

## Untersuchungen über Entzündung.

### I. Mechanismus der Erhöhung der Capillarpermeabilität bei der Entzündung, mit besonderer Berücksichtigung der Rolle des Histamins.

Von

Otto Bier und M. Rocha e Silva, São Paulo (Brasilien).

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Juli 1938.)

Um die erhöhte Blutversorgung von Organen in Funktion (funktionelle Hyperämie) und von entzündetem Gewebe (Entzündungshyperämie) zu erklären, nimmt man seit den klassischen Arbeiten von *Xavier Bichat* (1818) und *Rudolf Virchow* (1852) das Bestehen eines Regulationsmechanismus im Capillarsystem an, der durch die jeweiligen Bedürfnisse der versorgten Gewebe gesteuert wird.

Das grundlegende Werk von *Krogh* gibt an, daß dieser Regulationsmechanismus von der allgemeinen Innervierung unabhängig ist, und zwar durch direkte Reizung der kontraktilen Elemente (*Rougetsche Zellen*) der Capillarwand ausgelöst wird. Die Reizung, deren Ausmaß sich nach den Bedürfnissen des funktionierenden Gewebes richtet, wird hierbei auf die Wirkung von Stoffen zurückgeführt, die von den gereizten oder verletzten Zellen abgegeben werden. Das Zustandekommen des Regulationsmechanismus suchte schon 1909 *Popielski* durch die Annahme eines hypothetischen „Vasodilatins“ zu erklären, welches in normalen Organen nur in kleinen Mengen vorkomme, sich dagegen in großen Mengen in entzündeten Geweben anhäufen soll.

In der gleichen Richtung bewegten sich Untersuchungen von *Dold* und seinen Mitarbeitern (1911), die feststellten, daß die Organauszüge eine thermostabile Substanz enthalten, welche in normalen Geweben dieselben Störungen der örtlichen Flüssigkeitsversorgung hervorrufen, die wir von entzündeten Geweben her kennen. Für diese Substanz, die in keiner Beziehung zum Anaphylatoxin steht, schlugen sie den Namen „Phlogistin“ vor.

Ähnliche Wirkungen wurden von *Nathan* und *Sack* (1922) mit Hautextrakten erzielt, und zwar besonders, wenn diese aus Geweben gewonnen waren, welche vorher mit ultravioletten Strahlen behandelt worden waren.

Neuerdings haben *Dale* und Mitarbeiter gezeigt, daß Histamin (beta-iminazolaethylamin), das sich leicht mittels Dekarboxylierung von Histidin aus verletzten Geweben gewinnen läßt, auf die Capillaren erweiternd wirkt und eine rasche Steigerung des Flüssigkeitsdurchtritts durch die Capillarwand herbeiführt. Aus den Untersuchungen von

*Dale* und *Laidlaw* (1920) geht hervor, daß Histamin für die Wirkung von *Popielskis* „*Vasodilatin*“ verantwortlich zu machen ist.

Hiernach läßt sich diese Substanz als ein den Capillarkreislauf regulierendes „Gewebehormon“ ansprechen (wir folgen hierbei der Terminologie von *Feldberg* und *Schilf*, 1930). Dieser Gedanke wurde in besonders prägnanter Weise in den vorzüglichen Arbeiten von Sir *Thomas Lewis* und seinen Mitarbeitern weitergeführt. Nach *Lewis* und *Grant* hat die intracutane Einspritzung von Histamin die folgenden 3 Wirkungen: 1. Eine örtliche Erweiterung von Capillaren und Arteriolen, die durch direkte Reizung erzeugt wird; 2. eine Erweiterung der Arteriolen in der Umgebung der Injektionsstelle, die durch einen Axonreflex hervorgerufen wird und 3. eine Steigerung der Durchlässigkeit der kleinen Gefäße durch direkte Reizung, die zur Bildung einer Quaddel führt. In der cocaineisierten Haut lassen sich allein die Wirkungen 1. und 3. feststellen, während die ausgebreitete und unregelmäßig begrenzte Rötung der Haut, die sich von der Reflexgefäßweiterung der Arteriolen herleitet, hier fehlt.

*Lewis* und *Grant* führten aus, daß diese dreifache Wirkung durch eine Vielzahl von verletzenden Faktoren erzielt werden kann, so z. B. durch Kaustica, Säuren, Alkalien, Verbrennungen, Insektenstiche, allergische Reaktionen usw.

In allen diesen Fällen sieht *Lewis* als erste Folge der Reizung die Entwicklung einer von der verletzten Haut gebildeten Substanz an, die er, solange deren chemische Konstitution noch nicht feststeht, als H-Substanz anspricht.

Um der Schwierigkeit Rechnung zu tragen, die sich aus den Tatsachen ergibt, daß die dreifache Wirkung von *Lewis* durch eine einzige Substanz erzeugt wird und daß zudem die Wirkung einer reinen Lösung von Histamin schneller abklingt als die entzündungserregender Agenzien, stellt *Krogh* die Forderung auf, daß von der gereizten Zelle zwei verschiedene Substanzen gebildet werden: Die eine von diesen, die leicht diffundierbar ist, wäre identisch oder wenigstens sehr nahe verwandt mit Histamin; die andere, die weniger diffundierbar ist, wurde von ihm „H-Kolloid“ genannt.

*Dale* (1929) nimmt an, daß die H-Substanz von *Lewis* das durch lockere Bindung an andere gleichzeitig in der verletzten Zelle freiwerdende Substanzen in seiner Wirkung veränderte Histamin sei. In Ergänzung dieser Theorie weist er auf die Möglichkeit hin, daß vielleicht noch ein anderes Gewebehormon bei der Erzielung der „dreifachen Reaktion“ eine Rolle spielen könnte. Hierbei ist besonders an Acetylcholin zu denken, das 1929 durch *Dudley* aus normalem frischem Gewebe isoliert wurde.

Neuerdings (1936) gelang es *Valy Menkin* den Nachweis zu führen, daß in verschiedenen Typen von Entzündungsausschwitzungen eine krystalline stickstoffhaltige Substanz vorkommt, welche eine rasche

Steigerung des Flüssigkeitsdurchtritts durch die Endothelwand hervorruft. Diese Wirkung der fraglichen Substanz läßt sich durch die örtliche Speicherung von intravenös injizierten Farbstoffen, z. B. Trypanblau, innerhalb des behandelten Hautbereiches leicht nachweisen. Für diese Substanz schlägt *Menkin* den Namen *Leukotaxin* vor, da sie auch die Wanderung von Leukocyten hervorruft.

Das *Leukotaxin* wäre nach *Menkin* u. a. aus den folgenden 2 Gründen nicht mit Histamin identisch: 1. Die intracutane Einspritzung von *Menkins* Substanz ruft eine homogene Anhäufung von Trypanblau in dem lokalen Hautbezirk hervor, während nach *Menkin* unter ähnlichen Versuchsbedingungen Histamin entweder überhaupt nicht in den behandelten Hautbezirk eindringt, oder ein charakteristisches Farbmuster ausschließlich an der Peripherie des örtlichen Einspritzungsbereiches erzeugt, die Mitte aber ungefärbt läßt; 2. Histamin und Leukotaxin üben gegensätzliche Wirkungen auf den Tonus isolierter Streifen von Meerschweinchendarm aus.

Diese Beobachtungen führten *Menkin* in Widerspruch zur Annahme von *Lewis*, daß Histamin die primäre Ursache der Steigerung der Capillardurchlässigkeit bei Entzündungen sei.

Neuerdings stellten *Bier* und *Planet* (1937) eine der Wirkung von *Menkins* Leukotaxin entsprechende Substanz allgemein in normalen Hautextrakten fest. Bei dem beträchtlichen Histamingehalt der Haut (s. z. B. *Riesser*, 1937) schien daher eine eingehendere Behandlung der Beziehung zwischen Leukotaxin und Histamin geboten.

### Versuchsteil.

#### *Nachweis eines die Capillarpermeabilität erhöhenden Stoffes in normalen Hautauszügen.*

Extrakte von normaler Haut von Meerschweinchen und Kaninchen erhielten wir durch Zermahlen der fein gehackten enthaarten Haut mit steriles Sand. Wir fügten diesem Gewebebrei das dem doppelten seines Gewichtes entsprechende Volumen physiologischer Kochsalzlösung bei. Nach 10—15 Min. Kontakt wurde die Masse zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit durch einen Klärungsfilter nach *Seitz* gegossen.

In einer vorausgehenden Untersuchung, die von einem von uns in Gemeinschaft mit *Planet* ausgeführt worden war, war gezeigt worden, daß Hautextrakte, welche nach der oben angegebenen Methode hergestellt werden, die gleiche Steigerung der Capillarpermeabilität bei Kaninchen hervorrufen wie eine solche von *Menkin* für zellfreie Ausschwitzungen beschrieben wurde. Weitere vergleichende Untersuchungen mit Hautextrakten und Exsudaten haben eine weitere Bestätigung der Annahme erbracht, daß beide Wirkungen von einem gemeinsamen Faktor abhängig sind.

In der vorliegenden Arbeit soll über Untersuchungen berichtet werden, die darauf abzielen, die Frage zu klären, ob der Hautfaktor die

nämlichen Eigenschaften wie *Menkins* Faktor aufweist, nämlich eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen Wärme und Ausfällbarkeit durch eine halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung. Ein typisches Beispiel eines Versuchsprotokolls ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Ergebnisse verstehen sich ohne weitere Beschreibungen. Die Anzahl der + -Zeichen soll ein Maß geben für die Dichte der Färbung in den lokalen Gewebebezirken.

Tabelle 1. Eigenschaften des Hautfaktors.

Nr. des Hautbezirkes	Behandelt mit 0,2 ccm	Dichte der Färbung im Bereich der Injektion, 20 Min. nach intraveneröser Verabreichung von 7 ccm 1% Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung
----------------------	-----------------------	--

## 1. Protokoll von Kaninchen A. Wärmewiderstandsfähigkeit des Hautfaktors. 2.8.37.

1	Unerhitzter Hautextrakt	+++
2	Hautextrakt 5 Min. in 100°	+++
3	Hautextrakt 15 Min. in 100°	+++
4	Hautextrakt 30 Min. in 100°	+++

## 2. Protokoll von Kaninchen B. Fraktionierung des Hautextraktes. 3.8.37.

1	Unerhitzter Hautextrakt	+++
2	Globuline ausgefällt mit 1:2 gesättigter Ammoniumsulfatlösung und aufgenommen in phys. NaCl in 1:10 des ursprünglichen Volumens	++++
3	Wie (2), aber aufgenommen in 1:5 des ursprünglichen Flüssigkeitsvolumens	+++
4	Überstehende Flüssigkeit der Ammoniumsulfatausfällung	—
5	Physiologische Kochsalzlösung	Charakteristische blaue Färbung im Randbereich eines rötlichen Ringes um ein farbloses Zentrum

Die bei diesen Untersuchungen erzielten Ergebnisse stimmen vollkommen mit den von *Menkin* mit Ausschwitzungen und deren Fraktionen beobachteten Resultaten überein.

Demnach enthalten normale Hautauszüge eine thermostabile Substanz, welche an den Niederschlag gebunden ist, der bei Behandlung der Extrakte mit einer ihrem eigenen Volumen entsprechenden Menge gesättigter Ammoniumsulfatlösung erhalten wird. Diese Substanz ruft eine fast augenblickliche und gleichförmige Stauung des im Blut zirkulierenden Trypanblaus in den mit dem Extrakt und seinen aktiven Fraktionen behandelten Hautbezirken hervor.

Die Reaktion, die wir bei Verwendung der überstehenden Flüssigkeit des Ammoniumsulfatniederschlages beobachten konnten, entsprach durchaus der von *Menkin* gegebenen Beschreibung und wird gekennzeichnet durch die Trennung eines inneren farblosen Kernes, von einem peripheren hyperämischen Ring, der von einem blauen Hof umgeben ist:

*Vergleichende Untersuchungen  
über den Einfluß von Histamin und Exsudaten auf die Anhäufung  
von im Blut zirkulierendem Trypanblau in behandelten Hautbezirken.*

Es soll hier über Versuche berichtet werden, die mit dem Ziel unternommen wurden, Unterschiede zwischen Hautextrakten, Exsudaten und verschiedenen Histaminkonzentrationen bezüglich deren Fähigkeit aufzudecken, eine Steigerung der Capillarpermeabilität herbeizuführen.

Die dabei verwendeten Entzündungsexsudate erhielten wir von der Brusthöhle von Hunden nach intrapleuraler Einspritzung von Terpentin. Das Exsudat Nr. 1 stammt von einem Hund, dem intrapleural 2 ccm Terpentin und 3 Tage später 4 ccm Terpentin eingespritzt worden waren. Dieses Tier starb plötzlich, so daß aus seiner Brusthöhle sich eine beträchtliche Menge des Exsudates (etwa 500 ccm!) gewinnen ließ. Das Exsudat Nr. 2 wurde von einem Hund geliefert, dem 2 ccm Terpentin eingespritzt worden waren und der 24 Stunden später entblutet wurde.

Was die bei unseren Versuchen verwendete Histaminklösung anlangt, so wurde zunächst eine 0,2%-Lösung in Kochsalz angesetzt und von dieser konzentrierten Stammlösung weitere Verdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Histamin und Exsudaten auf die Anhäufung von im Blut zirkulierendem Trypanblau in behandelten Hautbezirken.

Nr. des Haut- bezirkes	Behandelt mit 0,2 ccm	7 ccm 1% Trypanblau in physiologischer NaCl-Lösung intravenös, Dichte der Färbung im behandelten Bezirk nach		
		5 Min.	20 Min.	
1. Kaninchen C.				
1	Histamin 1:500	—	—	—
2	” 1:5000	+++	+++	+++
3	” 1:50000	+++	+++	+++
4	” 1:500000	+++	+++	+++
5	Hautextrakt 1:1	++	++	++
6	” 1:10	++	++	+++
7	” 1:20	—	—	—
8	” 1:40	—	—	—
9	NaCl-Lösung	—	—	—
2. Kaninchen E.				
1	Histamin 1:500	—	—	—
2	” 1:5000	—	—	—
3	” 1:50000	++	++	++
4	” 1:500000	+++	+++	+++
5	” 1:5000000	—	—	—
6	Hautextrakt 1:1	++	++	++
7	” 1:10	++	++	++
8	” 1:20	++	++	++
9	” 1:40	±	±	++

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr. des Hautbezirkes	Behandelt mit 0,2 ccm	7 ccm 1% Trypanblau in physiologischer NaCl-Lösung intravenös, Dichte der Färbung im behandelten Bezirk nach	
		5 Min.	20 Min.
10	Exsudat I	++ Blaue Färbung als Randzone eines hellverfärbten Zentralbezirk	++ Blaue Färbung als Randzone eines schmalen hellverfärbten inneren Hofes
11	NaCl-Lösung	—	—
3. Kaninchen G.			
1	Histamin 1:400000	+++	+++
2	„ 1:400000	—	—
3	„ 1:40000000	—	—
4	Exsudat I 1:1	+++ Blaue Färbung als Randzone eines schmalen hellverfärbten inneren Hofes	++++ Blaue Färbung als Randzone eines schmalen hellverfärbten inneren Hofes
5	Exsudat I 1:10	+++	+++
6	„ I 1:100	—	—
7	NaCl-Lösung	—	—
4. Kaninchen P.			
1	Histamin 1:500	—	—
2	„ 1:5000	++++	++++
3	„ 1:50000	+++	+++
4	Exsudat I 1:1	Wie bei (4) Kaninchen G	Wie bei (10) Kaninchen E
5	„ I 1:10	++	++
6	„ I 1:100	—	—
7	NaCl-Lösung	—	—
5. Kaninchen R.			
1	Histamin 1:5000	—	—
2	„ 1:50000	++	++
3	Auszug von Exsudat I	Wie bei (4) Kaninchen G	+++
4	Exsudat I 1:1	Wie bei (4) Kaninchen G	+++
5	„ I 1:10	++	++
6	„ I 1:100	—	—
7	Exsudat II 1:1	++	++
8	„ II 1:10	—	—
9	„ II 1:100	—	—

Zum Verständnis der in Tabelle 2 vereinigten Ergebnisse seien einige Bemerkungen beigelegt.

Hohe Histaminkonzentrationen, so z. B. Verdünnungen 1:500 und 1:5000 rufen keine gleichmäßige Stauung des Farbstoffs hervor, sondern bewirken nur das Auftreten eines schmalen blauen Hofes, der einen mittleren hellverfärbten Bezirk umrandet. Dagegen erzeugen geeignete

stärkere Verdünnungen des Histamins (1:5000—1:50000) eine deutliche gleichförmige Anhäufung von Trypanblau.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß der Farbstoff sich in einem weit ausgedehnteren Bereich anstaut, wenn die Haut mit reinem Histamin behandelt wird, als wenn man Ausschwitzungen oder Hautextrakte einspritzt. Umgekehrt ist die Farbdichte in den mit Histamin behandelten Bezirken nicht so tief wie in den mit Exsudaten oder Hautextrakten behandelten Hautbereichen.

Es soll hier auch darauf hingewiesen werden, daß die Hautreaktion mit Exsudat I, welches, wie später noch näher erläutert werden soll, einen höheren Histamingehalt aufweist, durch höhere Verdünnungen (1:10) hervorgerufen werden konnte als mit Exsudat II (1:1). Ein wichtiges Ergebnis läßt sich auch aus den Beobachtungen mit Kaninchen R entnehmen: Die aus Exsudat I, nach der Methode von *Barsoum* und *Gaddum* für die Extraktion von Histamin erhaltenen Auszüge vermochten den nämlichen Reaktionstyp auszulösen wie die ursprünglichen zellfreien Ausschwitzungen, nämlich die Bildung eines blauen Hофes, der eine schmale innere hellverfärbte Zone umrandet.

#### *Histaminäquivalent der Entzündungsausschwitzungen.*

*Vorkommen von Hemmungsstoffen, welche die Wirkung von Histamin auf die glatte Muskulatur herabsetzen.*

Zur Bestimmung des Histamingehalts der Exsudate bedienten wir uns der Methode von *Guggenheim* und *Loeffler* (1916), die bekanntlich auf der Verwendung des isolierten Meerschweinchendarms beruht.

Ein 3—5 cm langer Streifen wird 10 Min. lang in eine auf 37° C gehaltene *Ringer*-Lösung eingetaucht, um Fäkalreste zu entfernen. Das Darmstück wird dann in eine neue *Ringer*-Lösung überführt und an einen *Date*-Apparat angeschlossen, der aus einem *Ringer*-Bad von 40 ccm Fassungsvermögen besteht, das stets auf einer Temperatur von 38° C gehalten wird (Einzelheiten der Apparatur lassen sich aus der von *Riesser* 1937 gegebenen Beschreibung ersehen).

Der aufgehängte Darmstreifen wird dann der Wirkung sehr verdünnter Histaminlösungen ausgesetzt (1:400000—1:800000): Im allgemeinen erfolgt eine rasche und kräftige Kontraktion. Man kann diesen Vorgang 3- oder 4mal wiederholen, muß aber dazwischen in Abständen von 5 Min. eine Waschung der Gewebestücke vornehmen. Durch diese Behandlung gewinnt der Darm die Fähigkeit quantitativ auf Histamin zu reagieren.

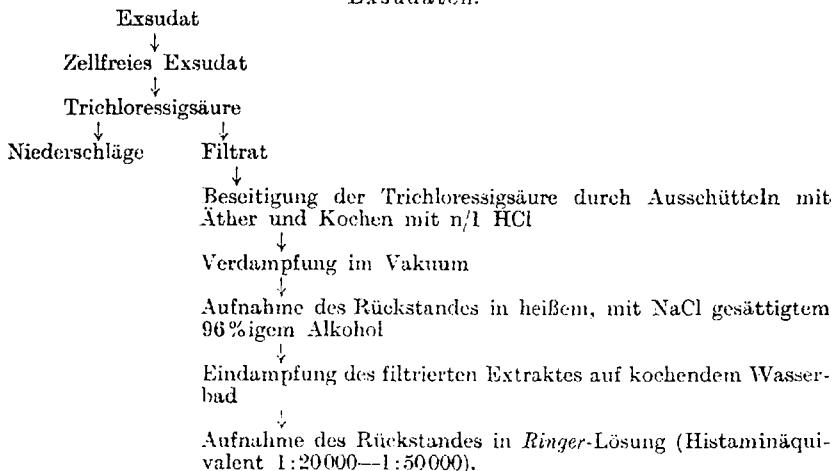
Die Auszüge aus den Ausschwitzungen stellten wir wiederum nach der Methode her, die von *Barsoum* und *Gaddum* für die Extraktion von Histamin angegeben wurde und deren Einzelheiten bei *Riesser* zu finden sind.

In Grundzügen ist diese Methode in Tabelle 3 wiedergegeben.

10 ccm der Exsudate wurden mit 15 ccm einer 15%igen Lösung von Trichloressigsäure behandelt. Nachdem die Mischung 2 Stunden beiseite gesetzt und häufig geschüttelt wurde, filtriert man sie und wäscht den Niederschlag mit zusätzlicher Trichloressigsäure aus. Die Filtrate werden vereinigt und durch Ausschütteln mit Äther von Trichloressigsäure befreit. Die wässrige Phase gießt man vom Äther ab, behandelt sie mit 4 ccm n/l HCl und kocht sie 2 Stunden lang. Dann verdampft man den Extrakt im Vakuum, zieht den Rückstand 2mal mit heißem 96%igem, mit

Kochsalz gesättigtem Alkohol aus, filtriert und dampft den erhaltenen Extrakt auf kochendem Wasserbad zum Trocknen ein. Endlich wird der Rückstand in *Ringer*-Lösung aufgenommen, 24 Stunden im Eisschrank belassen und dann filtriert.

Tabelle 3. Schema der Bereitung von Histaminextrakten aus Exsudaten.



Wir konnten keine Verminderung des Darmtonus feststellen, wie eine solche von *Menkin* bei den Exsudaten oder dem aktiven krystallinähnlichen Material, welches aus diesem isoliert wurde, angegeben wird.

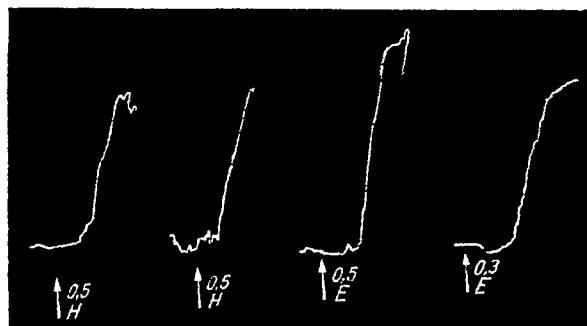


Abb. 1. *H* Histaminlösung 1:400 000. *E* unverdünntes Exsudat Nr. I.

Das zellfreie Exsudat Nr. I erzeugt eine kräftige Kontraktion des isolierten Meerschweinchendarms, wie aus Abb. 1 zu ersehen ist.

Bei der genauen Bestimmung des Histamingehaltes dieser Ausschwitzung stießen wir auf eine Besonderheit im Reaktionsergebnis, welche uns in den Stand setzte, einen sehr wichtigen Punkt zu klären. Das Exsudat Nr. I bei einer nur 20fachen Verdünnung rief eine viel

geringere Kontraktion hervor als eine Verdünnung 1:800000 von Histamin (Abb. 2).

Dagegen ergab der Extrakt, der von diesem Exsudat nach der Methode von *Barssoum* und *Gaddum* gewonnen wurde und der einer Verdünnung

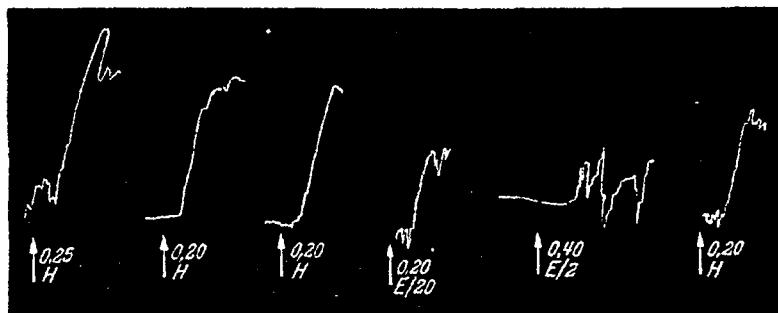


Abb. 2.  $H$  Histaminlösung 1:300000.  $E$  unverdünntes Exsudat Nr. I.  $E_{1/20}$  Verdünnung 1:20 des Exsudates Nr. I.

von 1:40 des ursprünglichen Exsudates entspricht, eine stärkere Kontraktion als das ursprüngliche unbehandelte Exsudat (Abb. 3).

Bemerkenswert ist die ungleiche Wirkung, die durch die Verdünnung 1:20 des Exsudats hervorgerufen wird.

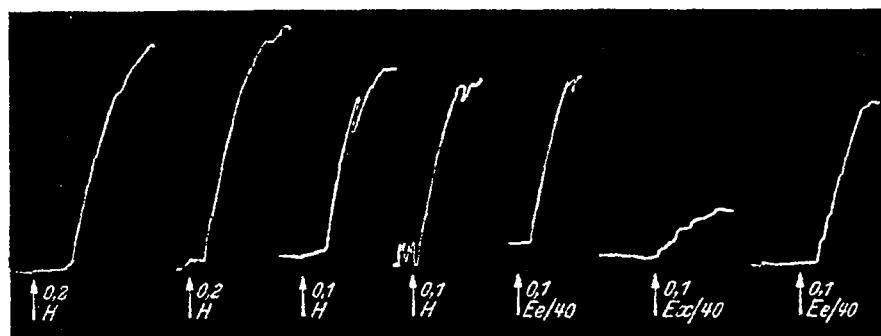


Abb. 3.  $H$  Histaminlösung 1:300000.  $Ex/40$  Extrakt des Exsudats 1:40.  $Ex/40$  unbehandeltes Exsudat, 1:40.

Aus den Ergebnissen, welche durch die Abb. 2 und 3 belegt werden, geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Entzündungsausschwitzungen Hemmungssubstanzen enthalten, welche dem kontraktierenden Einfluß des Histamins auf die Darmmuskulatur entgegenwirken.

Die nämliche Tatsache geht mit noch größerer Deutlichkeit aus den Ergebnissen hervor, welche mit Exsudat Nr. II und dessen entsprechenden Auszügen gewonnen wurden.

Unverdünntes Exsudat Nr. II erzeugt eine schwache Kontraktion, während eine Verdünnung 1:10 des Extraktes des nämlichen Exsudates zu einer sehr kräftigen Reaktion führt, welche sehr ähnlich ist der Reaktion, die durch reine Histaminlösungen erzeugt wird (Abb. 4 und 5).

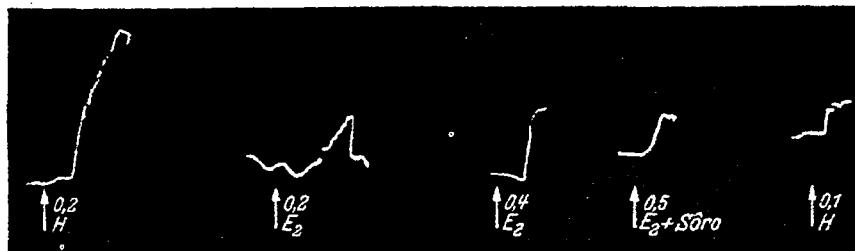


Abb. 4.  $H$  Histamin 1:400000.  $E_2$  unverdünntes Exsudat Nr. II.  $E_2$  Serumexsudat Nr. II, 1:5 in normalem Pferdeserum.

Wie aus Abb. 4 hervorgeht, läßt die Vorbehandlung des isolierten Darms mit unverdünntem Exsudat dessen ursprüngliche Empfindlichkeit gegen Histamindosen abklingen, die bei Beginn der Versuche noch starke Reaktionen auslösten.

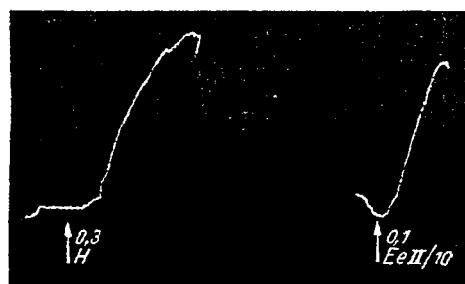


Abb. 5.  $H$  Histamin 1:500000. 1:10  $Ee II$  Extrakt des Exsudates Nr. II, 1:10.

Diese Tatsache läßt sich vielleicht durch die Annahme erklären, daß die Darmmuskulatur durch die Vorbehandlung mit unverdünntem Exsudat Hemmungsstoffe aufnimmt, die in dem Exsudat vorhanden sind.

Die von *Barsoum* und *Gaddum* nahegelegte Annahme, daß das Histamin selbst die Ursache dieses Refraktär-

zustandes sei, müßte erst weiterhin geprüft werden. Auf alle Fälle stimmt diese Tatsache nicht mit den Ergebnissen von *Menkin* überein, der keine Anhaltspunkte dafür fand, daß die Wirkung des Histamins nach der Behandlung des Muskels mit einem aktiven Dialysat eines Exsudates sich vermindert.

*Vorkommen von histaminähnlichen Substanzen in der Globulinfraktion von Ausschwitzungen, welche mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung gefällt werden.*

Wie bereits erwähnt wurde, lassen sich sowohl der *Menkinsche* Faktor als auch der Hautfaktor, die an ihren Wirkungen auf die Capillarpermeabilität erkannt werden (*Bier und Planet*, 1936), durch eine halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung ausfallen.

Wir beabsichtigen, die Gegenwart von histaminähnlichen Substanzen in solchen Globulinniederschlägen festzustellen. Wie aus Abb. 6 hervorgeht, ruft die Globulinfraktion der Exsudate eine kräftige tonische Kontraktion des isolierten Meerschweinchendarms hervor.

Die in dieser Arbeit angeführten Ergebnisse stützen die Annahme *Lewis'*, daß Histamin oder eine mit diesem sehr nahe verwandte Substanz H die primäre Ursache der Steigerung der Capillarpermeabilität bei der Entzündung sei. Dieser Schluß gründet sich auf die folgenden beiden Tatsachen: 1. Geeignete Konzentrationen von Histamin (1:5000 bis 1:50000) rufen die nämlichen Gewebefärbungsmuster hervor, wie sie *Menkin* mit Entzündungsausschwitzungen erzielen konnte. Der einzige Unterschied besteht in dem Umstand, daß die mit reinen Lösungen von Histamin erzielten Färbungen einen weiteren, aber weniger intensiv gefärbten Hautbezirk umfassen, während Entzündungsausschwitzungen oder Hautextrakte eine kräftige Färbung aber nur in einem begrenzten Hautbereich erzeugen.

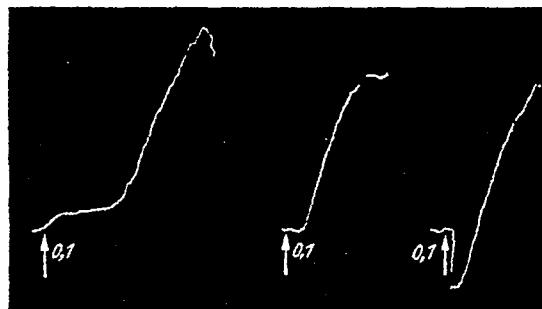


Abb. 6. Wirkung von einigen Verdünnungen der Globulinfraktion des Exsudates, die mit einer halbgesättigten Ammoniumsulfatlösung ausgefällt worden war.

Dieser Unterschied kann einfach in der leichteren Diffundierbarkeit der reinen Lösungen von Histamin ihren Grund haben. Sowohl in Ausschwitzungen als auch in den Hautextrakten dürfte die Diffundierbarkeit des Histamins durch lockere Bindung an Proteine oder Adsorption an Kolloide erschwert sein. 2. Die entzündlichen Exsudate haben ein Histaminäquivalent, welches annähernd jener Histaminkonzentration entspricht, die die Anstauung von Farbstoff in den behandelten Hautbezirken hervorzurufen vermag.

Die negativen Ergebnisse von *Menkin* bezüglich des Vorhandenseins von Histamin in den Entzündungsausschwitzungen lassen sich vielleicht durch die Gegenwart von Hemmungssubstanzen erklären, die unter gewissen Versuchsbedingungen die charakteristische Wirkung des Histamins auf die glatte Muskulatur vollkommen zu verschleiern vermögen. Tatsächlich haben Extrakte von Exsudaten, die nach der Methode von *Barsoum* und *Gaddum*<sup>1</sup> hergestellt wurden, ein hohes Histaminäquivalent (1:20000—1:50000) und vermögen eine lokale Stauung des im Blut zirkulierenden Trypanblaus in den injizierten Hautbezirken herbeizuführen.

Wenn man sich diese Tatsachen vor Augen hält, wird man einsehen, daß es überflüssig ist, einen neuen Faktor einzuführen, um die Störung in lokalem Flüssigkeitsaustausch in entzündeten Geweben zu erklären.

In einer jüngst erschienenen Arbeit hebt *Menkin* hervor, daß dieser Faktor (Leukotaxin) auch durch die Fähigkeit gekennzeichnet ist, die Leukocytenwanderung anzuregen. Die Nachprüfung dieser Eigenschaft soll den Gegenstand einer besonderen Untersuchung bilden.

#### Zusammenfassung.

1. Geeignete Konzentrationen reiner Lösungen von Histamin (1:50000) rufen eine Steigerung der Permeabilität der Hautcapillaren des Kaninchens hervor. Dies läßt sich durch die Anreicherung von im Blut zirkulierendem Trypanblau in den mit Histamin behandelten Hautbezirken nachweisen.

2. Im Gegensatz zu den Befunden von *Menkin* erzeugten bei unseren Untersuchungen die Entzündungsexsudate die gleichen kennzeichnenden Wirkungen auf den isolierten Meerschweinchendarm wie Histamin. Zur Bestimmung des Histaminäquivalents der Exsudate muß man allerdings mit gereinigten Extrakten arbeiten, um den Einfluß von Hemmungssubstanzen auszuschalten, die etwa die Wirkung des Histamins völlig verschleiern könnten.

3. Daraus ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, daß die Wirkungen, die von *Menkin* dem Leukotaxin zugeschrieben wurden, entsprechend der Theorie von *Lewis*, in Wirklichkeit durch Histamin oder eine diesem sehr nahestehende H-Substanz erzeugt werden, welche in den verletzten Zellen in Freiheit gesetzt werden.

Herrn Dr. *J. M. Freitas* sind wir für die Einspritzung der Hunde und für die Gewinnung von Exsudaten aus diesen zu besonderem Dank verpflichtet.

#### Schrifttum.

*Barsoom, G. S. et J. H. Guddum*: J. Physiol. **85**, 1 (1935). — *Best, C. H. and E. H. McHenry*: Physiol. Rev. **11**, 371 (1931). — *Bier, O. and N. Planet*: C. r. Soc. Biol. (Paris) **1938** (im Druck). — *Dold, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1911** II, 1644. — *Loos, H. O.*: Wien. klin. Wschr. **1935** II, 196. — *Marchand, F.*: Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung) *L. Krehl* und *F. Marchands* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, Abt. 1. Leipzig 1924. — *Menkin, V.*: J. of exper. Med. **64**, 485 (1936). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 164 (1937). — J. exper. Med. **67**, 129, 145 (1938). — *Moon, V. H.*: Virchows Arch. **294**, 465 (1935). — *Rieser, O.*: Arsch. f. exper. Path. **187**, 1 (1937). — *Tarras-Wahlberg, B.*: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **73**, Suppl. 1 (1936).

<sup>1</sup> Erwähnenswert ist die Tatsache, daß diese Methode der Extraktion andere aktive Substanzen, die im Exsudat vorhanden sind, wie Acetylcholin, Cholin und Kaliumsalze entfernt. Der Gehalt der Exsudate an solchen Kaliumsalzen ist nach *Menkin* doppelt so hoch wie der des Blutserums und steht vielleicht in irgendeinem Zusammenhang mit dem aktiven Faktor.