen Shock. Doch hat sich eine Lähmung der Vasoconstrictoren bei den aufgezeigten Versuchen als ungleich wirksamer erwiesen.

Es soll in diesen kurzen zusammenfassenden Bemerkungen über die Versuche des I. Teiles vermieden werden, die Theorien der neurogenen Entzündung zu berühren, um die seit *Henle*, *Magendie* und *Claude Bernhard* bis zu *Marchand*, *Lubarsch*, *Rössle*, *Groll* und *Ricker* der Streit der Meinungen geht. Soviel wird man jedoch sagen dürfen: Ein Vergleich

eines kontrahierten und dilatierten Gefäßes in bezug auf Funktions-sicherheit und Widerstand gegenüber im Blute kreisenden Giften wird selbst bei der Annahme relativ gleicher Strömungsgeschwindigkeit beim Hinzukommen der geringsten Schädigung und besonders bei schon irreparabler Lähmung der Constrictoren immer zum Nachteil des dilatierten Gefäßes ausfallen.

Ich schließe mich sonst *Shimura* an, denn man kann beweisen, daß das Nervensystem bei den zum Entzündungskomplex gehörigen Vorgängen keine beherrschende, sondern höchstens eine regelnde Rolle spielt.

Es liegt jedenfalls kein zwingender Grund vor, für die Annahme, daß den Beziehungen des vegetativen Nervensystems für die allergisch-hyperergische Entzündung andere Gesetzmäßigkeiten zugrunde liegen als den Beziehungen zwischen Nervensystem und Entzündungserregungen und -ablauf überhaupt. Nunmehr läßt sich die eingangs gestellte Frage beantworten.

Erstens: Durch eine experimentell gesetzte Störung der vegetativen Nervenregulation läßt sich nach Lähmung der Vasoconstrictoren eine allergisch-hyperergische Entzündung auf dem Boden der entstehenden, jeweiligen örtlichen Zirkulationsstörung mit Einschluß funktioneller Änderungen der jeweils betreffenden Motilitäts-Sekretions- und Resorptionsverhältnisse hervorrufen.

Zweitens: Durch die gleichen Eingriffe wird der Verlauf der allergisch-hyperergischen Entzündung stürmischer und schwerer.

II. Teil.

Peripheres Nervensystem und allergische (hyperergische) Entzündung.

Gegenüber der wichtigen Rolle, die das vegetative Nervensystem und die vom Zentralnervensystem unabhängigen nervösen Apparate in den Organen spielen, treten die motorischen und sensiblen peripheren Nerven an Bedeutung stark zurück, da ja im allgemeinen im sensibilisierten Organismus die Antigene über den Blutkreislauf, d. h. durch die Gefäße bzw. deren Endothelien, im Gewebe und in den Organen wirksam werden, und diese nur bedingt unter der Regulation der peripheren Nerven stehen. Die einzigen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Nerven und allergisch-hyperergischer Reaktion, über die in der neuesten Literatur Angaben vorliegen, abgesehen von Untersuchungen von *Klinge* am entnervten Kaninchenohr, sind merkwürdigerweise gerade an den peripheren Nerven nach Reizung und Durchschneidung an der hinteren Kaninchenextremität vorgenommen worden. Bei diesen Versuchen an der Kaninchenextremität wurden aber die Substanzen von Antigencharakter weder in den allgemeinen Kreislauf verabfolgt, über den sie doch praktisch zur Wirkung kommen, noch in einen Abschnitt des Verdauungskanals, von dem aus sie im Organismus

resorbiert werden könnten, sondern sie wurden direkt unter die Haut oder in die Muskulatur eingespritzt. Für Untersuchungen über das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Reaktionen, d. h. also für die entscheidende und wichtige Frage, ob man durch Beeinflussung der Innervation eine hyperergische Entzündung hervorrufen oder verhindern kann, ist eine direkte Serumantigengabe (Muskel oder Bindegewebe) der Kaninchenextremität keine sehr glückliche Methode, da ja eine direkte Verabfolgung von Antigenen hier schon normalerweise die typische, hyperergische Entzündung auslöst. So kann man mit dieser Versuchsanordnung nur den Einfluß prüfen, den die peripheren Nerven der hinteren Extremität auf den Verlauf der hyperergischen Entzündung haben. Nach gemeinsamen Untersuchungen der russischen Autoren *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* soll eine elektrische Reizung der Nerven eine Verstärkung der hyperergischen Reaktion in der Muskulatur auslösen. Diese Verstärkung der hyperergischen Entzündung soll im Zusammenhange stehen mit einer stärkeren Einbeziehung der Nerven in den allergischen Prozeß. *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* reizten den Nervus ischiadicus am sensibilisierten Kaninchen. Wenn ihre Befunde nach Reizung der Nervus ischiadicus zu Recht bestehen, so erlauben sie zwar noch keineswegs vom Nervus ischiadicus auf die Nerven schlechthin zu schließen, wie *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* das tun, doch wären die Ergebnisse sehr bemerkenswert. *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* sowie *Lasowski* und *Kogan* erklären sich die Verstärkung der hyperergischen Entzündung durch eine stärkere Einbeziehung der Nerven in den allergischen Prozeß, wobei sie die Veränderungen der Nerven für primär halten. Je ausgedehnter und je stärker die Nerven in den alterativen Prozeß mit einbezogen, also zerstört werden, desto ausgedehnter und heftiger läuft die hyperergische Gewebsreaktion ab. Auf der anderen Seite gibt aber *Wyropajew* an, daß seine Versuche zeigen, daß die der allergischen Entzündung eigentümlichen Veränderungen (Schwellung und Verquellung des Bindegewebes, schwere Störungen der Gefäße usw.) nur dann entstehen können, wenn die Innervation des Gewebes nicht gestört ist, denn nach Durchschneidung der Nerven soll die hyperergische Reaktion schließlich vollkommen verschwinden. Diese sehr auffallenden Widersprüche und die eigene Annahme, daß nervöse Regulations- und Zirkulationsstörungen im Sinne *Rickers* und *Nordmanns* geradezu die Grundlage für das Zustandekommen entzündlicher Reaktionen abgeben können, waren die Veranlassung, eigene Versuche vorzunehmen.

1. Elektrische Reizung des Nervus ischiadicus.

Versuchstechnik. 10 Versuchstiere (Kaninchen) wurden in Abständen von 5 Tagen 5mal mit je 4 ccm Pferde- oder 2 ccm Schweineserum sensibilisiert; das selbst hergestellte Serum war inaktiviert, steril und frei

von Toluolzusatz. 3—4 Wochen nach der letzten Injektion wurde nach Anlegung eines Hautschnittes und Spreizung einer Muskellücke der Nervus ischiadicus bloßgelegt und unweit der Austrittsstelle des Nerven aus dem Wirbelkanal nach vorsichtigem Anlegen der Elektroden elektrisch gereizt. Unmittelbar vorher (5—10 Min.) oder gleichzeitig mit dem Beginn der Reizung erfolgte die Antigengabe (1—2 ccm) in die vom Nervus ischiadicus innervierte Muskulatur. Die Reizung erfolgte mittels Quecksilberunterbrechers mit 150—300 Schlägen in der Minute im Verlaufe einer Zeitdauer von 15 Min. bis zu $\frac{1}{2}$ Stunde. Die andere Extremität der Tiere diente zur Kontrolle. In verschiedenen Zeiträumen nach der Antigengabe, bis zu 24 Stunden, wurden die Tiere getötet, und die entsprechenden Gewebstücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Wiederholte Vergleichsbeobachtungen wurden an Fröschen vorgenommen. Es erwiesen sich nur Sommerfrösche als geeignet. Die Tiere erhielten 0,3 ccm Pferde- oder Schweineserum in den dorsalen Lymphsack und nach 8—14 Tagen die Erfolgsgabe von 0,1 ccm des betreffenden Serums beiderseits in den Musculus gastrocnemius.

Die pathologisch-anatomischen Bilder, die sich in der Muskulatur nach Serumerfolgsgabe und elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus fanden, waren in allen Versuchen übereinstimmend. Bis zu 2 Stunden nach dem Eingriff ergaben sich zunächst makroskopisch beim Vergleich der betreffenden Stellen auf der gereizten und auf der nichtgereizten Seite keinerlei erkennbare Unterschiede. Mikroskopisch wurden beiderseits jeweils die am intensivsten betroffenen Stellen miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, daß auf den zahlreichen Schnitten durch die Muskulatur entweder gleich starke oder stärkere Entzündungserscheinungen im Muskelgewebe der nicht gereizten Seite auftraten (vgl. hierzu Abb. 6—9). Nach 3, 4 und 5 Stunden ist in diesen Verhältnissen weder makroskopisch noch mikroskopisch eine Änderung eingetreten. Auch 6 Stunden nach elektrischer Reizung und Antigengabe ist der Beweis nicht zu erbringen, daß die entzündlichen Reaktionen in der Muskulatur auf der Seite, wo der Ischiadicus gereizt wurde, ausgesprochener und schwerer wären. Auch im Verlaufe einer längeren Zeit von bis zu 24 Stunden und darüber hinaus ändert sich an diesen Befunden nichts mehr. Um auch wirklich ganz sicher zu gehen und etwaige Fehler und Ungenauigkeiten der Versuchsanordnung auszuschließen, wurden die Kontrolluntersuchungen am Frosche vorgenommen. Die mikroskopische Untersuchung des isoliert gelegenen und gut abgegrenzten Gastrocnemius gestattet es, am Totalpräparat dieses Muskels ausgezeichnete Vergleiche anzustellen. Es kommt jedoch noch hinzu, daß der Ablauf der allergisch-hyperergischen Entzündung am Kaltblütler träger ist und deshalb in vieler Hinsicht geeigneter für die Beobachtung des feineren Ablaufes der entzündlichen Zellreaktionen. Die Beobachtungen an den sensibilisierten Fröschen

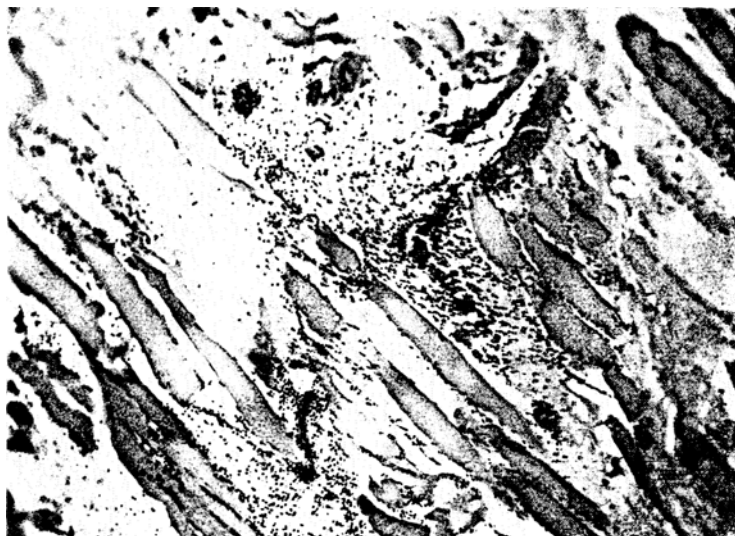


Abb. 6. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 2—4 Stunden nach Antigengabe und elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus (Kaninchen). H. E. Vergr. 1:50.



Abb. 7. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 2—4 Stunden nach Antigengabe ohne elektrische Reizung des Nervus ischiadicus (Kaninchen). H. E. Vergr. 1:80.

lieferten die gleichen Ergebnisse wie die am Kaninchen. Danach läßt es sich also nicht beweisen, daß eine Reizung des Nervus ischiadicus

zu einer Beschleunigung und Verstärkung der allergisch-hyperergischen Reaktion der Muskulatur führt (vgl. auch Abb. 10, 11). Damit muß auch ganz allgemein die Anschauung, als führe eine elektrische Reizung eines gemischten, peripheren Nerven zu einer Verstärkung und Beschleunigung einer allergisch-hyperergischen Entzündung, abgelehnt werden. Ob man also den Nervus ischiadicus elektrisch reizt oder ob man ihn nicht reizt, am *qualitativen* Charakter der Entzündung wird



Abb. 8. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 6—12 Stunden nach Antigengabe und elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus (Kaninchen). H. E. Vergr. 1 : 110.

dadurch nichts geändert. Daß sich natürlich gewisse Unterschiede dadurch ergeben, daß sich entzündungserregende Stoffe oder Antigene, und damit auch die reaktiven Vorgänge im Gewebe je nach dem Grade und der Dauer einer elektrischen Nerv-Muskelreizung weiter ausbreiten, ist selbstverständlich. Der wesentliche Erfolg einer Ischiadicusreizung besteht doch darin, daß man von einer aktiven Hyperämisierung abgesehen, mit Hilfe der infolge der Reizung auftretenden rhythmischen, dauernden Zuckungen der Myofibrillen und Muskelbündel, die entzündungserregenden Stoffe mechanisch ausgedehnter in die Muskulatur hineinverteilt, während sie auf der nichtgereizten Kontrollseite zunächst mehr am Orte der Einbringung verbleiben. Daß eine stärkere Einbeziehung des Nervensystems in den allergischen Prozeß ein Umstand ist, der den Verlauf desselben beschleunigt, läßt sich mit elektrischer Reizung nicht beweisen, weil bei den angewandten Reizen die Degeneration der Nerven nicht früher und nicht ausgedehnter gefunden werden

konnte als auch sonst bei der hyperergischen Entzündung. Man kann sich aber vorstellen, daß bei genügend lange fortgesetzten Zuckungen der Muskulatur durch Nervenreizung, schließlich eine Erschöpfung der Muskeln eintritt und eine örtliche Überladung mit Stoffwechselabbauprodukten, so daß das Gewebe in diesem Zustande dann allen einwirkenden Schädlichkeiten zunehmend widerstandsloser erliegt. Das würde ganz allgemein gelten und beweist nichts für eine für die allergisch-hyperergische Reaktion spezifische Nervenwirkung.

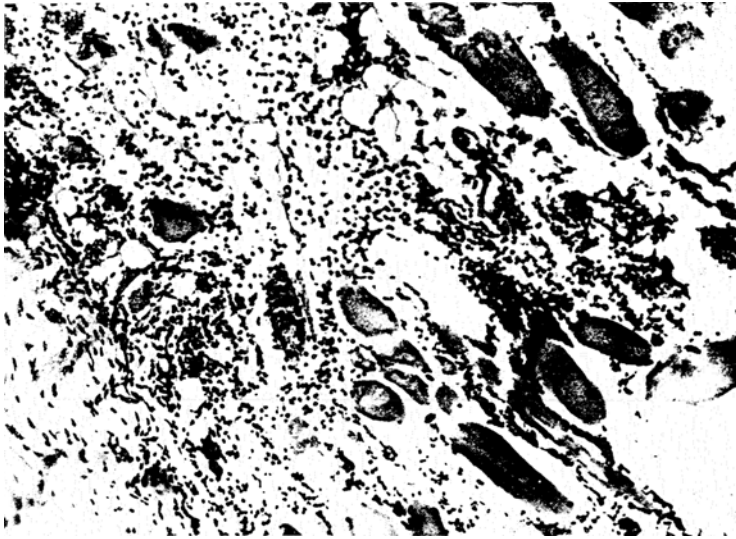


Abb. 9. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 6--12 Stunden nach Antigengabe ohne elektrische Reizung des Nervus ischiadicus (Kaninchen). Die Entzündung ist hier auf der nicht gereizten Seite deutlich stärker ausgesprochen. H. E. Vergr. 1:110.

Zusammengefaßt kann also nur soviel gesagt werden: durch eine elektrische Reizung des Nervus ischiadicus kann eine allergisch-hyperergische Reaktion nach örtlicher Antigengabe in die Muskulatur durch diffusere Verteilung der Antigene im Gewebe weiter verbreitet werden. Für diese Unterschiede rein quantitativer Art können auch periphere Nerveneinflüsse verantwortlich gemacht werden, jeweils entsprechend ihrer funktionellen Bedeutung, die sie für den jeweiligen Ort der Auswirkung besitzen. An der Art der hyperergischen Entzündung wird durch elektrische Reizung eines peripheren Nerven nichts geändert.

2. Durchschneidung des Nervus ischiadicus und Entnervung der hinteren Kaninchenextremität.

Nach allen bisher gemachten Erfahrungen bei der Entzündung überhaupt kann es eigentlich keinem Zweifel mehr unterliegen, daß eine

möglichst vollständige Zerstörung der Nerven, zunächst auch den Ablauf einer hyperergischen Entzündung auf spezifisch allergischer Grundlage, stürmischer gestaltet. Für die hyperergische Entzündung bestreiten das nur noch *Lasowski* und *Kogan*, insofern, als daß sie behaupten, an einer denervierten Extremität wäre nach 3—4 Wochen eine hyperergische Entzündung nicht mehr auszulösen. Das wäre aber sehr merkwürdig, wenn man sich einmal klar macht, was überhaupt unter einer hyperergischen Entzündung zu verstehen ist. Zunächst einmal handelt es sich bei den in Frage stehenden Modellversuchen um eine spezifische Allergie, und zwar um eine verstärkte, also spezifische Hyperergie. Die spezifische hyperergische Reaktion ist durch eine Sensibilisierung des ganzen Körpers bedingt, weil sie in jedem Organ und in jedem Gewebe, wo das Antigen hingelangt, in Erscheinung tritt. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, daß die jeweilige Antigenantikörperreaktion im Gewebe wie in den Säften abläuft. Die geweblichen Veränderungen der hyperergischen Entzündung sind einmal von *Klinge* gekennzeichnet „als eine in jeder Weise stürmisch ablaufende, entzündliche Lebenserscheinung mit Verstärkung der Reaktion der Gefäße, der Exsudatbildung, der hämatogenen und histiogenen Zellphänomene des Entzündungsgeschehens und der Schädigung des Gefäß- und Bindegewebes“. Wäre also diese hyperergische Entzündung an einer entnervten Extremität nicht mehr auszulösen, dann würde das bedeuten, daß in dem betreffenden Gliede keine Antikörper mehr vorhanden sind oder jedenfalls, daß die Umstimmung der Gewebe streng an die Anwesenheit von Nerven gebunden ist. Es müßte also am spezifisch sensibilisierten Tiere an der denervierten Extremität kein *Arthussches* Phänomen hervorzurufen sein. Das *Arthussche* Phänomen tritt aber an der gelähmten Extremität vorbehandelter Tiere auf. Diese einfache, experimentelle Tatsache ist mit der von *Wyropajew* vertretenen Anschauung, daß eine hyperergische Entzündung nur dann entstehen kann, wenn die Innervation des Gewebes nicht gestört ist, unvereinbar. Bringt man eine isolierte, glatte Muskelzelle mit dem spezifischen Antigen in Berührung, so erfolgt die anaphylaktische Reaktion derselben, und wer wollte behaupten, daß jene noch innerviert wäre. Durch entsprechende Beeinflussung der Innervation kann man bei entsprechender Reaktionslage eine allergisch-hyperergische Entzündung in Gang bringen, aber nur dort, wo man damit wie z. B. im Verdauungskanal eine Schutzwirkung von Zellen durchbricht oder Bedingungen für Änderungen der Zirkulation schafft. Verabfolgt man jedoch wie z. B. am Wurmfortsatz die Antigene *direkt* in das Gewebe, wo immer eine Reaktion eintritt, so ist keine Beeinflussung der Nerven denkbar, durch die man ihr Auftreten jemals verhindern könnte. Genau das gleiche ist an der Muskulatur der Kaninchenextremität der Fall. Der Charakter einer Entzündung als spezifisch hyperergische Entzündung ist nach

direkter Antigengabe in die Muskulatur nicht unmittelbar an das Vorhandensein von Nerven gebunden. Die hyperergische Entzündung tritt an der Muskulatur sensibilisierter Tiere unter diesen Umständen immer auf, gleichgültig, ob man die Nerven reizt, sie überwiegend ausschaltet oder gar nicht beeinflusst, sie kommt im ganzen Bindegewebs-Muskel- und Gefäßapparat zustande und beruht auf einer spezifischen Sensibilisierung des ganzen Körpers. Auf die Einwirkung von ursprünglich



Abb. 10. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 4--8 Stunden nach Antigengabe und radikaler Entnervung der hinteren Extremität (Kaninchen). Stärkere Entzündung auf der denervierten Seite. H. E. Vergr. 1:70.

reizlos vertragenen, spezifischen Antigenen ist im entsprechend sensibilisierten Organismus die auftretende Entzündung unter allen Umständen: *eine spezifisch hyperergische*. Für die zum Entzündungskomplex gehörenden Vorgänge spielt aber das Nervensystem immer die gleiche Rolle, gleichgültig, ob es sich um eine spezifische oder unspezifische, um eine hyperergische oder um eine nichthyperergische Entzündung handelt. So zeigte sich auch bei den vorgenommenen Untersuchungen nach Entnervung der hinteren Kaninchenextremität, daß die hyperergische Entzündung in den ersten Stunden und Tagen nach radikaler Entnervung wie überall stürmischer und lebhafter verläuft (Abb. 10--13), was sich einfach durch die Ausschaltung sensibler Nerven, des Sympathicus und der im Ischiadicus überwiegenden Vasomotoren erklärt. Es tritt hier genau das gleiche ein, wie schon bei den Versuchen am vegetativen Nervensystem. Diese Ergebnisse stimmen vollkommen mit denen von *Shimura* überein, der bei seinen Reiz- und

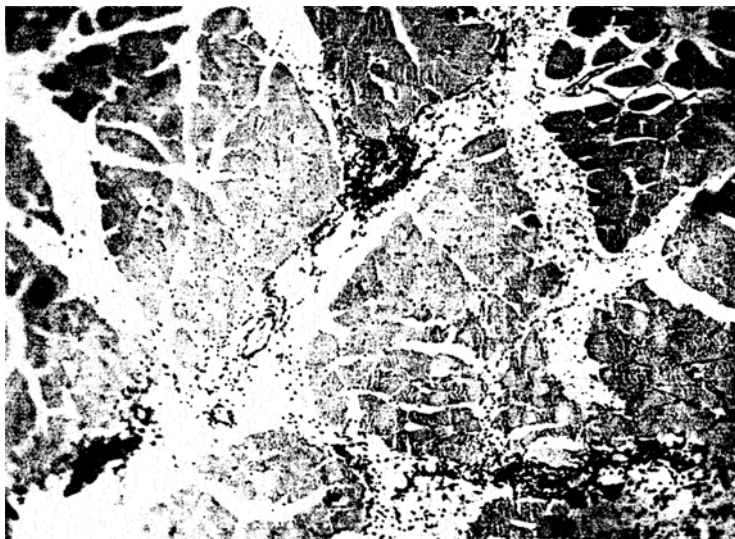


Abb. 11. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 4—8 Stunden nach Antigengabe und ohne Beeinflussung der Nerven (Kaninchen) H. E. Vergr. 1 : 70.

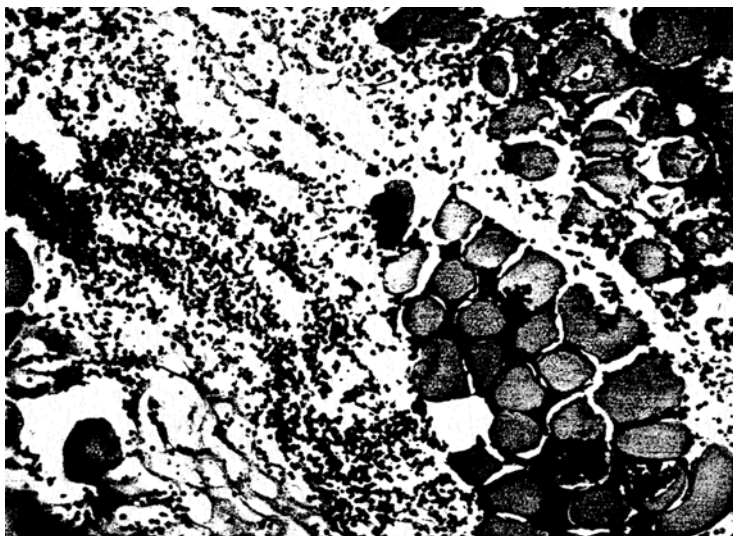


Abb. 12. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 10—16 Stunden nach Antigengabe und radikaler Entnervung der hinteren Kaninchenextremität. H. E. Vergr. 1 : 110.

Entzündungsversuchen ganz allgemein fand, daß nach einer Durchschneidung des Nervus ischiadicus und Unterbrechung der Sympathicus-

zweige an der Kaninchenextremität oder nach Durchtrennung der Nervi auricularis major und minor und Sympathiensausschaltung am Ohre die Entzündungserscheinungen zunächst lebhafter auf der empfindungslos gemachten und sympathektomierten Seite verlaufen, was für die hyperergische Entzündung am Kaninchenohr auch von *Klinge* bestätigt wurde. Verabfolgt man die Serumantigengabe 3—4 Wochen nach der Entnervung in die Muskulatur der hinteren Extremität, so kommt die allergisch-hyperergische Entzündung auf der entnervten Seite in der

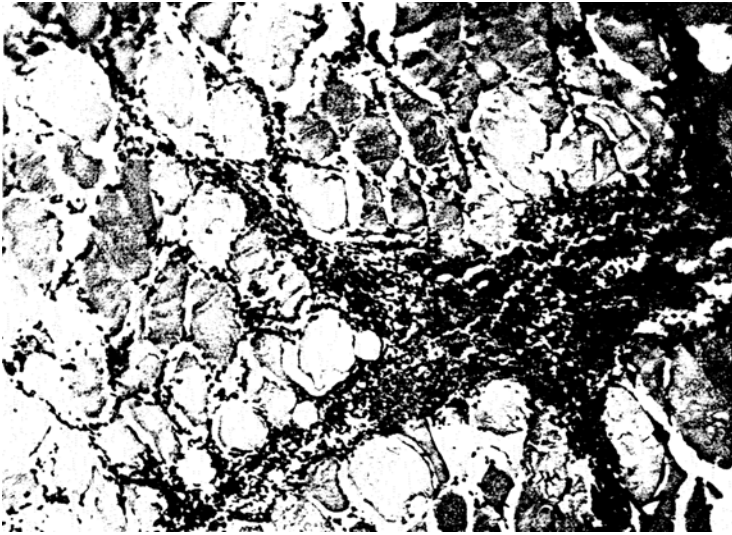


Abb. 13. Allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur 10—16 Stunden nach Antigengabe und ohne Beeinflussung der Nerven (Kaninchen). E. H. Vergr. 1:110.

gleichen Weise zur Ausbildung wie auch auf der normalen Kontrollseite, die Gefäße verfügen wahrscheinlich über genügend Ausgleichsmechanismen. Davon, daß die hyperergische Entzündung dann nicht mehr auslösbar wäre, konnte nichts bemerkt werden. Vielmehr ließen sich auch für die hyperergische Entzündung auf spezifisch allergischer Grundlage die Ergebnisse *Shimuras* bestätigen, daß Entzündungsversuche ganz allgemein bei gleichartig vorbehandelten Tieren nach etwa 1 Monat auf der entnervten Seite wie auf der Vergleichsseite in jeder Beziehung gleichartig verlaufen. Schließlich bedarf es kaum einer Erwähnung, daß eine elektive Durchschneidung der peripheren, motorischen und sensiblen Nerven nach einer Degeneration derselben, bei Unversehrtheit des Sympathicus, also wenn eine Frist von etwa 4 Wochen zwischen der Durchschneidung und dem Versuch verstrichen ist, auch am sensibilisierten Tiere für die hyperergische Entzündung die Bedingungen für einen schwereren Verlauf abgibt, denn am unempfindlich

gemachten Gliede ist im allgemeinen eine Heilung immer erschwert und meist erfolgt ein Ausgang des entzündlichen Geschehens in Nekrose. Für die vergleichende Beurteilung der allergisch-hyperergischen Reaktion nach Nervendurchschneidung muß wie schon bei den Versuchen mit elektrischer Heizung des Nerven der Umstand betont werden, daß nach örtlicher Antigengabe, wie ganz allgemein nach Verabfolgung entzündungserregender Stoffe, dieselben an einer gelähmten Extremität am Orte der Einwirkung verbleiben, während sie auf der gesunden Seite diffuser im Gewebe verteilt werden, und deshalb auch die entzündlichen Reaktionen bis zu einem gewissen Grade vermehrt erscheinen können. Der Umstand zeigt wieder die Bedeutung der funktionellen Impulse der Nerven für die Reaktionen am jeweiligen Orte der Auswirkung für den Ablauf des krankhaften Geschehens und kann nicht spezifisch für die allergisch-hyperergische Entzündung gelten, sondern gilt für die Entzündung ganz allgemein. Ein Wort noch zu der Beobachtung *Nägels*, daß die *Pirquetsche* Probe beim Menschen negativ ausfällt, wenn man den entsprechenden Hautbezirk zuvor mit Novocain anästhesiert. Für die veränderte Reizbeantwortung wird man dabei u. a. in erster Linie Änderungen des kolloidchemischen Zustandes des Gewebes berücksichtigen müssen, die durch die Einspritzung der anästhesierenden Flüssigkeit verursacht werden können, denn *Shimura* fand bei seinen Entzündungsversuchen am Kaninchenaugen, das mit Cocain unempfindlich gemacht wurde, nur einen verzögerten Eintritt der Reaktion. Der weitere Verlauf der Entzündung war jedoch am unempfindlich gemachten Auge stürmischer und schwerer. Ob der negative Ausfall der *Pirquet*-schen Probe also durch die anästhesierende Nervenwirkung zu erklären ist, bleibt sehr fraglich.

Zusammenfassende Bemerkungen. Für die Beziehungen zwischen Nervensystem und allergisch-hyperergischer Entzündung gilt für die peripheren Nerven grundsätzlich das gleiche, was für die vegetativen gilt. Dabei ist wiederum zu betonen, daß periphere Nerveneinflüsse von mehr sekundärer Bedeutung sind, da im allergischen Organismus die angreifenden Stoffe im allgemeinen über den Kreislauf im Gewebe und in den Organen wirksam werden. Darum betonte schon *Nordmann* besonders die wichtige Rolle der nervösen Blutregulation und die Bedeutung der lokalen, vom Zentralnervensystem unabhängigen, nervösen Apparate in den Organen für das Zustandekommen anaphylaktischer Vorgänge.

III. Teil.

Morphologische Untersuchungen über die Beteiligung der vegetativen und peripheren Nerven an der allergisch-hyperergischen Entzündung.

Über die Beteiligung des Nervensystems am Vorgange der allergisch-hyperergischen Entzündung liegen in der Literatur nur vereinzelte

Angaben von *Lasowski* und *Kogan* und von *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* vor. *Lasowski* und *Kogan* beschreiben in der Muskulatur der Kaninchenextremität nach Serumeinführung bei sensibilisierten Tieren 3 Stunden nach erfolgter Antigengabe Degenerationen der motorischen Nerven. *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* sahen 35 Min. nach elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus und Serumerfolgsgabe in die Muskulatur der hinteren Kaninchenextremität Veränderungen von Nervenfasern im Sinne einer Degeneration, während die Nervenfasern in der nicht gereizten Kontrollextremität erst etwa nach 3 Stunden auftraten. Dabei war im Bereiche dieser Nervenfaserveränderungen die Muskulatur noch vollkommen intakt. Daraus folgerten sie, daß die degenerativen Veränderungen der peripheren motorischen Nerven bei der allergisch-hyperergischen Entzündung primärer Natur sein müssen. Morphologische Untersuchungen über die Beteiligung des vegetativen Nervensystems liegen meines Wissens in der Literatur nicht vor.

1. Vegetative Nerven.

Die morphologischen Untersuchungen über die Veränderungen am vegetativen Nervensystem, wurden im wesentlichen am Modellversuch der allergisch-hyperergischen Appendicitis vorgenommen. Es ergaben sich an der Appendix schwere degenerative Veränderungen am intramuralen Ganglienapparat des Plexus myentericus Auerbachi. Die degenerativen Schäden treten schon zu einer Zeit auf, wo die entzündlichen Erscheinungen des Gewebes in der unmittelbaren Umgebung der Ganglienplexus noch nicht besonders schwer genannt werden dürfen, doch besteht schon eine fortgeschrittene, ödematöse Auflockerung und Quellung des Bindegewebes in den angrenzenden Gewebsbezirken. 16 Stunden nach Verabfolgung des Antigens sind die Entzündungserscheinungen am Wurmfortsatz schon stärker ausgesprochen, vorwiegend innerhalb der Lymphplexus und der Follikel. Etwa um diese Zeit beginnt die entzündliche Infiltration der äußeren Wandschichten deutlich zu werden. Etwa 4 Stunden früher treten die ersten Leukozyten zwischen die Muskulatur, und um diese Zeit kann auch eine schwere Alteration der intramuralen Ganglienzellen beobachtet werden: Auflösung des Kernes und der Chromatinsubstanz, Quellung, Körnung und Fensterung. Diese frühzeitigen, schweren degenerativen Veränderungen am intramuralen Ganglienapparat können unter anderem zu einer Lähmung im betreffenden Bereiche des Plexus führen und damit zum Stillstand der Bewegung des entsprechenden Darmabschnittes. Gerade für die Pathogenese der Appendicitis ist nach *Rössle* die Lähmung der Peristaltik ein Umstand, dem vom funktionellen Standpunkt aus die größte Bedeutung zukommt. Auch nach Untersuchungen von *Läwen*, *Bibl*, *Lauber*, *Sunder-Plaßmann* steht die motorische Funktion der Appendix in enger Beziehung zur Pathogenese und Klinik der akuten

und chronischen Appendicitis. Diese morphologischen Befunde am *Auerbachschen* Plexus des Kaninchenwurmfortsatzes weisen auf die besonders hochgradige Empfindlichkeit der vegetativen Nerven im sensibilisierten Organismus hin und beweisen die engen Zusammenhänge zwischen allergisch-hyperergischer Gewebsreaktion und dem vegetativen Nervensystem. Die sehr frühzeitigen Störungen im autonomen Nervenapparat können aber, wie im ersten Teil der Untersuchungen bewiesen werden konnte, für das Zustandekommen und für den Ablauf der allergisch-hyperergischen Entzündung von entscheidender Bedeutung sein.

Wie im Tierversuch am spezifisch sensibilisierten Organismus, so ließen sich auch beim Menschen frühzeitige und schwere Veränderungen im vegetativen Nervensystem nachweisen. Beim akuten fieberhaften Rheumatismus, einem auf dem Boden hyperergisch-allergischer Reaktionslage beruhenden Krankheitsgeschehen, ließen sich degenerative Veränderungen der Neurofibrillen in den Spinalganglien auffinden. Mächtige, blasige Anschwellungen und Vakuolenbildungen der Achsenzylinder konnten beobachtet werden. Danach wird man auch beim Rheumatismus Veränderungen und Funktionsstörungen im vegetativen Nervensystem für die Pathologie und Klinik in Rechnung stellen müssen.

Frühzeitige schwere, degenerative Schäden der vegetativen Nerven gehören demnach mit zu den ersten morphologisch faßbaren Substraten der allergisch-hyperergischen Reaktionen im Gewebe und in den Organen. Reizerscheinungen und Ausfälle im vegetativen Nervensystem aber können wiederum primär und sekundär für Zustandekommen und Ablauf jener krankhaften Vorgänge von entscheidendem Einfluß sein.

2. Periphere Nerven.

Wenn eine frühzeitige, schwere Beteiligung vegetativer Nerven am Vorgange der allergisch-hyperergischen Entzündung zu erweisen war, so ist anzunehmen, daß die gleichen Gesetzmäßigkeiten auch der Beteiligung der peripheren Nerven am Vorgange der hyperergischen Gewebsreaktion zugrunde liegen. Mehr oder weniger schwere, sekundäre Schädigungen der Nerven werden bei jedem entzündlichen Vorgange im Gewebe beobachtet. *Lasowski*, *Wyropajew* und *Jurmann* wollen bei ihren Untersuchungen den Beweis erbracht haben, daß der Beteiligung der Nerven bei der allergisch-hyperergischen Entzündung ganz spezifische Gesetzmäßigkeiten zugrunde liegen. Nach elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus an der hinteren Kaninchenextremität beobachteten sie primäre Degenerationen motorischer Nervenfasern, fern vom Orte der eigentlichen entzündlichen Gewebsreaktion. Zur Prüfung dieser Fragen wurden nunmehr morphologische Untersuchungen über die Beteiligung der Neurofibrillen am Vorgange der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion nach elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus

ebenfalls an der hinteren Kaninchenextremität vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß an Nervenstämmen von mittlerem Kaliber an der Kaninchenextremität noch nach einer Zeit von 24 Stunden nach Verabfolgung des Serumantigens in die Muskulatur und $\frac{1}{2}$ stündiger elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus in unmittelbarer Nachbarschaft schwerster, entzündlicher Prozesse an Muskulatur, Bindegewebe und Gefäßen, nicht die geringsten Anzeichen dafür vorhanden sind, die sichtbar auf eine *primäre* Beteiligung der peripheren Nerven am Vorgange der

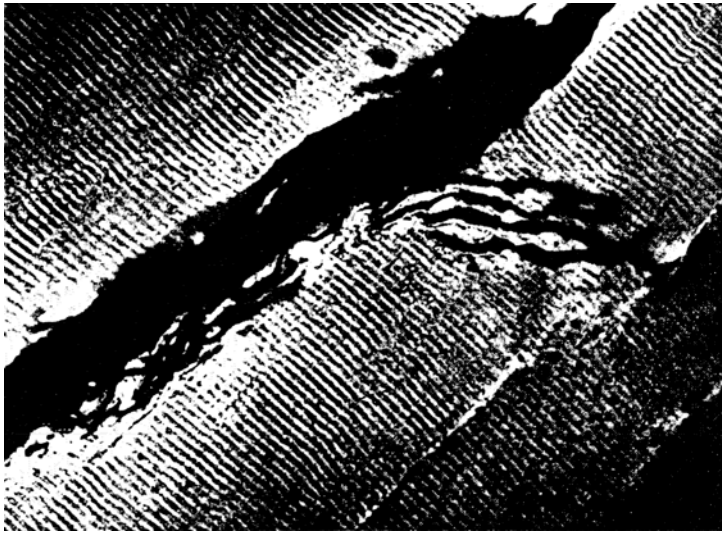


Abb. 14. Vollkommen erhaltene Neurofibrillen aus der unmittelbaren Nachbarschaft der allergisch-hyperergischen Entzündungsherde in der Muskulatur. 12 Stunden nach Verabfolgung des Serumantigens und elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus. Über intakte Myofibrillen ziehen auch intakte Neurofibrillen. Bielsch. Meth. Vergr. 1:700.

allergisch-hyperergischen Entzündung schließen lassen. Die unmittelbar neben der schwer geschädigten Muskulatur im angrenzenden Bindegewebe verlaufenden Neurofibrillen in den Nervenstämmen sind morphologisch unverändert, obwohl in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft Capillaren mit deutlicher leukocyärer Reaktion liegen und angrenzend unterhalb der Fascie die Muskulatur schwer geschädigt ist. Bei Silberimprägnation imprägnieren sich die schnurgeraden Achsenzylinder in ganzer Ausdehnung gleichmäßig und scharf. Was an den Nervenstämmen von mittlerer Stärke zu beobachten ist, das gilt auch von den feineren und allerfeinsten Aufzweigungen der Neurofibrillen. In unmittelbarster Nachbarschaft schwer geschädigter Muskelbündel mit starker leukocyärer Reaktion im Gefäß-Bindegewebe sind noch nach 24 Stunden lang fortschreitend wirkender entzündlicher Reaktion die Neurofibrillen morphologisch intakt. Über die gesunden Myofibrillen ziehen auch

gesunde Achsenzylinder hin. Diese Verhältnisse veranschaulicht die Abb. 14. Man braucht die morphologischen Bilder nicht zu zeichnen, man kann sie sehr gut photographieren; dann stellt sich meistens heraus, daß gewisse Unregelmäßigkeiten der Struktur in den Bereich der normalen Varicositäten motorischer Neurofibrillen gehören oder durch unvollkommene Technik des Imprägnationsverfahrens bedingte Täuschungen sind. Wo allerdings im hyperergischen Entzündungsherd Gefäß-Bindegewebe und Muskulatur der ausgedehnten Zerstörung anheimfallen, da gehen auch sehr rasch die Nerven zugrunde. Das ist sehr bemerkenswert. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Nerven bei der Entzündung ganz im allgemeinen von einer erstaunlichen Resistenz sind, die in keinem Verhältnis steht zu der feinen Anatomie und empfindlichen Funktion der Neurofibrillen. Neuere Untersuchungen von *Stöhr jr.* bringen dafür erneut die eindeutigen Beweise. *Stöhr* fand starke Nervenbündel im Grunde chronisch-entzündlicher Magengeschwüre 1½ mm weit frei in die Magenöhle hineinragen. Selbst in diesen Nervenbündeln lagen noch eine große Anzahl feiner, normaler Achsenzylinder. *Stöhr* gibt an, daß sogar in den Zonen der fibrinoiden Nekrose bei solchen chronischen Magengeschwüren die dort verlaufenden Nervelemente keineswegs immer dem Untergange verfallen zu sein brauchen. Vielleicht infolge ihres kontinuierlichen Zusammenhanges mit dem übrigen nervösen Syncytium lassen sich sehr häufig noch gut erhaltene Achsenzylinder in erheblicher Zahl beobachten, während von den anderen Gewebsarten nur noch nekrotisierende Zellreste und absterbende Kernformen vorhanden sind. Demnach setzen nach den Untersuchungen von *Stöhr jr.* die Nervenfasern den die allgemeine Nekrose bedingenden Faktoren von allen Gewebsarten den stärksten Widerstand entgegen. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die chronischen Formen der gewöhnlichen Entzündungen. Bei der hyperergischen Entzündung auf spezifisch allergischer Grundlage fanden sich auch die peripheren Nerven und die Endaufzweigungen der Neurofibrillen mikroskopisch niemals allein und nachweisbar zuerst geschädigt. Die degenerativen Veränderungen treten im Bereiche der Entzündung frühzeitig auf, doch nehmen die Nerven keine Sonderstellung ein, sondern Nerv wie Gewebe sind im allergischen Organismus überempfindlich.

Was sich im Serumhyperergie-Modellversuch beobachten ließ, findet seine Gegenstücke wiederum an den peripheren Nerven beim Gewebsbild des akuten fieberhaften Rheumatismus. Man kann dabei feststellen, daß die terminalen Neurofibrillen der motorischen Endplatten nicht eher zugrunde gehen, als das versorgte Gewebe auch. Es läßt sich zeigen, daß sich die motorischen Endapparate in der Muskulatur beim akuten Rheumatismus noch als intakt erweisen zu einer Zeit, wo in der mesenchymalen Zwischensubstanz bereits deutliche Verquellungen und Kernvermehrungen erkennbar sind. Schließlich gehen diese nervösen

Apparate zugrunde. Zwischen Körnern, Vakuolen und Stücken von Fibrillen ist die ursprüngliche Form der motorischen Endausbreitung gerade noch erkennbar. In diesem Stadium der Entartung der nervösen Substanz ist in dem Innervationsgebiet das Mesenchym schon geschädigt, die Hülle der Myofibrillen gequollen, und die Struktur der Querstreifung beginnt undeutlich zu werden. Damit dürfte auch für die peripheren Nerven der Beweis erbracht sein, daß die degenerativen Schädigungen der Nervelemente im Zusammenhange mit der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion sehr frühzeitig auftreten. Bei der hyperergischen Entzündung auf spezifisch-allergischer Grundlage konnte also morphologisch der Nerv niemals allein geschädigt gefunden werden. Für die Anschauung, daß die hyperergische Entzündung ihren primären Angriffspunkt an den Nerven hat, ließen sich keine Beweise beibringen. Auch *Fröhlich*, der als erster Untersuchungen über diese Zusammenhänge vorgenommen hat, berichtet nur von einer frühzeitigen Beteiligung der nervösen Substanz. Auch er fand immer die übrigen Gewebe gleichzeitig geschädigt. Bei der hyperergischen Entzündung treten die Veränderungen aller Gewebe frühzeitig und stürmisch ein und damit auch die Veränderungen und degenerativen Erscheinungen der nervösen Substanz. *Nerv* wie *Gewebe* sind im allergischen Organismus gleich überempfindlich geworden. Die Tatsache aber, daß es bei der hyperergischen Entzündung im allergischen Organismus neben Schädigungen in erster Linie des Mesenchyms sehr frühzeitig zu Veränderungen des vegetativen und peripheren Nervensystems kommt, ist deshalb von der größten Bedeutung, weil es als Folge davon wiederum zu Funktionsstörungen vorwiegend der vom Zentralnervensystem weitgehend unabhängigen nervösen Apparate in den Organen und zu Zirkulationsstörungen (*Nordmann*) kommt, die, wie experimentell gezeigt werden konnte, für das Zustandekommen und den Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktionen von entscheidender Bedeutung sein können.

Zusammenfassung der Ergebnisse der experimentellen und morphologischen Untersuchungen.

1. An dem Modellversuch einer lymphogenen, allergisch-hyperergischen Appendicitis konnte gezeigt werden, daß eine allergisch-hyperergische Entzündung nach Ausschaltung des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren akuter und stürmischer verläuft.

2. Es konnte am Wurmfortsatz des Kaninchens der Beweis erbracht werden, daß durch Eingriffe am Sympathicus und Vagus im Sinne einer Sympathicusausschaltung und Vaguserregung eine allergisch-hyperergische Entzündung nach Antigengabe in das *Lumen* des Wurmfortsatzes auch dort hervorgerufen werden kann, wo sie normalerweise bei bestehender Überempfindlichkeit und Anwesenheit von Antigenen nicht in die Erscheinung tritt. Da durch eine möglichst weitgehende Aus-

schaltung der Vasoconstrictoren und Reizung der Dilatoren und damit verbundene Änderungen von Motilität, Sekretion und Resorption, in erster Linie auf dem Boden entsprechender Zirkulationsstörungen im Modellversuch eine entzündliche Reaktion hervorgerufen werden konnte, wurde auch die allgemeine Bedeutung nervöser Regulationsstörungen für die Pathogenese der Appendicitis ausführlich erörtert.

3. Es ließ sich zeigen, daß es durch Beeinflussung der vegetativen Innervation im Sinne einer möglichst weitgehenden Ausschaltung der Nerven auf dem Boden entstehender Kreislaufstörungen gelingt, an der Niere schwere allergisch-hyperergische Schädigungen hervorzurufen durch eine direkte Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn sowie auch auf dem Wege über den allgemeinen Kreislauf. An der Niere wird das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Reaktionen durch vorwiegende Ausschaltung der Vasoconstrictoren begünstigt, und die einmal in Gang gekommenen Prozesse verlaufen stürmischer und schwerer.

4. An der hinteren Kaninchenextremität zeigte sich nach Versuchen am Nervus ischiadicus, daß eine elektrische Reizung peripherer Nerven den qualitativen Charakter einer allergisch-hyperergischen Entzündung nicht ändert.

5. Am Charakter der Entzündung als spezifisch hyperergischer Entzündung kann auch nach einer völligen Denervierung an der hinteren Kaninchenextremität nach direkter Antigengabe in das Gewebe nichts geändert werden, ihr Auftreten ist in diesem Sinne an das Vorhandensein von zu- und ableitenden Nervenbahnen nicht gebunden.

6. In den ersten Stunden und Tagen verläuft die allergisch-hyperergische Entzündung in der Muskulatur einer radikal entnervten Kaninchenextremität stürmischer und lebhafter.

3—4 Wochen nach der Denervierung kommt die allergisch-hyperergische Entzündung auf der entnervten Seite in gleicher Weise zur Ausbildung wie auf der normalen Seite. Quantitative Unterschiede erklären sich in erster Linie durch den Ausfall der Motilität. Es liegt demnach der berechnete Grund vor zu der Annahme, daß den Beziehungen des Nervensystems für die hyperergische Entzündung keine anderen Gesetzmäßigkeiten zugrunde liegen, als den Beziehungen zwischen Nervensystem und Entzündungserregung überhaupt.

7. Es lassen sich morphologisch bei der allergisch-hyperergischen Entzündung wie schon beim Gewebsbild des akuten fieberhaften Rheumatismus sehr frühzeitig schwere und degenerative Veränderungen im vegetativen und peripheren Nervensystem nachweisen. Bei der hyperergischen Entzündung konnte morphologisch der Nerv niemals allein geschädigt gefunden werden. Für die Anschauung, daß die hyperergische Entzündung ihren primären Angriffspunkt an den Nerven hat, ließen sich keine Beweise beibringen. Bei der hyperergischen Entzündung im allergischen Organismus kommt es neben Schädigungen in

erster Linie des Mesenchyms sehr frühzeitig zu einer Beteiligung des vegetativen und peripheren Nervensystems. Hieraus können wiederum Funktions- und Zirkulationsstörungen vorwiegend der vom Zentralnervensystem weitgehend unabhängigen nervösen Apparate in den Organen abgeleitet werden, die, wie experimentell gezeigt wurde, für Zustandekommen und Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktionen von entscheidender Bedeutung sein können.

Schrifttum.

- Abrikossov*: Virchows Arch. **295**, 663 (1935). — *Adelsberger, L.* u. *H. Munter*: Alimentäre Allergie. Halle a. S.: Carl Marhold 1934. — *Ahlström, C. G.*: Zur Pathogenese der akuten diffusen Glomerulonephritis, S. 12, 47, 48f. Kopenhagen: Lewin & Munksgaard 1936. — *Aschoff, L.*: Wurmfortsatzentzündung. Jena: Gustav Fischer 1908. — Der appendizitische Anfall. Berlin u. Wien: Julius Springer 1930. — *Böhmig, R.*: Z. Hyg. **115**, 2, 406 (1933). — *Domagk, G.* u. *C. Neuhaus*: Virchows Arch. **264**, 522 (1927). — *Fahr, Th.*: Verh. dtsh. path. Ges. **1935**, 28, 179. — Handbuch, *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, Teil I. Berlin: Julius Springer 1929. — *Fischer, E.*: Verh. dtsh. path. Ges. **28**, 223 (1935). — Arch. klin. Chir. **180**, 68 (1934). — Dtsch. Z. Chir. **243**, 707 (1934). — *Fischer, E.* u. *H. Kaiserling*: Virchows Arch. **297**, 1, 146 (1936). — *Fröhlich*: Z. Immun.forsch. **20**, 476 (1914). — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Krkh.forsch.* **6**, 279 (1928). — *Groll, H.*: Münch. med. Wschr. **1921**, 1, 869. — Zbl. Path. **31**, 562 (1921). — *Gruber*: Klin. Wschr. **1925**, II, 1972. — *Hirt, Z.* Anat. **91**, 589 (1930). — *Junghans*: s. b. *Klinge* u. Beitr. path. Anat. **92**, 467. — *Jungmann* u. *Meyer*: Arch. f. exper. Path. **73**, 49 (1913). — *Kaiserling, H.*: Virchows Arch. **294**, 414 (1935); **299**, 253 (1937). — Med. Welt **36** (1936). — Dtsch. med. Wschr. **1937**, I, 469. — *Kaiserling, H.* u. *W. Mathies*: Virchows Arch. **295**, 458 (1935). — *Kaiserling, H.* u. *W. Orhse*: Virchows Arch. **298**, 177 (1936). — *Klinge, F.*: Klin. Wschr. **1927**, II, 2265. — Erg. Path. **27** (1933). — Siehe dort ausführliche Angaben der Arbeiten von *Klinge* u. Mitarb. — *Knepper, R.*: Virchows Arch. **296**, 364 (1935). — *Knepper, R.* u. *G. Waaler*: Virchows Arch. **294**, 587 (1935). — *Kreibich, K.*: Die angioneurotische Entzündung. Wien 1905. — *Langley, I. N.*: Das autonome Nervensystem, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1922. — *Lasowski* u. *Kogan*: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — *Lasowski, N. D. N.*, *Wyropajew* u. *M. N. Jurmann*: Virchows Arch. **295**, 334 (1935). — *Läwen, Biebl* u. *Lauber*: Dtsch. Z. Chir. **234**, 490 (1931). — *Masugi, M.* u. *Y. Sato*: Virchows Arch. **293**, 615 (1934). — *Matsubara, Isuo*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **44**, 215 (1936). — *Müller, L. R.*: Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924. — *Nordmann, M.*: Physiologie. Rev. **11**, Nr 1 (1931). — *Ricker, G.*: Virchows Arch. **237**, 281 (1922). — Pathologie als Naturwissenschaft. Relationspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — *Ricker, G.* u. *K. Regendanz*: Virchows Arch. **231**, 1 (1921). — *Rieder, W.*: Arch. klin. Chir. **153**, 68 (1930). — *Rösle, R.*: Verh. dtsh. path. Ges. **25**, 189 (1931). — Wien. klin. Wschr. **1932**, II, — Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — *Shimura, K.*: Virchows Arch. **251**, 160 (1924). — *Siegmund*: Zbl. Path. **35**, 276 (1924); **44**, 314 (1928). — Verh. dtsh. path. Ges. **20**, 260 (1925). — *Stöhr, Ph. jr.*: Virchows Arch. **292**, 595 (1934). — *Sunder-Plamann, P.*: Bruns' Beitr. (Festschrift für *Herm. Coenen*) **155** (1935). — *Sysganow, A. N.*: Z. ges. Anat. u. Entw.gesch. **91**, 771 (1930). — *Urbach, E.*: Klinik und Therapie der allergischen Erkrankungen. Wien: Maudrich 1935. — *Vaubel*: Siehe *Klinge* u. Beitr. path. Anat. **89**, 373 (1932). — *Volhard*: *Krkh.forsch.* **1**, 343 (1925). — *Winkler, K.*: Erg. Path. **28**, 1f. (1934). — *Wyropajew, D. N.*: Virchows Arch. **295**, 65 (1935).