

(Aus der medizinischen Abteilung [Prof. Dr. K. Hansen] und dem Pathologischen Institut [Dr. med. habil. Jockeln] des Allgemeinen Krankenhauses Lübeck.)

Die Diagnose des Echinococcus und das mega- und mikroskopische Bild der intracutanen Echinantigenreaktion.

Von

Dr. Hans Fisahn¹.

Mit 10, zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. April 1942.)

Die im allgemeinen sehr seltene, in manchen Gebieten (Mecklenburg) aber keineswegs ungewöhnliche Erkrankung an „Echinococcus“ beruht auf einer Infektion mit den Eiern des *Hundebandwurms*. Aus den Eiern schlüpft, nachdem sie durch Kontaktinfektion in den Darm des Menschen (oder Schafes) gelangt sind, der Embryo aus, bohrt sich durch die Darmwand in Blut- oder Lymphbahnen und wird mit dem Saftstrom fort- und in ein Organ eingeschwemmt, wo er sich nun zum *Echinococcus* ausbildet, d. h. einer mit Flüssigkeit und Brutkapseln angefüllten Blase von Haselnuß- bis Faustgröße. Wie in einem Sieb bleiben die Embryonen hauptsächlich in jenen Organen hängen, in denen die erste capillare Aufteilung bzw. Stromverlangsamung der vom Darm wegführenden Gefäße stattfindet, also vor allen Dingen in der Leber (Pfortader) und in der Lunge (Ductus thoracicus). Außerdem kann es auch zur Einschwemmung in andere Organe (Gehirn, Milz, Haut, Muskulatur usw.) kommen, doch ist dies weit seltener.

Die Echinococcusblase wirkt störend im allgemeinen nur durch Raumverdrängung, also *mechanisch*, wodurch freilich erhebliche Veränderungen der Funktion der befallenen Organe herbeigeführt werden können. Außerdem bestehen innige *Stoffwechselbeziehungen* zwischen Wirtsorganismus und Echinococcus, und diese sind für die *Diagnose der Krankheit* entscheidend; durch die Ansiedlung des Echinococcus erlangt der Mensch eine *spezifische Allergie* gegen diesen Parasiten. Sie äußert sich

1. in einer Bluteosinophilie,
2. in der Bildung von spezifischen Antikörpern gegen das bzw. die Antigene des Blaseninhaltes.

ad 1. Die Bluteosinophilie kann sehr bedeutend sein, bis 50 und 60%, doch kennen wir Fälle, bei denen eine Bluteosinophilie nicht bestand! Da aber auch bei anderen Krankheiten eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut und Knochenmark vorkommt, kann sie,

¹ Gefallen als Truppenarzt im Osten am 30. 3. 42.

wenn vorhanden, nur als hinweisendes, nicht aber als beweisendes Krankheitszeichen gewertet werden. Andererseits schließt eine fehlende Bluteosinophilie die Diagnose Echinococcus nicht aus.

ad 2. Der Antikörper. Sein Nachweis geschieht:

a) Durch die Komplementablenkung, die ganz analog der Bordet-Wassermannschen Reaktion nachgewiesen wird; als Antigen wird der Blaseninhalt einer Echinococcusblase („Echinantigen“) verwendet. Die Reaktion kann aber nur dann als sicheres Zeichen einer Echinokokkeninfektion bewertet werden, wenn Lues nicht vorliegt!

b) Durch die Intracutanreaktion mit *Echinantigen*. Diese wird sowohl *direkt*, d. h. bei dem Patienten selbst, als auch *indirekt*, d. h. nach intracutaner Übertragung des Patientenserums auf eine gesunde Vp., geprüft; sie ist bei positivem Ausfall unbedingt spezifisch und ein sicheres Zeichen einer Echinococcusinfektion. Mit ihr wollen wir uns hier näher befassen.

Die Ausführung der intracutanen Echinantigenreaktion.

A. Direkte Reaktion. Bei dem Patienten wird eine Menge von 0,05 ccm unverdünnten, ultrafiltrierten und auf Keimfreiheit geprüften Blaseninhaltes einer Echinococcusblase („Echinantigen“) intracutan in die Haut des Rückens injiziert (a), gleichzeitig an benachbarten Stellen die gleiche Menge 0,9% NaCl-Lösung [Nullreaktion (b)] und Histaminlösung 1 : 10000 (c).

Frühreaktion. Nach 15—20 Min. tritt beim Echinococcuskranken an der Injektionsstelle a eine deutliche Quaddel — zuweilen mit, zuweilen ohne Pseudopodienbildung — mit rotem Hof auf, an der Injektionsstelle c desgleichen; bei b erfolgt im allgemeinen keine Reaktion, nur wenn eine Neigung zu Urticaria factitia besteht, kann es auch hier zu einer geringen Quaddel und zu Rötung kommen. Quaddel und Rötung bei a müssen im Vergleich zu b, der „Nullreaktion“, deutlich stärker sein, wenn die Reaktion als positiv gelten soll. Die Reaktion bei c ist normalerweise immer deutlich positiv, der Grad ihrer Ausprägung ist ein Maß der unspezifischen Hautreagibilität. Wir haben die *positive Reaktion* bei a ausnahmslos nur bei solchen Personen beobachtet, die mit Echinokokken infiziert waren. Die Echinantigenreaktion an Nichtinfizierten — mehr als 50 — ist immer *negativ* ausgefallen, andererseits die Reaktion an Infizierten — mehr als 10 — *immer* positiv. Geringere unspezifische Reizreaktionen kann man stets deutlich von positiven Reaktionen unterscheiden, zumal wenn man die Vergleichsreaktion mit 0,9% NaCl-Lösung berücksichtigt.

In diesem Punkt stimme ich mit *Botteri* und manchen ihm nachgebildeten Schrifttumsäußerungen nicht überein, die angeben, die Frühreaktion könne auch bei Nichtinfizierten gelegentlich positiv sein.

Eine mögliche Erklärung der *Botterischen* Angaben, wenn sie stimmen sollten, gibt *Hansen*.

Da die zellständigen Echinococcusantikörper offenbar sehr langlebig sind, kommt es auch noch Jahre *nach* der operativen oder spontanen Entfernung der Cyste zu stark positiven Frühreaktionen; wir werden im folgenden unter anderem über einen solchen Fall berichten. — Die Hautreaktion zeigt also nur die erfolgte Infektion an, läßt aber keinen Schluß darüber zu, ob die Cyste noch vorhanden oder bereits eliminiert ist. Positive Reaktion ist noch 22 Jahre nach der Entfernung des Echinococcus beobachtet worden.

Wir finden die gleiche Langlebigkeit des Parasitenantikörpers auch bei anderen Entozoeninfektionen, so z. B. bei *Askaris*.

Spätreaktion. Nach 6—24 Stunden sind um die Injektionsstelle noch eine mehr oder weniger ausgedehnte Infiltration, ein Ödem der Cutis und Subcutis sowie eine Rötung sichtbar. Man spricht von einer „Spätreaktion“ und mißt ihr besonderen, ja entscheidenden Wert für die Differentialdiagnose gegenüber der Frühreaktion zu, die von manchen Untersuchern nicht bewertet wird.

Nach den Erfahrungen über die Bedeutung der Intracutanreaktionen im allgemeinen für das Vorliegen einer spezifischen Allergisierung sei hinsichtlich der Echinantigenfrüh- und -spätreaktion hier schon vorweggenommen, daß *beide* eine spezifische Bedeutung haben. Auch bei allen anderen Allergien kommt es oft, freilich nicht mit der Regelmäßigkeit wie beim Echinantigen, nach den Früh- auch zu Spätreaktionen.

Ob eine Spät- oder Frühreaktion folgt, hängt ab a) von der Stärke und Tordipidität der personellen Reagibilität, b) von der Stärke und Konzentration des zu der Reaktion verwendeten Antigens. Das Echinantigen wird — nach klinischer Gepflogenheit — immer unverdünnt verwendet, setzt also einen enormen Reiz am sensibilisierten Gewebe, der zu ausgedehnteren strukturellen Veränderungen führt; Ausdruck dessen ist die positive Spätreaktion. Die sonstigen Antigenextrakte werden in hohen Verdünnungen gegeben, weil eine eben überschwellige Reizstärke für ihre diagnostische Verwendung genügt; es kommt dann nur zu den flüchtigen funktionellen Veränderungen, die sich in Quaddel und Rötung aussprechen und nach 30 Min. bereits wieder überwunden sind. Nimmt man *verdünnte* Echinantigenextrakte, so führen auch sie nur zu einer Frühreaktion! — Doch soll uns diese Frage der Beziehung von Reizstärke zu Reizbeantwortung bei der allergischen Intracutanreaktion jetzt nicht beschäftigen.

Wir wollen im folgenden durch eine Untersuchung des feingeweblichen Bildes Charakter und Wert der Echinantigenreaktionen prüfen.

B. Zu den diagnostischen Zeichen gehört auch die *indirekte Reaktion*, von ihr muß noch gesprochen werden. Nach dem Vorgang von *Prausnitz* und *Küstner* werden 10—20 ccm Blut von dem Kranken entnommen, abgesetzt, 0,1 ccm Serum in die Haut eines Gesunden injiziert und nach 24—48 Stunden Echinantigen (0,05 ccm, wie bei der direkten Reaktion) in die präparierte Stelle *nachinjiziert* (a); Vergleichsreaktion mit 0,9% NaCl-Lösung an einer zweiten präparierten Stelle (b) sowie mit 0,9% NaCl

(c), Histaminlösung 1:10000 (d) und Echinantigen (e) an *nicht*präparierten Hautstellen des Gesunden. Handelte es sich um das Serum eines Echinococcusträgers, so ist nur die Reaktion a (und d) bei dem Probanden positiv, b, c und e sind negativ. Bei a finden wir, wie oben, Früh- und Spätreaktion positiv.

Auf eine Darstellung der *Lehre von der Allergie* muß ich hier verzichten; ich verweise auf die Monographien von *Hansen*, „Allergie“ (Leipzig 1942), und *Kämmerer*, „Allergische Diathese und allergische Erkrankungen“, 2. Auflage, München 1934. Geschichte und Probleme der *Echinococcuforschung* finden sich bei *Doerr*, „Allergische Phänomene“, in *Bethe-Bergmanns* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIII, S. 788, Berlin 1929, sowie in der Monographie von *Hosemann, Schwarz, Lehmann* und *Posselt* „Die Echinokokkenkrankheit“, Stuttgart 1928. Die in den beiden letzten Schriften bestehende Unklarheit über die *Bewertung der Frühreaktion* hat den Anlaß zu meiner Untersuchung gegeben. Im Verlauf derselben kamen aber weitere Aufgaben hinzu, so daß schließlich folgende *sechs Fragen* bearbeitet wurden:

1. Wie sieht das histologische Bild der *Frühreaktion* aus und bietet es Züge, die für eine allergische — hyperergische — Entzündung (*Rössle, Gerlach, Berger* und *Lang*) charakteristisch sind?

2. Wie sieht das histologische Bild der *Spätreaktion* aus usw. (wie 1)?

3. Bestehen Unterschiede zwischen Früh- und Spätreaktion und sind diese gegebenenfalls so deutlich, daß der einen oder der anderen Reaktion ein Vorzug bei der diagnostischen Bewertung zugesprochen werden muß?

3a. Nebenfrage: Darf eine Spätreaktion erst dann als positiv gewertet werden, wenn sie megaskopisch den von *Botteri* angegebenen Massen (5—6 cm Durchmesser von Infiltrat und Ödem) entspricht? Histologischer Nachweis!

4. Wie sieht das histologische Bild der „passiv übertragenen“ Reaktion aus usw. (wie 1)?

5. Spricht der histologische Befund dafür, daß es sich bei einer noch jahrelang nach der Ausscheidung des Echinococcus megaskopisch „positiven“ Hautreaktion um eine allergische Reaktion handelt?

6. Wie verhält sich die Bluteosinophilie zu der bei der Cutanreaktion auftretenden Gewebseosinophilie?

Über die *Methodik* zur Durchführung der Hautreaktion, der Excision des megaskopisch „positiv“ reagierenden Hautstückchens und seine Präparierung zur histologischen Untersuchung wird im folgenden jeweils ausführlich berichtet werden, soweit dieses nicht schon im vorstehenden geschehen ist.

Das Bild der Früh- und Spätreaktion.

Beobachtungen zur Frage 1—3 und 5—6.

Fall 1 (Ljungquist, vor 17 Jahren Echinokokkenträger): 53jähriger Maschinenmeister, der wegen unklarer Bauchbeschwerden eingewiesen wird.

Anamnese: 1923 Operation wegen eines Leberechinococcus. Infektion vermutlich während des Weltkrieges als Kriegsgefangener. — Sonst außer einer Colchicinvergiftung nichts Besonderes. Nach der Operation Beschwerdefreiheit. Korsett wegen Narbenhernie. Jetzt: Gewichtsabnahme seit $\frac{3}{4}$ Jahren, seit etwa $\frac{1}{2}$ Jahr Beschwerden im Bereich des alten Operationsgebietes.

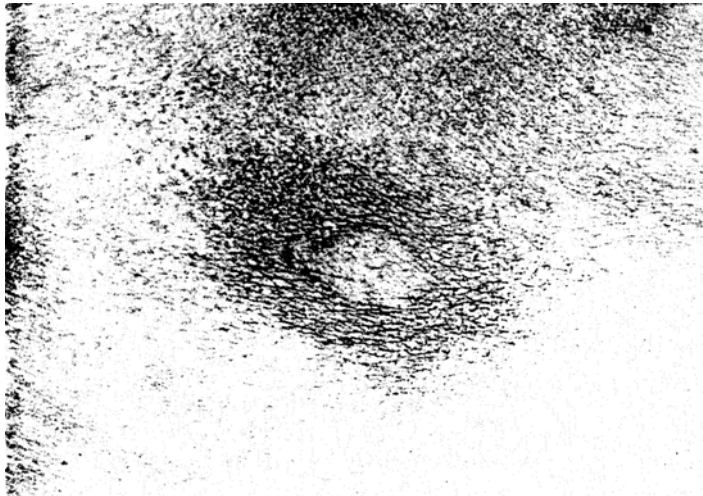


Abb. 1. Fall 1. Frühreaktion 30 Min. (17 Jahre nach operativer Entfernung des Echinococcus).

Es konnte nachgewiesen werden, daß die Beschwerden durch das schlecht-sitzende Korsett und durch einen linksseitigen Leistenbruch hervorgerufen wurden, ein Echinokokkenrezidiv konnte ausgeschlossen werden.

Befund: Organisch keine auffallenden pathologischen Veränderungen. Lokal: Etwa handgroße, breite, flächig-strahlige Operationsnarbe im rechten Epigastrium mit deutlich fühlbarem inneren Randwulst, Druckschmerzhaftigkeit. Blutbild: 4,7 Millionen Erythrocyten, 95% Hämoglobin, 6200 Leukocyten, davon 55% Segm., 40% Lymphocyten, 4% Stäbchen und nur 1% Eosinophilen. BSG. 2/3 mm. Wa.R., Sachs-Georgi und Meinicke 0. RR. 120/80 mm Hg. Urin o. B. Stuhl: Wurmeier, Benzidin und Guajak 0. Magensaft: nach Histamin freie Säure. Temperatur und Puls normal. Die Komplementbindungsreaktion mit Echinokokkenantigen (Behringwerke) wies keine Ablenkung auf.

Intracutanprobe mit Echinantigen. Es wurde das von den Behringwerken bearbeitete, bei Operationen gewonnene Echinokokkenantigen benutzt (Hydatidenflüssigkeit). 0,15 ccm dieser Flüssigkeit, intracutan injiziert, ergaben eine Reaktion, die schon nach 10 Min. deutlich war und nach 30 Min. ihren Höhepunkt erreicht hatte. Sie bestand in einer Vergrößerung der Injektionsquaddel um das fast Dreifache, Durchmesser 24/15 mm, und in einem etwa 53/33 mm messenden hyperämischen Hof mit reichlich Pseudopodien (Abb. 1 zeigt eine bereits im Rückgang befindliche Reaktion, die an Ausdehnung nicht ganz der auf dem Höhepunkt

vorhandenen entspricht). Nach 10 Stunden begann sich das Bild der Spätreaktion (Abb. 2) zu entwickeln, die nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreichte. Sie bestand in einer derben Infiltrierung der Haut in einem Bezirk von 36/30 mm mit deutlicher Erhebung über das normale Hautniveau. Das Zentrum zeigte eine schmutzig braunviolette Verfärbung, die nach der Peripherie zu an Intensität abnahm, um allmählich in den Ton der umgebenden normalen Haut überzugehen. Nach 36 Stunden war megaskopisch das Infiltrat nicht mehr feststellbar, der im Zentrum noch bestehende bräunliche Ton war nach 48 Stunden ebenfalls völlig verschwunden. — Alle Kontrollen mit der gleichen Antigenmenge fielen bei anderen nom- und allergischen Personen negativ aus, ebenso die Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung bei dem Patienten selbst. Die zum Vergleich gesetzte

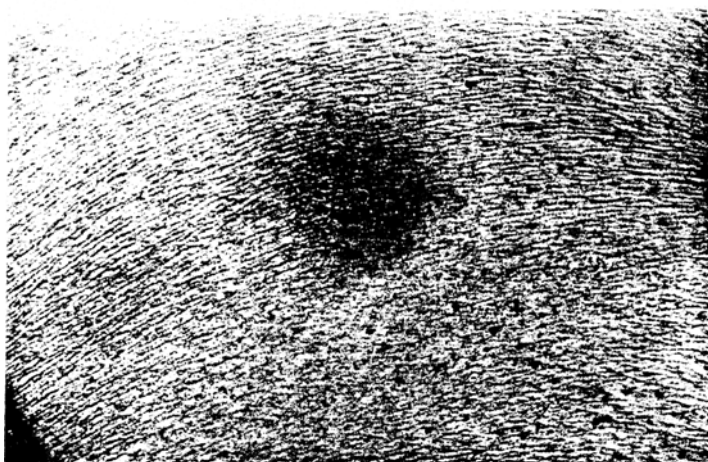


Abb. 2. Fall 1, Spätreaktion 24 Stunden. Ödem, Infiltrat, braunviolette Verfärbung. Verhältnismäßig schwache Reaktion.

Histaminquaddel erreichte in ihrer Intensität die Antigenfrühreaktion nicht und war nach 24 Stunden bis auf eine ganz geringe Spur bereits wieder verschwunden.

Dieses Ergebnis deutete mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein von reichlich zellständig fixierten Antikörpern im Gewebe des ehemaligen Echinokokkenträgers hin — besonders bemerkenswert hinsichtlich des langen Intervalls seit der Sensibilisierung (> 17 Jahre).

Bereits megaskopisch konnte also mit der stürmischen Entwicklung und raschen Ausdehnung ein wichtiger Punkt des für die hyperergische Entzündung charakteristischen Bildes (*Gerlach*) gezeigt werden. Über das Verhalten der Haut im einzelnen sollen die mikroskopischen Schnitte Auskunft geben.

Versuchsanordnung. Der Patient erklärte sich mit den vorzunehmenden Excisionen einverstanden. — In die unbehaarte Haut des linken Hypogastriums (Reizung durch Rasieren fiel somit weg) wurden je 0,15 ccm Echinantigen mit feinsten Kanüle unter sterilen Bedingungen injiziert, und zwar 24 Stunden und 30 Min. vor der Excision in einem Abstand von etwa 7 cm. Beide Injektionen

wurden streng intracutan vorgenommen, die Excisionen in einem kurzen Äther-
rausch nach Reinigung der Haut mit Alkohol und leichtem Jodanstrich. Zur Zeit
des Eingriffs zeigten die Injektionsstellen die oben beschriebenen Bilder; zwischen
beiden Herden befand sich eine breite, reaktionslose Zone. In einem Ovalärschnitt
wurden aus der Frühreaktion ein etwa 4 cm, aus der Spätreaktion ein etwa 2 cm
langes, bis in die äußerlich normale Haut reichendes Stück unter Einbeziehung des
subcutanen Fettgewebes excidiert. Sofort auf Korkplatten aufgespießt, wurden die
Hautstückchen in *Orthschem* Gemisch (*Müllersche* Flüssigkeit und Formalin in
Stammlösung) 3—4 Wochen fixiert, in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten
(auch Celloidin wurde verwandt, jedoch mit weniger gutem Erfolg, so daß

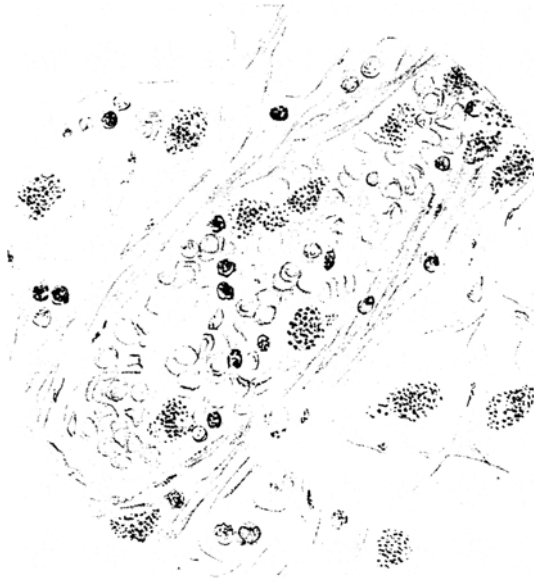


Abb. 3. Fall 1, Frühreaktion. Panoptisch. Gefäß in der Subcutis mit zahlreichen
Eosinophilen, zum Teil in Emigration. Lymphocytose.

diese Präparate hier nicht berücksichtigt wurden). In Paranthese sei bemerkt,
daß zahlenmäßige Angaben über die Ausdehnung des Herdes in Rücksicht auf die
bei der Paraffineinbettung nicht zu verhindernde Schrumpfung nur relativen
Wert besitzen. Von einer Untersuchung normaler bzw. mit physiologischer Koch-
salzlösung vorbehandelter Haut wurde wegen der begreiflichen Schwierigkeiten,
die eine Probeexcision beim Menschen mit sich bringt, abgesehen; hier kann ich auf
die umfassenden Arbeiten von *Berger* und *Lang* verweisen sowie auf die von *Botteri*
speziell mit Echinokokkenantigen angestellten Versuche.

Zunächst wird das histologische Bild der Frühreaktion, d. h. nach
30 Min., beschrieben [Färbung *May-Grünwald-Giemsa* (panoptisch),
Hämatoxylin-Eosin und *van Gieson*].

Frühreaktion 30 Min. (Panopt., Häm.-Eosin). — *Epidermis*. Keine wesentlichen
Veränderungen, das Stratum corneum ist zum Teil abgeblättert.

Corium. Mäßige zellige Durchsetzung mit verhältnismäßig hoher Prozentzahl
an eosinophilen Leukocyten (16%). Am Bindegewebsapparat keine auffallenden
Veränderungen. Die Gefäße, besonders in der Nähe des subcutanen Fettgewebes,

sind prall mit Erythrocyten mit vorwiegend randständigem Zellgehalt gefüllt, der sich in erster Linie aus Lymphocyten zusammensetzt (83%); Eosinophile etwa 15%, auffallend wenig, zum Teil überhaupt keine Neutrophilen.

Subcutanes Fettgewebe durch reiches, flüssiges Exsudat mit mäßigem Zellgehalt größtenteils erheblich auseinandergedrängt. Das flüssige Exsudat stellt sich färbereich gut dar (mit Eosin färbt es sich blaßrosa, s. auch unten), die Zellen bestehen vorwiegend aus eosinophilen Leukocyten (74%) und vereinzelt Erythrocyten. Die Gefäße sind wiederum zum Teil dicht gefüllt, zum Teil mit plasmatischer Randzone. Randständige reichliche Zellansammlung von vorwiegend lymphocytärem Charakter (75%), massenhaft eosinophile und nur 2% neutrophile Leukocyten (die Zahlen sind als Durchschnittswerte zu verstehen). Abb. 3 zeigt ein weniger prall gefülltes Gefäß, bei dem außer dem oben geschilderten Befund auch die perivaskuläre Ansammlung von Eosinophilen und Lymphocyten zum Ausdruck kommt.

Die Untersuchung der Präparate vom Zentrum bis zur Peripherie der Infiltration ergab eine langsame, stetige Abnahme der geschilderten Erscheinungen. Am meisten imponierte die deutliche Abnahme der perivaskulären Plasmaexsudation sowie des Exsudates in dem subcutanen Fettgewebe.

Entsprechende Schnitte wurden nach *van Gieson* gefärbt. Eindeutig konnte hierdurch festgestellt werden, daß die Bindegewebsfasern im Corium normale Struktur aufwiesen. In dem subcutanen Fettgewebe kam die gewaltsame Auseinanderdrängung der rotgefärbten Bindegewebssepten durch die gelbgrün gefärbte Ödemflüssigkeit klar zur Darstellung. In dem Ödem finden sich noch zahlreiche auseinandergedrängte Bindegewebsfasern. Am reichlichsten tritt das Exsudat in der Umgebung der Gefäße auf.

Histologisches Ergebnis der 30 Min.-Reaktion.

Die Reaktion läuft in erster Linie in dem Bereich des subcutanen Fettgewebes ab, am stärksten am Randgebiet zum Corium. Die Epidermis ist nicht ergriffen. Im Corium fällt eine mäßige zellige Durchsetzung mit das Normale weit überschreitendem Gehalt an Eosinophilen auf. Die Gefäße sind größtenteils prall gefüllt und enthalten durchschnittlich 15% Eosinophile. Im subcutanen Fettgewebe ebenfalls größtenteils pralle Füllung der Gefäße mit Erythrocyten, auffallend vielen Rundzellen (75%) und — im Verhältnis zu den Gefäßen im Corium — noch höherem Prozentsatz an Eosinophilen (Gefäße: Corium 15%, subcutanes Fettgewebe 23%). Perivaskuläre Lymphocyten- und Eosinophilenanreicherung. Mächtige plasmatische Exsudation mit Auseinanderdrängung der Bindegewebssepten und mäßigem Zellgehalt bei 74% Eosinophilen. Es bietet sich also das Bild einer vorwiegend serösexsudativen Entzündung mit leichter zelliger Infiltration von ausgesprochen eosinophilem Charakter.

Spätreaktion 24 Stunden (Panopt., Häm.-Eos.). — *Epidermis* wiederum zum Teil abgeblättert, sonst normales Bild.

Corium. Ein wesentlich unruhigeres Bild als das der Frühreaktion. Die Bindegewebsfasern sind in ihrer färbereichen Eigenschaft sehr unterschiedlich, zum Teil auffallende Blässe. Die Anordnung ist unruhig, locker, die einzelnen Fasern und Bündel sind breit, strukturlos — wie gequollen. Die zellige Durchsetzung hat zugenommen und mutet in der Umgebung der Gefäße fast phlegmonös an (Abb. 4). Wir haben hier das Bild eines breiten, das Gewebe auseinanderdrängenden, dichten perivaskulären Rundzellenmantels mit auffallend vielen Eosinophilen vor uns

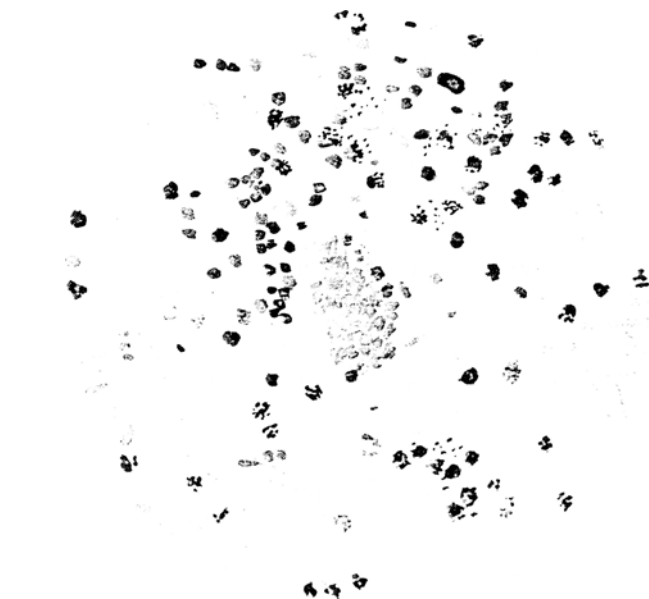


Abb. 4. Fall 1, Spätreaktion. Panoptisch. Gefäß im Corium mit intra- und extravasculären Eosinophilen und Lymphocyten. Übersicht.

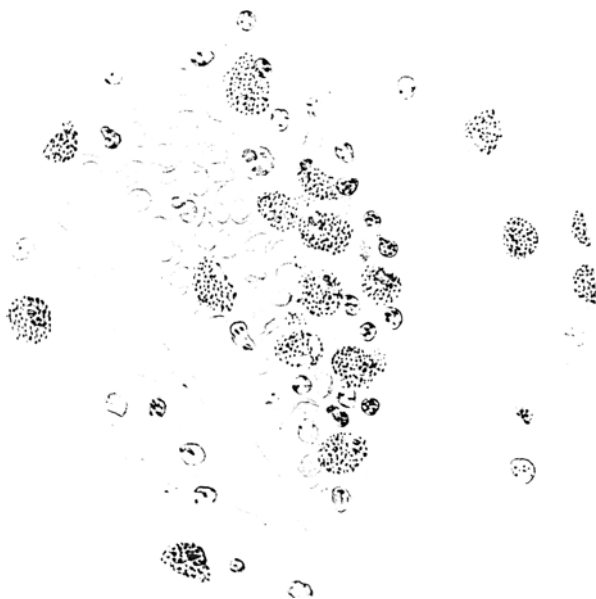


Abb. 5. Fall 1, Spätreaktion. Panoptisch. Intra- und extravasculäre Eosinophilie in der Subcutis (67 % Lymphocyten, 29,25 % Eosinophile, 3,75 % Neutrophile).

(wegen des dicken, aneinandergedrängten Zellhaufens konnten genaue Zählungen nicht vorgenommen werden, es dürfte sich um etwa 20—25% Eosinophile handeln). Neutrophile finden sich nur in ganz verschwindend geringem Maß. Der perivaskuläre Zellmantel ist ziemlich scharf abgegrenzt, er lockert sich nach außen hin etwas auf, die Lymphocyten treten allmählich in den Hintergrund und machen jetzt einer vorwiegend eosinophilen, diffusen Zellinfiltration des breiten Bindegewebsraumes Platz. Hier — also nicht perivaskulär — machen die Eosinophilen durchschnittlich 84% der gesamten Infiltration aus. Die Gefäße sind größtenteils mit Erythrocyten gefüllt und enthalten reichlich eosinophile Zellen, außerdem einige zerfallene Neutrophile. Deutliche Emigration. Befallen ist das gesamte Corium von der Subcutis bis an die Epidermis.

Überraschend ist das Bild, das das *subcutane Fettgewebe* bietet. Die Septen sind breit auseinandergedrängt durch flüssiges, blaß mit Eosin dargestelltes Exsudat, das in der Nähe der Gefäße besonders ausgeprägt zu finden ist. Großer Zellreichtum mit massenhaft eosinophilen Leukocyten. Perivaskulär ein dichter Zellmantel von vorwiegend Lymphocyten, vereinzelt zum Teil zerfallenen neutrophilen und reichlich eosinophilen Leukocyten. Die Gefäße selbst sind in den oberen Schichten des subcutanen Fettgewebes dicht mit Erythrocyten mit größtenteils randständigem Zellgehalt gefüllt, davon etwa 30—40% Eosinophile, teils findet sich ein breiter Plasmasaum (Abb. 5). In den tieferen Schichten völlige Blutleere, der Gefäßinhalt ist mit färberisch dargestelltem Plasma sowie einigen randständigen Lymphocyten und Eosinophilen ausgefüllt. Zellige Durchsetzung der Gefäßwand (keine Erythrocyten). Die kollagenen Fasern fallen wie im Corium durch verwaschene Struktur, Blässe und Kernarmut auf. Die färberische Verschiedenartigkeit der Fasern trägt mit zu dem Zustandekommen des auf den ersten Blick imponierenden bunten Bildes des subcutanen Fettgewebes bei. Auch hier ist die Höhe der Erscheinungen auf das Zentrum des Herdes begrenzt. Nach der Peripherie zu Rückgang der geschilderten Veränderungen.

Die Färbung nach *van Gieson* zeigt die Verquellung und Homogenisierung des Bindegewebes noch deutlicher; im übrigen bietet sich das gleiche Bild wie bei der Frühreaktion, nur in weit stärkerem Ausmaß.

Histologisches Ergebnis der 24 Stunden-Reaktion.

Das Bild der Entzündung, das die Frühreaktion bot, ist weiter fortgeschritten. Jetzt ist auch das Corium in weitestem Umfang in Mitleidenschaft gezogen. Die kollagenen Bündel sind im Zentrum gequollen, homogenisiert und bieten ein unruhiges, lockeres Bild. Phlegmonöse Infiltration von vorwiegend eosinophilen Zellen und dichte, breite, perivaskuläre Lymphocytenmäntel mit reichem Eosinophilengehalt, Hyperämie und Stase der Gefäße, die ebenfalls viele Eosinophile enthalten, mächtige plasmatische und zellige Exsudation von vorwiegend eosinophilem Charakter im subcutanen Fettgewebe; auch hier Quellung und Homogenisierung der Bindegewebsfasern, die weit auseinandergedrängt sind, perivaskuläre Lymphocytenmäntel mit Eosinophilengehalt; die Gefäße, teils mit Erythrocyten prall, teils nur mit Plasma gefüllt, enthalten auffallend viele Lymphocyten und eosinophile Leukocyten, die sich zum Teil in Emigration befinden — also das Bild einer weit fortgeschrittenen, serös-exsudativen Entzündung mit Hyperämie, lymphocytärer und eosinophiler (phlegmoneartiger) Infiltration und mit bis zur Nekrose führender Gewebshomogenisierung (ob bereits ein Zelltod eingetreten ist, kann auf Grund dieses Befundes nicht sicher entschieden werden. Wenn das typische Bild eines *Arthus*-Phänomens hier auch noch nicht vorliegt, so sprechen die geschilderten Erscheinungen doch mit größter Wahrscheinlichkeit für seine beginnende Phase).

Zusammenfassung des Untersuchungsergebnisses des Falles 1.

Bei dem vor 17 Jahren wegen eines Leberechinococcus operierten Mann findet sich — nach Ausschluß eines Rezidivs — bei negativer Echinokokkenkomplementbindungsreaktion eine positive Intracutanfrüh- (30 Min.) bzw. -spätreaktion (24 Stunden) mit Echinantigen. Alle Vergleichsreaktionen fallen negativ aus. Zur Kontrolle des megaskopisch eindeutigen Befundes und zur Klärung der Frage, ob bereits bei der Frühreaktion typische Erscheinungen im Sinne der hyperergischen Entzündung vorliegen, werden Probeexcisionen vorgenommen. Die mikroskopischen Untersuchungen ergeben in Übereinstimmung mit dem megaskopischen Befund das folgende Ergebnis:

Die Intracutanprobe mit Echinantigen bietet auf der Haut das Bild der allergischen Hautreaktion, und zwar sowohl bei der Früh- wie bei der Spätreaktion. Histologisch findet sich bei beiden Reaktionen eine ausgesprochene hyperergische Entzündung, die — wie erwartet — nach 24 Stunden weiter fortgeschritten ist als nach 30 Min. Gemeinsam haben beide Reaktionen das Freibleiben der Epidermis, das färberisch gut darstellbare Ödem (!), die Stase der Gefäße sowie die übrigen vasculären Erscheinungen und die ausgesprochene lymphocytäre und eosinophile Infiltration, nur daß letztere bei der Spätreaktion wesentlich mehr in Erscheinung treten. Diese Spätreaktion zeichnet sich besonders durch Ergriffensein der kollagenen Bündel im Corium sowie im subcutanen Fettgewebe im Sinne einer Homogenisierung, scholligen Entartung und färberischen Unterschiedlichkeit der einzelnen Fasern aus. Ob eine Nekrose, wie beim *Arthus*-Phänomen, vorliegt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden:

1. Bei einem Intervall von 17 Jahren kann mit Hilfe der Echinantigen-Intracutanprobe megaskopisch und mikroskopisch die Antigen-Antikörperreaktion im Gewebe eines ehemaligen Echinokokkenträgers unter Beweis gestellt werden. Der Nachweis noch vorhandener zellständiger Antikörper kann also erbracht werden.

2. Früh- und Spätreaktion bieten das Bild einer beginnenden bzw. ausgesprochenen hyperergischen Entzündung. Die *Frühreaktion* ist also bei positivem Ausfall der Intracutanprobe auch als typisch allergische Hautreaktion aufzufassen und somit klinisch durch den Nachweis des Vorhandenseins von Antikörpern als wichtiges Glied in der Beweiskette, die zur Diagnose des Echinococcus führt, zu verwenden.

3. Die Hauptmerkmale der beobachteten hyperergischen Entzündung sind:

- a) der stürmische Ablauf der Erscheinungen;
- b) das färberisch sicher darstellbare Ödem (als plasmatische Exsudation ausschließlich im subcutanen Fettgewebe);

c) die Stase in den Gefäßen mit auffallendem Lymphocyten- und Eosinophilenreichtum, Neutrophilenarmut und Zerfall derselben;

d) die massive perivaskuläre, phlegmoneartige Lymphocyten- und Eosinophileninfiltration, die diffuse Durchsetzung des Gewebes mit Eosinophilen;

e) die, jedoch nur nach 24 Stunden zu beobachtende, Homogenisierung und Dissoziation des Bindegewebes, die als beginnende Nekrose anzusprechen sind;

f) Höhe der Erscheinungen im Zentrum des Herdes, geringe Ausdehnung. Hauptträger der Entzündung sind nach 30 Min. das subcutane Fettgewebe, nach 24 Stunden Corium und subcutanes Fettgewebe.

4. Die Echinokokken-Komplementbindungsreaktion kann nicht allein als Beweis für das Vorhandensein von Antikörpern aufgefaßt werden, sie schließt den Gehalt an zellständig fixierten Antikörpern nicht aus. Zur Sicherung der Diagnose muß *immer* die Intracutanprobe herangezogen werden.

5. Trotz dem das Normale nicht überschreitenden Eosinophilengehalt im Blut fern von der Reaktionsstelle (1 %) findet im Gewebe eine mächtige Eosinophilenanreicherung statt. Normaler Eosinophilengehalt des Blutes (an den üblichen Stellen entnommen) schließt somit eine allergische Reaktionsfähigkeit des Gewebes nicht aus; er kann in diesem Fall nicht als Indicator für die allergische Reaktionslage angesehen werden. Im Herd selbst findet sich hingegen — wie beschrieben — eine gesteigerte Bluteosinophilie.

6. In diesem Fall muß eine schon rein äußerlich verhältnismäßig kleine Spätreaktion (Umfang der Infiltration 36/30 mm) als positiv angesehen werden; sie entspricht also nicht der Forderung *Botteri* (5—6 cm). Dazu ist zu sagen, daß *Botteri* sich ausschließlich auf akute Echinokokkenträger bezieht und nicht auf bereits operierte Kranke.

7. Inwieweit diese Ergebnisse zur anaphylaktischen bzw. idiosynkrasischen Hautreaktion und den bisher erschienenen histologischen Untersuchungen in Beziehung zu setzen sind, soll mit Rücksicht auf die folgenden Untersuchungsergebnisse am Schluß erörtert werden¹.

Fall 2 (Krüger, Echinokokkenträger): 32jähriger Soldat, wird eingeliefert, weil nach der 3. Typhusspritze schwere Krankheitserscheinungen aufgetreten waren.

Anamnese. 1926—1934 Fremdenlegion (Algier, Anam und Tonking). Dort laufend auf Lues untersucht — stets negativ. Danach 1½ Jahre Landheifer in Ostpreußen, jedoch mit Vieh und Schlachten nichts zu tun gehabt. 1938 Gelegenheitsarbeiten (Steinschläger); zum erstenmal Magenbeschwerden. Erfolgreiche Krankenhausbehandlung. Wa.R. +, 3 Salvarsankuren. Bei dem letzten Krankenhausaufenthalt Leberschwellung. Seit 1936 Bandwurmglieder im Stuhl, unzählige

¹ Eine Sektion des (noch lebenden) Mannes ist nicht erfolgt. Also kann eingewendet werden, daß trotz der erfolgreichen operativen Entfernung des Echinococcus eine allenfalls *noch* bestehende Anwesenheit einer Cyste nicht völlig auszuschließen sei. Klinisch war sie auszuschließen; auch die fehlende Bluteosinophilie und Komplementbindung sprechen gegen diesen Einwand.

erfolglose Bandwurmkuren, im Mai 1939 erfolgreiche Bandwurmkur im A.K. Lübeck — *Taenia saginata*. Herbst 1939 Einziehung zum Militär. Nach der 3. Typhusspritze zusammengebrochen, Anschwellen beider Beine bis zu den Oberschenkeln, abends Schüttelfrost.

Befund. Schlechter A.Z. Kopf, Herz, Lunge, ZNS. o. B. Abdomen: Leber handbreit vergrößert, höckerige Oberfläche, kein Ascites. An der rechten Seite Eindruck einer von der Leberoberfläche ausgehenden Blase. Milz, Nierenlager o. B. Beide Füße leicht geschwollen, bullöse Urticaria. Blutbild: Hb. 75%, 4,0 Mill. Erythrocyt., 23 200 Leukocyten, davon 53% Eos., 1% Stäbchen, 21% Segm., 23% Lympho- und 2% Monocyten. — Urin o. B. Wa.R. ♂. Takata-Ara ++. Bilirubin 0,35 mg-%. Rest-N. 38,9 mg-%. Diastase 16 Einh. Stuhl: Benzidin ++, Guajak ♂, Wurmeier ♂. Röntgen: Dichter Weichteilschatten im rechten Oberbauch, der nach unten hin runde Begrenzung zeigt. Sternalpunktat 54% Eos.

Da Anamnese und Befund den Verdacht auf einen Leber-Echinococcus lenkten, wurde die Komplementbindungsreaktion mit Echinantigen angesetzt, die eine dreifach positive Ablenkung ergab (bei jetzt negativer Wa.R.!).

Die Intracutanprobe mit Echinantigen.

Diese fiel stark positiv (++++) aus. Es wurde wie bei Fall 1 vorgegangen. Die kleine Quaddel vergrößerte sich schon wenige Minuten nach der Injektion zusehends, war nach 5 Min. fast doppelt so groß und begann sich mit einem roten Hof zu umgeben. Nach 10 Min. Vergrößerung der Quaddel um das fast 3fache mit hyperämischem Hof von etwa 5 cm Durchmesser. Der Umfang von Quaddel und Hof nahm ständig zu und hatte nach 25 Min. seinen Höhepunkt erreicht. Die Quaddel war um das 3–4fache vergrößert (34:25 mm), setzte sich von der Umgebung scharf ab und zeigte unregelmäßige, mit Ausläufern versehene Konturen.

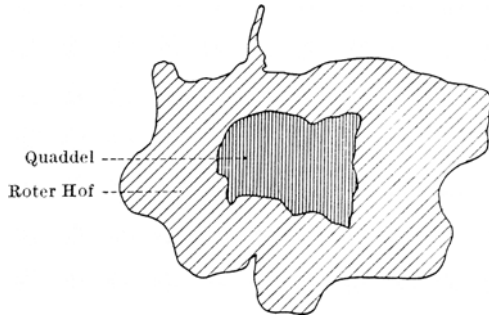


Abb. 6. Frühreaktion (Skizze). Natürliche Größe.

Die Rötung verlief länglich-oval um die Injektionsstelle mit scharfer Abgrenzung zu der normalen Haut — einige Pseudopodien. Der ganze Herd maß im Durchschnitt 85/65 mm und fühlte sich heiß an (Abb. 6). Die Kontrollinjektion mit physiologischer Kochsalzlösung war negativ, die Histaminreaktion etwa halb so groß. Nach 30 Min. noch das gleiche Bild, dann langsamer Rückgang der Erscheinungen. Nach 1 Stunde war auf den ersten Blick nichts mehr festzustellen, die Haut war noch schwach gerötet, erschien im Zentrum des Herdes etwas erhaben und weicher als die umgebende Haut. Nach 7 Stunden war eine diffuse, langsam in das Normale übergehende Infiltrierung der Haut festzustellen, das Zentrum des Herdes war leicht braunrot gefärbt. Das Infiltrat bildete sich immer deutlicher aus und erreichte seinen Höhepunkt nach 18 Stunden, auf diesem verharrte es bis zum Ablauf von etwa 24 Stunden. In diesem Stadium bot sich folgendes Bild: Eine klar von der Umgebung abgegrenzte, ovaläre, etwa 70/52 mm messende deutliche Erhebung über das normale Hautniveau (Abb. 7), deren Zentrum einen braun-violetten Ton aufweist, der langsam in einen blassen, anämischen Ring übergeht. Der Rand der Erhebung ist teils noch blaß (blasser als die normale Haut), teils

schon gerötet und geht in einen breiten, mit Ausläufern versehenen roten Hof über. Das ganze über das Hautniveau ragende Gebiet fühlt sich derb infiltriert und warm an und ist mit der Haut gut verschieblich, die Poren sind gemäß der Spaltrichtung der Haut auseinandergedrängt und vergrößert. Nach Ablauf von 36 Stunden bot sich bereits ein weniger eindrucksvolles Bild, doch konnten die einzelnen Erscheinungen noch deutlich abgelesen werden. Der hyperämische Hof war eben noch erkennbar; am meisten imponierte die zentrale schmutzig-braune Verfärbung. Nach 48 Stunden war die Injektionsstelle bis auf geringe Spuren von der normalen Haut nicht mehr zu unterscheiden. — Die Intracutanproben mit den gleichen Antigenmengen fielen bei Kontrollpersonen negativ aus.

Abb. 7. Fall 2. Spätreaktion 24 Stunden. 3 Zonen.

Die Intracutanprobe mit Echinantigen war also außerordentlich stark positiv, und zwar sowohl bei der Früh- als auch bei der Spätreaktion. Reaktionsgipfel nach 25—30 Min. bzw. 18—24 Stunden. — Auf Grund dieses eindrucksvollen Ergebnisses sowie der Komplementablenkung, des Lokalbefundes, der enormen Blut- und Markeosinophilie und der Anamnese konnte an der Diagnose „Echinococcus“ kein Zweifel mehr bestehen. — Therapeutisch kam nur eine Operation in Frage. Da die Spätreaktion einen besonders aufschlußreichen Befund zu ergeben versprach, sollte mit Einverständnis des Patienten im Anschluß an die Operation eine Probeexcision erfolgen.

Vergleichen wir dieses megaskopische Ergebnis mit dem in Fall 1 beschriebenen, so fällt sofort die Ähnlichkeit der Reaktionsweise auf — nur daß sie hier ungleich deutlicher in Erscheinung tritt. Hier imponierten außer dem gewaltigen Ausmaß des Infiltrates besonders die in einem bestimmten Sinn streng angeordneten vasculären Erscheinungen mit vermutlich zentraler Nekrose. Für das Bestehen einer hyperergischen Entzündung können also hier schon megaskopisch angeführt werden:

1. Stürmische Entwicklung und rascher Ablauf der Entzündung.
2. Zirkulär verlaufende hyperämische und vasospastische Zonen.
3. Zentrale Gefäßstase und wahrscheinlich Nekrose.
4. Ausgedehnte, scharf begrenzte massive Infiltration.

Wieweit kann nun der megaskopische Befund durch den mikroskopischen bestätigt bzw. ergänzt werden?

Versuchsanordnung. 22 Stunden vor der Operation wurden 0,15 ccm Echinantigen in die unbehaarte Haut des linken Hypogastriums — von der Stelle des Eingriffs weit entfernt — steril mit feinsten Kanüle streng intracutan injiziert. Die Operation bestätigte die Diagnose: kindskopfgröße Echinokokkenblase mit massenhaft Tochter- und Enkelblasen. Die mikroskopische Untersuchung des frischen Materials ergab charakteristische Echinokokkenbestandteile. Gleich anschließend Excision aus der Spätreaktion bei nur noch schwacher Äthernarkose. Zur Zeit dieser Excision waren seit der Injektion 24 Stunden vergangen. Diese Reaktion war viel weniger ausgeprägt als die frühere. Die Hautstücke wurden wie in Fall I behandelt.

Spätreaktion 24 Stunden (Panopt., H.E., van Gieson).

Epidermis. Schon bei der Übersicht in der kleinsten Vergrößerung zeigt sich, daß diesmal auch die Epidermis mit in den Entzündungsbereich einbezogen ist. Es fällt eine diffuse Durchsetzung mit Zellen vorwiegend eosinophilen Charakters auf. Weit verteilt vom Stratum cylindricum bis zum Stratum lucidum (das an der Bauchhaut ja sehr dünn, zum Teil überhaupt nicht vorhanden ist), lassen sich überall eosinophile Leukoeyten feststellen — bis zu 14 in einem Blickfeld bei mittlerer Vergrößerung (Abb. 8). Das Stratum cylindricum scheint am meisten befallen zu sein, wenn auch von einer Bevorzugung desselben nicht gesprochen werden kann, da hier zum Teil nicht genau differenzierbare Übergänge zu den obersten Schichten der Lederhaut bestehen. Im ganzen gesehen ist jedenfalls die diffuse Durchsetzung der ganzen Epidermis mit Ausnahme des Stratum corneum auffällig. Die Abblätterung des Stratum corneum ist sehr ausgesprochen. Die einzelnen Zellen der Epidermis sind größtenteils in ihren kennzeichnenden Formen erhalten, die Schichten deutlich voneinander zu trennen.

Corium. Die Übersicht bietet ein unruhiges Bild. Von den höchsten Schichten des Stratum papillare bis an die unteren Grenzen des Stratum reticulare diffuse massive zellige Infiltration mit besonderer Konzentrierung um die Capillaren. Über diese selbst läßt sich hier noch nichts aussagen. Das gesamte Bindegewebe macht einen ungeordneten, durcheinandergeworfenen Eindruck, es ist ungleichmäßig gefärbt — teils blaß, teils dunkler. Bei stärkerer Vergrößerung erscheint im Stratum papillare die Infiltrierung nicht mehr ganz so diffus, es findet sich vielmehr stellenweise eine mehr oder weniger starke Anhäufung von Zellen, die zum Teil absceßähnliche Formen annimmt. Vorwiegend handelt es sich hierbei um Eosinophile. Die Infiltrierung, besonders in der Nähe größerer Capillaren, ist teilweise so erheblich, daß von dem feinen Faserwerk des Stratum papillare fast nichts mehr zu sehen ist, ein Eosinophiler drängt sich an den anderen. Die einzelnen,

in die Epidermis vordringenden Zapfen sind auseinandergedrängt, die Epidermis ist dünn auseinandergezogen, zum Corium hin mit einer flachwelligen Linie abgrenzend. Erst am Rand eines solchen Gebietes haben wir wieder weiter vordringende Zapfen. Bei noch stärkerer Vergrößerung (Ölimmersion) bestätigt sich die Annahme, daß es sich in diesen Gebieten, die dem Zentrum des Herdes entsprechen, um mindestens 90% Eosinophile handelt, der Rest besteht aus Lymphocyten und einigen Erythrocyten (dies jedoch nur in Gefäßnähe). In den Randgebieten des Herdes nimmt die Zahl der Lymphocyten etwas auf Kosten der Eosinophilen zu. Die Infiltrierung ist hier lockerer, diffuser. Die im Stratum papillare liegenden kleinen Gefäße sind im Zentrum des Herdes prall mit Erythrocyten gefüllt, in der

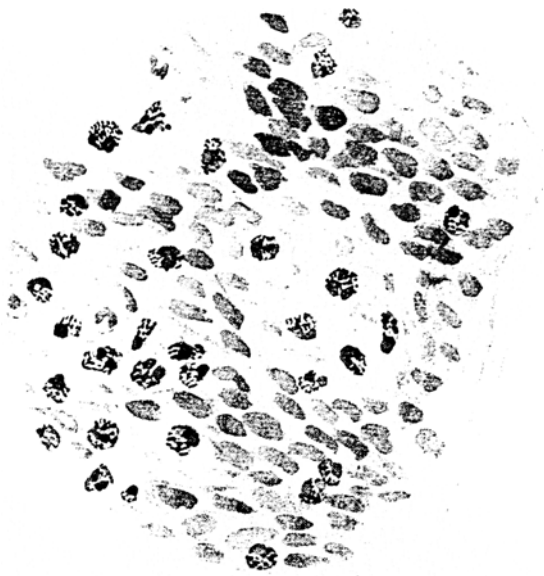


Abb. 8. Fall 2. Spätreaktion. Häm.-Eosin. Eosinophile in der Epidermis und im Stratum papillare des Coriums.

Peripherie größtenteils sehr eng, so daß sie zum Teil kaum noch erkennbar sind. Das dichte, bindegewebige Fasernetz erscheint in den Randgebieten bis auf eine gewisse Ungeordnetheit nicht wesentlich gestört, es sind auch noch reichlich Kerne vorhanden. Im Zentrum, besonders im Gebiet der Abscedierung, besteht völlige Kernlosigkeit, die Bündel muten wild durcheinandergewürfelt und auseinandergedrängt an. Über Quellungszustand und Homogenisierung läßt sich bei dem feinen Faserwerk nichts aussagen. Die Auseinanderdrängung und Abflachung der Papillen wurde schon bei der Beschreibung der Infiltrierung besprochen.

Im Stratum reticulare des Corium fällt wieder die diffuse Durchsetzung mit Eosinophilen und die Häufung dicker perivascularer Zellmängel sowie kleiner, fast absceßartiger Anhäufungen weißer Blutzellen, vorwiegend Lymphocyten, auf. Die stärkere Vergrößerung zeigt, daß es sich hier um eine Infiltrierung nach Art einer Phlegmone handelt, die wiederum zu fast 90% aus Eosinophilen besteht; Neutrophile finden sich nur wenig, sie nehmen in den tieferen Schichten an Häufigkeit zu und sind größtenteils im Zerfall begriffen. Diese Infiltrierung reicht in gleichmäßiger Ausdehnung bis an die Grenze des subcutanen Fettgewebes. Eine Unter-

schiedlichkeit zwischen Zentrum und Randgebieten ist nicht festzustellen. Die pericapillären Zellmäntel sind am Randgebiet zum Stratum papillare am ausgeprägtesten; sie sind überwiegend aus Lymphocyten zusammengesetzt und schieben lange Ausläufer in die Gewebsspalten. Zum Teil sind, besonders dünnere Zellmäntel durch reichen Eosinophilengehalt ausgezeichnet. In den tieferen Schichten läßt jedoch der Lymphocytenreichtum erheblich nach, die perivascularären Mäntel werden hier zu gleichen Teilen aus Lymphocyten und Eosinophilen gebildet; häufig überwiegen die Eosinophilen beträchtlich. Die Gefäße sind meist eng, ihr Lumen ist, sofern überhaupt feststellbar, mit Erythrocyten ausgefüllt, darunter bisweilen einige Eosinophile. Infolge dieser Dichte und Überdeckung können Aussagen über



Abb. 9. Fall 2. Spätreaktion. Panoptisch. Übersicht. Ödem, mächtige Eosinophilie, perivascularäre Lymphocytenmäntel.

die prozentuale Zusammensetzung des Zellgehaltes nicht gemacht werden. Die drüsigen Gebilde sind ebenfalls von gemischt eosinophil-lymphocytären Mänteln umgeben.

Das Übersichtsbild des Bindegewebes des Stratum reticulare wurde bereits besprochen. Bei stärkerer Vergrößerung tritt die Verquellung und Homogenisierung der Faserbündel deutlich in Erscheinung, blasse und dunkler gefärbte wechseln miteinander ab. Eine Differenzierung einzelner Fibrillen ist sowohl im Querschnitt als im Längsschnitt nicht mehr möglich, es finden sich nur wenig Kerne. Dieses Bild ist sowohl an der Peripherie als im Zentrum des Herdes das gleiche. Überall schieben sich lange Streifen bzw. Haufen gemischtzelliger Verbände (Eosinophile, Lymphocyten und einige Neutrophile, wie oben beschrieben) zwischen die Bündel.

Das *subcutane Fettgewebe* ist im allgemeinen zum Corium hin nicht klar abzugrenzen. Hier ist es jedoch auf Grund der mächtigen Infiltration des lockeren Bindegewebes schon bei der Übersicht (Abb. 9) leicht möglich. Die Bindegewebssepten fallen in ihren breiteren und feineren Ärmern außerdem durch größere Ausdehnung gegenüber der normalen Haut auf. Das reichliche flüssige Exsudat ist

mit Eosin klar blaßrötlich zur Darstellung gekommen, es ist von einer Unmenge von Zellen angefüllt, die größtenteils durch ihre leuchtendrote Färbung auffallen. Perivascularär wieder dichte Zellmäntel. An einigen Stellen fallen, ohne daß Capillaren zu beobachten sind, massive zusammengeballte Zellansammlungen auf. Das wabenartige Fettgewebe erscheint nicht überall in seinem Aufbau erhalten, es ist zum Teil mit blaßrötlichem, flüssigem Exsudat ausgefüllt.

Bei stärkerer Vergrößerung zunächst der coriumnahen Gebiete tritt das hellrot dargestellte Ödem deutlich in Erscheinung. Vereinzelt, wie auseinandergerissen, verlaufen darin die Faserbündel und Fasern des lockeren Bindegewebes. Plasmatische Exsudation in dem Wabenwerk des Fettgewebes selbst ist — mit einzelnen Ausnahmen — dagegen nicht nachweisbar. Streifenartig angeordnet, findet sich in dem Ödem, parallel zu den kollagenen Bündeln, eine Unmenge gehäufte und einzelner Zellen, die etwa zu gleichen Teilen aus Eosinophilen und — gemischt — aus Rundzellen und Neutrophilen bestehen. An einigen Stellen überwiegen die Eosinophilen, an anderen die übrigen. Unter diesen wieder überwiegen, wie die nächststärkere Vergrößerung zeigt, die Lymphocyten, jedoch finden sich hier verhältnismäßig viel (etwa 40%) Neutrophile.

Wie schon oben beschrieben, konzentrieren sich Lymphocyten und Neutrophile an einigen Stellen zu absceßartigen Herden, in denen nun aber die Neutrophilgranulierten vorherrschen; in diesen Gebilden finden sich relativ wenig Eosinophile, auch Gefäße lassen sich darin nicht feststellen. In den tieferen Schichten der Subcutis bietet sich ein ähnliches Bild; hier wird die zellige Infiltration jedoch zu 75% von Eosinophilen bestritten, während der Rest aus Neutrophilen und Lymphocyten besteht. Auch die feinsten Septen sind von der Infiltration und der plasmatischen Exsudation ergriffen, die Zellen teilweise in die Fett Räume eingetreten, vereinzelt Erythrocyten. Die Arteriolen und Venen wie auch die Capillaren enthalten — das Lumen prall ausfüllend — Erythrocyten, Neutrophile, Lymphocyten und einige Eosinophile, teilweise besteht Emigration. Perivascularär besonders dichte Zellanhäufung, die gefäßnah mehr lymphocytär-neutrophiler Art ist, während an der Peripherie die Eosinophilen weit überwiegen. Sie ordnen sich konzentrisch an und dringen von hier aus in die breiten, langen, mit Ödem angefüllten Gewebestücken ein. Die Stase in den Gefäßen bietet hier ein besonders eindrucksvolles Bild.

Diese Erscheinungen waren in H.E.- und panoptischer Färbung in gleicher Weise zu beobachten. Über die Ausdehnung kann nur gesagt werden, daß auf sämtlichen Schnitten dieses Hautstückchens (das nicht bis in das Normale excidiert worden war) das Bild quantitativ und qualitativ das gleiche war. Die Färbung nach *van Gieson* bestätigte wiederum die Quellung und Homogenisierung der kollagenen Bündel. Im Unterhautgewebe wird das gelbgrün gefärbte Ödem mit den auseinandergedrängten und -gerissenen Bündeln deutlich.

Histologisches Ergebnis der 24 Stunden-Reaktion.

Alle Hautschichten werden von der Entzündung ergriffen. In der Epidermis spielt sie sich in einer diffusen Durchsetzung mit Eosinophilen ab. Am stärksten und teilweise übereinstimmend befallen sind Corium und Subcutis. *Wichtigste Entzündungserscheinungen:*

1. Die phlegmoneartige *Infiltrierung*, die teilweise bis zur Absceßbildung führt und perivascularär besonders ausgeprägt ist. Hauptträger der Infiltration sind Eosinophile, Lymphocyten und in den tieferen Coriumschichten sowie im subcutanen Fettgewebe Neutrophile; perivascularär überwiegen Lymphocyten. Durch die mächtige Infiltration verliert das Stratum papillare an einigen Stellen sein charakteristisches

Aussehen. Die auseinandergedrängten Zapfen muten abgeflacht an. Am auffallendsten gegenüber dem üblichen Entzündungsbild ist die mächtige Gewebeeosinophilie und -lymphocytose; Erythrocyten sind nur vereinzelt vorhanden.

2. Ausgesprochene, färberisch gut darstellbare *plasmatische Exsudation*, von der nur das subcutane Fettgewebe betroffen wird. Das flüssige Exsudat drängt das lockere Bindegewebe auseinander, so daß dieses einen auseinandergerissenen Eindruck macht. In dem Exsudat finden sich, besonders in den tieferen Schichten der Subcutis, vorwiegend Eosinophile. In den Grenzgebieten zum Corium stellenweise dichte Lymphocyten- und Neutrophilenansammlung.

3. Quellung und Homogenisierung der *kollagenen Bündel*, besonders im Bereich des Corium. Die geordnete Struktur ist zerstört, die einzelnen Bündel und Fibrillen weisen färberische Unterschiedlichkeit auf, sind breit auseinandergezogen, homogen und größtenteils kernlos. Durch die Infiltrierung sind die Bündel voneinandergedrängt, Eosinophile, Lymphocyten und Neutrophile liegen streifen- oder haufenförmig zwischen ihnen. Hier darf ein Gewebstod mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

4. Die im Zustand der Stase befindlichen *Gefäße* sind in den oberen Coriumschichten kollabiert bzw. kontrahiert, in den tieferen sowie im subcutanen Fettgewebe prall gefüllt und enthalten außer Erythrocyten Lymphocyten, Eosinophile und Neutrophile. Bei größeren Gefäßen kann auch Emigration beobachtet werden. Weite, dichte, perivasculäre Zellmäntel, die gefäßnah größtenteils aus Lymphocyten bestehen, während in der weiteren Umgebung die Eosinophilen überwiegen. Auseinanderdrängung des Bindegewebes durch die mächtige Zellansammlung. Die Stase ist im Zentrum des Herdes am stärksten, in den Randgebieten befinden sich einige Gefäße in kontrahiertem Zustand. Hinzuzufügen ist, daß namentlich in der Subcutis einige Gefäße prall mit Plasma gefüllt sind, in dem sich randständig ebenfalls Eosinophile, Lymphocyten und Neutrophile finden.

5. Zentrum und Peripherie der Reaktion weisen bezüglich der phlegmoneartigen Infiltration keinen quantitativen Unterschied auf, jedoch findet sich die Absceßbildung nur im *Zentrum* des Herdes. Die plasmatische Exsudation entspricht in ihrer Ausdehnung der der Gefäßstase, d. h. sie ist auf das Herdzentrum beschränkt (da die Excision mit Rücksicht auf die Versuchsperson nicht in so großem Ausmaß erfolgen konnte, wurde das Zentrum in erster Linie berücksichtigt), von dem Randgebiet konnte infolgedessen nur ein kleines Stück in die Untersuchung einbezogen werden.

6. In *vertikaler Richtung* ist die Haut in ihrer Ausdehnung durch Infiltrierung, Ödem und Homogenisierung der kollagenen Bündel gegenüber dem Normalen wesentlich verdickt; das entspricht dem mega-

skopischen Befund der deutlichen Erhebung über das umgebende Hautniveau.

Zusammengefaßt ergibt sich das Bild einer auf dem Höhepunkt befindlichen, serös exsudativen, nekrotisierenden Entzündung mit Gefäßstase, massiver, vorwiegend eosinophil-lymphocytärer Infiltrierung, die teilweise zu absceßähnlichen Bildern geführt hat. Da hier mit großer Wahrscheinlichkeit nekrobiotische Vorgänge angenommen werden dürfen, kann gesagt werden, daß es sich um eine — wenn auch relativ leichte — Form des *Arthus*-Phänomens handelt. Betroffen ist die Haut in ihrer Gesamtheit, von der Epidermis bis zur Subcutis.

Zusammenfassung des Untersuchungsergebnisses des Falles 2.

Um die Diagnose „Echinococcus der Leber“ zu sichern, wird die Intracutanreaktion mit Echinantigen angestellt. Es findet sich eine auffallend starke Früh- und Spätreaktion in der von *Botteri* als typisch beschriebenen Form, die Komplementbindungsreaktion fällt dreifach positiv aus. Sämtliche Vergleichsreaktionen waren negativ. Es besteht eine hochgradige Eosinophilie im Blut und im Sternalmark (53/54%). Die Diagnose wird durch die Operation bestätigt. Die Frühreaktion entspricht qualitativ der Histaminreaktion und der des Falles 1, übertrifft sie jedoch bei weitem an Ausdehnung. Aus der sehr eindrucksvollen Spätreaktion wird eine Probeexcision vorgenommen. Die histologische Untersuchung soll zunächst über das Vorliegen und den Grad der hyperergischen Entzündung Aufschluß geben und zusammen mit dem megaskopischen Bild ausgewertet werden.

Ergebnis. Die Intracutanprobe mit Echinantigen (bei dreifach positiver Komplementbindungsreaktion) ergibt eine eindeutige Früh- und Spätreaktion. Die Frühreaktion unterscheidet sich von der des Falles 1 lediglich durch eine raschere Entwicklung und größere Ausdehnung. Die Spätreaktion nach 18—24—36 Stunden übertrifft die des Falles 1 an Ausdehnung erheblich, sie weist megaskopisch ein viel differenzierteres Bild auf, das oben eingehend beschrieben wurde. *Drei Zonen* lassen sich streng voneinander abgrenzen: das braun-violette, derb infiltrierte Zentrum, das in die ebenfalls infiltrierte blasse Zone (blaß im Vergleich zur normalen Haut) übergeht. Diese Zone entspricht in ihrer äußeren Begrenzung etwa dem Umfang des Infiltrates. An diese schließt sich ein breiter, roter Ring als 3. Zone an, die nicht mehr oder nur sehr wenig infiltriert ist. Polsterartige Erhebung über das Niveau der umgebenden Haut. Die Excision umfaßt das Zentrum und einen Teil der blassen Zone. Zur Zeit des Eingriffs fand sich ein weniger ausgesprochener Herd als der oben beschriebene, doch konnte darauf wegen der Operation keine Rücksicht genommen werden.

Histologisch bietet sich das Bild einer schweren hyperergischen Entzündung, die jene in Fall 1 beschriebene qualitativ und auch

quantitativ noch übertrifft. Alle Hautschichten von der Epidermis bis zur Subcutis werden ergriffen, die Infiltrierung ist weit schwerer, nach Art einer Phlegmone, mit stellenweiser Absceßbildung. Hochgradige Eosinophilie und Lymphocytose. Färberisch gut darstellbare plasmatische Exsudation mit mächtiger Eosinophilen-, Lymphocyten- und geringerer Neutrophilendurchsetzung, Stase der Gefäße mit dicken, perivascularären Zellmänteln im Zentrum, anämische Randzone. In den verquollenen, homogenisierten kollagenen Bündeln lassen sich Kerne nur spärlich nachweisen, nekrobiotische Vorgänge können mit Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Folgerung. 1. Bei einem Echinokokkenträger kann mit Hilfe der Intracutanprobe mit Echinantigen und der Komplementbindungsreaktion der Nachweis zellständig fixierter sowie im Blut zirkulierender freier spezifischer Antikörper erbracht werden.

2. Megaskopisch läßt sich die Spätreaktion in 3 Zonen unterteilen: das hyperämisch-nekrotische Zentrum (Stase), die mittlere vasospastische Zone und die reaktiv-hyperämische Randzone. Von der Infiltration werden nur Zentrum und vasospastische Zone ergriffen. Die histologische Untersuchung, die das Zentrum und einen Teil der mittleren Zone berücksichtigt, bestätigt, daß es sich, wie vermutet, um eine *hyperergische* Entzündung handelt, die sich auszeichnet durch:

- a) stürmischen Ablauf der Erscheinungen;
- b) mächtige, phlegmoneartige Eosinophilen- und Lymphocyteninfiltration in dem ganzen Untersuchungsbereich und Abscedierung im Zentrum;
- c) Stase der Gefäße im Zentrum mit Eosinophilen-, Lymphocyten- und Neutrophilengehalt, Emigration und dichten perivascularären lymphocytär-eosinophilen Zellmänteln;
- d) bis in die vasospastische Zone reichende Verquellung, Homogenisierung und Kernlosigkeit der kollagenen Bündel im Sinne nekrobiotischer Vorgänge;
- e) plasmatische Exsudation ausschließlich in der Subcutis, am stärksten im Herdzentrum;
- f) Ergriffensein *aller* Hautschichten;
- g) breite Ausdehnung der Haut in vertikaler Richtung.

Histologisch kann also die nach dem megaskopischen Befund aufgestellte Behauptung der zentralen Nekrose mit Gefäßstase als bestehend angesehen werden. Die megaskopisch besonders imponierende mittlere vasospastische Zone entspricht dem histologisch in den Randgebieten der Präparate erhobenen Befund der Gefäßkontraktion. Die reaktiv-hyperämische Zone kann nur megaskopisch berücksichtigt werden. Infiltrat und Ödem lassen sich histologisch eindeutig nachweisen. Auf Grund der megaskopischen und histologischen Ergebnisse kann zusammenfassend gesagt werden, daß es sich um eine schwere infiltrierende,

serös-exsudative, mit Nekrosen einhergehende hyperergische Entzündung handelt, die sich durch die oben beschriebenen Erscheinungen auszeichnet. Der Herd kann unterteilt werden in das Zentrum mit Gefäßstase, Nekrose und Infiltration, die mittlere vasospastische Zone und die reaktiv-hyperämische Randzone.

3. *Vergleich.* Sowohl beim Echinococcusträger als bei dem früher Echinococcuskranken fallen die Intracutanreaktionen mit Echinantigen positiv aus. In beiden Fällen sind also nachweislich — bestätigt durch das histologische Bild der hyperergischen Entzündung — zellständig fixierte spezifische Antikörper vorhanden, freie, im Blut kreisende Antikörper weist dagegen nur der Echinokokkenträger (Fall 2) auf; dem entspricht auch das Blutbild mit 53% Eosinophilen gegenüber nur 1% bei dem ehemaligen Echinococcusträger. Die Reaktionen unterscheiden sich in beiden Fällen nur quantitativ, die Spätreaktion bietet in Fall 1 außerdem nicht das Bild der strengen Einteilung in 3 Zonen. Histologisch handelt es sich um die gleichen Erscheinungen, nur treten sie bei dem akuten Echinococcusträger in viel stärkerem Maß auf, besonders die Nekrotisierung und Infiltrierung sind weiter fortgeschritten; im ersten Fall fehlt die Absceßbildung völlig.

Der Kranke konnte, da der Krankheitsverlauf kompliziert war, erst nach $4\frac{1}{2}$ Monaten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Das während dieser Zeit laufend kontrollierte Blutbild zeigte eine stetige Verminderung der Eosinophilen. $5\frac{1}{2}$ Monate nach dem 1. Blutbild fanden sich immer noch 25% Eosinophile im Blut, immerhin Rückgang um über die Hälfte. Die Lymphocyten stiegen von 23 auf 36%, die segmentierten Neutrophilen von 21 auf 35%, die Gesamtleukocyten sanken bis auf 6200. Die Komplementbindungsreaktion wies keine Ablenkung mehr auf. *Takata-Ara* +. Daß auch die *Leber* an dem Krankheitsgeschehen beteiligt war, konnte aus der positiven *Takata-Ara*-Reaktion sowie der schweren Störung der Dunkeladaptation noch nach $4\frac{1}{2}$ Monaten geschlossen werden.

Wie zu Beginn berichtet, hatte der Kranke $7\frac{1}{2}$ Wochen vor der Einweisung eine erfolgreiche Bandwurmkur durchgemacht. Damals fanden sich nur 6% Eosinophile im Blut bei 55% Segmentkernigen, 37% Lymphocyten und 2% Monocyten von 9000 Leukocyten. Diese verhältnismäßig geringe Eosinophilenvermehrung zur Zeit der Bandwurmkur ist um so bemerkenswerter, als die enorme Eosinophilie von 53% bereits $7\frac{1}{2}$ Wochen später festgestellt werden konnte. Da Patient aber bis zur 3. Typhusspritze keinerlei Krankheitserscheinungen geboten hatte, muß angenommen werden, daß zur Zeit dieser Injektion, auf die der schwere, shockartige Krankheitszustand folgte, die Eosinophilenzahl im Blut schlagartig steil angestiegen sein muß. Durch den vorher bei der Wurmkur erhobenen Blutbefund spielte uns der Zufall einen äußerst wichtigen Beleg für das zeitliche Auftreten der mächtigen Eosinophilie in die Hand. Bei dem 2 Stunden nach der Vaccineinjektion aufgetretenen Krankheitsbild muß es sich um einen schweren Shock mit Kollaps, „krampfartigen Magenbeschwerden“, Schweißausbrüchen und der wahrscheinlich zu dieser Zeit stattgefundenen Überschwemmung des Blutes mit Eosinophilen gehandelt haben. In dem gleichen Sinn dürfte auch die 2 Tage später aufgetretene bullöse Urticaria der unteren Extremitäten als Symptom des anaphylaktischen Shocks aufzufassen sein. Zwangsläufig ergibt sich daraus, daß durch die 3. Typhusimpfung eine Aktivierung der im Gewebe fixierten Antikörper stattgefunden haben muß, die den schweren anaphylaktischen Shock ausgelöst hat.

Offenbar hat die Typhusvaccine hier unspezifisch mobilisierend gewirkt. — *Botteri* gibt an, daß die Typhusvaccine keinen Einfluß auf die Reaktion hat. Daß ein schwerer, ja tödlicher anaphylaktischer Shock bei der Echinokokkose möglich ist, beweisen mehrere aus der Literatur bekannte Fälle (*Dévé, Beneke* [zit. nach *Botteri*]). Hier könnte man also von einer artifiziell herbeigeführten *krankmachenden Form* der Echinokokkenanaphylaxie sprechen (s. oben).

Etwa 3 Wochen nach der Operation wurde die Intracutanprobe wiederholt, das Ergebnis war negativ; 4 Monate danach war sie wieder stark positiv, wenn sie auch nicht wieder das Ausmaß der ersten beobachteten Reaktion erreichte. Es dürfte sich wohl um eine *temporäre Anergie* infolge verminderter Reaktivität des durch Operation geschwächten Organismus handeln (*Botteri*). Aufhebung der temporären Anergie nach Wiedererlangung des normalen Kräftezustandes.

Schon bei der Versuchsanordnung wurde erwähnt, daß die jetzt erzielten Reaktionen weit weniger stark ausgefallen waren als die vorherigen. Da dem Patienten zur Erzeugung von Reaktionen mehrmals Antigen injiziert worden war, wird allmählich eine *Desensibilisierung* eingetreten sein, die für diese verminderte Reaktion verantwortlich gemacht werden muß. *Botteri* ist eine Desensibilisierung durch lang fortgesetzte Injektionen nicht gelungen, er konnte auch keine Abschwächung der Reaktion beobachten. In unserem Fall muß jedoch die erwähnte Erscheinung mit Sicherheit als eine Folge der Desensibilisierung gedeutet werden, zumal der Kranke sich in gutem Allgemeinzustand befand und ein Infekt nicht vorlag.

Anschließend soll hier eine Beobachtung mitgeteilt werden, die ich bei mir selbst machen konnte: Nach 3mal mit negativem Erfolg injiziertem Antigen trat bei der 4. Injektion eine deutlich positive Reaktion auf. Es muß also in der Zwischenzeit eine *aktive Sensibilisierung* eingetreten sein. *Botteri* beobachtete unter vielen hundert Impfungen, die keine Sensibilisierung erzeugten, nur 7, bei denen eine solche nach 2—3mal wiederholter Injektion auftrat.

Anhang.

Der passive Anaphylaxieversuch nach Prausnitz-Küstner.

Beobachtungen zu Frage 4.

Versuchsanordnung. Mit dem Serum des zuletzt beschriebenen Echinokokkenträgers wurde bei 2 Versuchspersonen die passive Übertragung nach *Prausnitz-Küstner* vorgenommen. Die Injektionen erfolgten bei A in die Bauchhaut, bei B in die Rückenhaut. Die Versuchsanordnung war sonst in beiden Fällen die gleiche, nur daß das Intervall zwischen Serum- und Antigeninjektion verschieden lang war. Es wurde genau nach der von *Prausnitz-Küstner* angegebenen Methode verfahren (s. *Hansen*):

Bei A wurden an 3 benachbarten Stellen der Bauchhaut je 0,1 ccm Serum des Echinokokkenträgers intracutan injiziert. 48 Stunden später Intracutanprobe mit 0,2 ccm Echinantigen an einer unvorbehandelten und an einer der 3 mit Serum vorbehandelten Stellen. In die zweite der vorbehandelten Stellen wurde die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung zum Vergleich injiziert, in die dritte erfolgte keine Injektion. Als Gradmesser diente eine in der Nähe gesetzte Histaminquaddel. Nach 15 Min. positive Reaktion (++) in der Art der oben beschriebenen Frühreaktionen (Abb. 10). Sie nahm 60 Min. lang an Umfang zu und hielt dann in gleicher Intensität sehr lange an; nach 2 Stunden war sie, wenn auch abgeblaßt,

noch gut zu erkennen. Eine Spätreaktion trat nicht auf. Die Antigeninjektionsstelle an unvorbehandelter Haut zeigte dagegen keine Reaktion, auch nicht die zweite vorbehandelte Stelle, an der NaCl injiziert worden war. Die Histaminreaktion entwickelte sich langsamer als die positive Reaktion und war viel früher wieder abgeklungen.

Bei B wurde in gleicher Weise vorgegangen, jedoch wurde das spezifische Antigen bereits nach 36 Stunden injiziert. Die Reaktion war bereits nach 10 Min. stark positiv (+ + +) und hielt in gleicher Intensität noch länger an als die bei A beschriebene. Die Kontrollen zeigten keine Reaktion.

Der passive Anaphylaxieversuch fiel also in 2 Fällen an verschiedenen Hautstellen und mit verschiedenen Intervallen eindeutig positiv

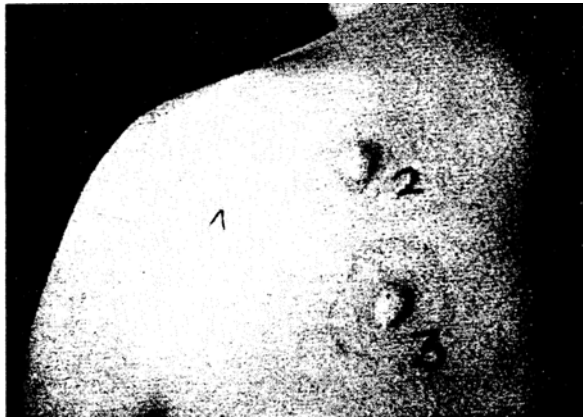


Abb. 10. Positiver passiver Anaphylaxieversuch nach Prausnitz-Küstner. 1. NaCl in mit Echinokokkenträgerserum vorbehandelte Haut. 2. Positive Reaktion nach Injektion von Echinantigenen in vorbehandelte Haut. 3. Histamin-Vergleichsreaktion in unvorbehandelter Haut.

aus. Ob das histologische Bild dem megaskopischen entsprach, sollte die nun vorgenommene Untersuchung der Excision aus einer positiven Reaktion ergeben, mit der die Versuchsperson sich einverstanden erklärte.

Bei der Versuchsperson A (Fall 3) wurde in der beschriebenen Art eine positive Reaktion erzeugt. 30 Min. nach Antigeninjektion in die vor 48 Stunden vorbehandelte Bauchhaut wurde die Excision in kurzem Chlor-Äthylrausch vorgenommen und dabei wie bei Fall 1 und 2 beschrieben verfahren, auch die Behandlung des Hautstückchens wurde in gleicher Weise vorgenommen. — Färbung: H.-E., panoptisch, van Gieson.

Histologisches Bild des Falles 3. Bei der Übersicht fällt sofort auf, daß die Veränderungen hier wesentlich geringer sind. Eine gewisse Verdickung der Epidermis im Zentrum des Herdes dürfte durch leicht-flachen Anschnitt der Haut verursacht sein. Stellenweise geringe Zellanhäufung im Corium, lockeres Bindegewebe. Die Subcutis erscheint gegenüber der normalen Haut nicht auffällig verändert.

Stärkere Vergrößerung. Epidermis unverändert, Hornschicht abgeblättert.

Corium. Hier ist besonders das Stratum papillare betroffen. In seinen unteren Schichten, nach dem Zentrum des Herdes zu an Häufigkeit zunehmend, besonders perivascular, zellige Infiltrationen, die teilweise auch streifig, dem Verlauf der

Capillaren entsprechend, angeordnet sind. Es handelt sich hierbei um Lympho- und Leukocyten, davon etwa 35—40% *Eosinophile*. Die Gefäße sind durchweg sehr eng, enthalten außer Erythrocyten Lymphocyten und verhältnismäßig viel Neutrophile. Massenhafte Emigration. Im Stratum reticulare kehrt dieses Bild in erheblich verkleinertem Maßstab wieder. Das Bindegewebe ist locker, die Faserbündel bieten mit ihren Fibrillen und Kernen ein völlig normales Bild.

Im subcutanen Fettgewebe nur ganz geringe Veränderungen. Die Gefäße enthalten Plasma, in Gefäßnähe einige Eosinophile.

Bei der *van Gieson*-Färbung keine auffallenden Besonderheiten.

Histologisches Ergebnis des passiven Anaphylaxieversuches.

Entzündungserscheinungen sind, wenn auch in weit geringerem Umfang, deutlich vorhanden. Betroffen ist das Corium. Perivasculäre lymphocytäre, neutrophile und eosinophile Infiltrierung, besonders im Stratum papillare. Auffallend ist die weit über das Normale hinausgehende Zahl der Eosinophilen. Die Gefäße enthalten außer Erythrocyten Lymphocyten und Neutrophile. Das Bindegewebe ist locker, doch in seiner Struktur erhalten. Plasmatische Exsudation in der Subcutis ist nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Wir haben es also mit einer leichten, infiltrierenden Entzündung zu tun, die sich durch auffallenden Eosinophilenreichtum auszeichnet. Wenn auch somit histologisch eine hyperergische Entzündung nicht in allen Punkten nachgewiesen werden kann, so handelt es sich doch um eine durch die Eosinophilenvermehrung von der nomergischen Entzündung abweichende Form.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse des passiven Anaphylaxieversuches (Prausnitz-Küstner).

Bei der Echinantigen-Intracutanprobe der mit Echinokokkenträgerserum vorbehandelten Haut konnten in 2 Fällen eindeutig positive Reaktionen erzielt werden. Die histologische Untersuchung einer solchen positiven Reaktion ergab das Bild einer leichten Entzündung, die sich durch vermehrten Eosinophilengehalt im Corium auszeichnet. Diese beiden Ergebnisse vereint erlauben die Schlußfolgerung, daß es sich auch hier um eine hyperergische Entzündung handelt.

Ein positives Ergebnis des passiven Anaphylaxieversuches nach *Prausnitz-Küstner* ist von *Rackemann* und *Stevens* beschrieben worden; *Botteri* gelang die lokale passive Übertragung nicht. Bei intravenöser Injektion größerer Mengen „Antiserum“ konnte *Botteri* in 2 Fällen eine passive Anaphylaxie in Form einer starken Reaktion mit ausgedehntem Ödem erzielen. Die Impfung erfolgte 1 Tag nach der Seruminjektion. Der bei 3 Personen angestellte Versuch der lokalen passiven Übertragung blieb trotz großer Serummengen (5 ccm) erfolglos (s. auch *Doerr*). Wenn man als Ursache dieser negativen Reaktionen mit *Botteri* die relative Antikörperarmut im Serum echinococcuskranker Menschen ansieht,

so muß bei dem stark positiven Ausfall des Versuchs in unserem Fall mit einem Antikörperreichtum im Blut des Kranken gerechnet werden (Komplementbindungsreaktion! Eosinophilie von 53%!). Für diesen Antikörperreichtum spricht auch die im Anschluß an Fall 2 besprochene erfolgreiche Sensibilisierung.

Schlußbetrachtung.

Die histologische Untersuchung der Intracutanproben mit Echinantigen in den geschilderten Fällen ergab eindeutig das Bild einer *hochgradigen hyperergischen Entzündung*, die sich durch besonders ausgesprochene Gewebseosinophilie auszeichnet. Mit dem von *Berger* und *Lang* beschriebenen histologischen Bild positiver spezifischer Intracutanreaktionen allergischer Patienten stimmen die aufgeführten Befunde in jeder Beziehung überein. Es gelang, die makroskopisch als Ödem imponierende plasmatische Exsudation färberisch gut darzustellen. Die Verwandtschaft mit allen bisher histologisch beschriebenen hyperergischen Entzündungen kann erwiesen werden — so auch mit dem Bild des *Arthusschen* Phänomens.

Besonders im Fall 2 handelt es sich ganz sicher um ein beginnendes *Arthussches* Phänomen. Bei Injektion noch größerer Mengen Echinantigen dürfte es zu einer deutlicheren Nekrose der kollagenen Bündel kommen. (Wegen der Gefahr dieses Phänomens nahm *Botteri* bei dem Versuch der Desensibilisierung von der Injektion größerer Dosen Abstand.) Das von *Botteri* angeführte histologische Untersuchungsprotokoll, aus dem das Vorhandensein einer hyperergischen Entzündung nicht mit Sicherheit entnommen werden kann, konnte also wesentlich ergänzt werden. Mit der Darstellung des Ödems, seiner Ausdehnung von der Epidermis bis tief in die Subcutis, der mächtigen phlegmoneartigen lymphocytären und eosinophilen Infiltrierung, den Gefäßerscheinungen sowie den Veränderungen der kollagenen Bündel im Sinn nekrobiotischer Vorgänge konnten alle bisher als für die hyperergische Entzündung typisch beschriebenen Erscheinungen auch hier aufgezeigt, ja zum Teil noch darüber hinaus erweitert werden. Der zeitliche Ablauf, d. h. die schnelle Entstehung, rasche und engbegrenzte Ausdehnung mit Abriegelung des Entzündungsherdens als spezifische Kennzeichen der allergischen Hautreaktion können mit dem morphologisch erhobenen Befund (mikroskopisch und megaskopisch) im Sinne einer lokalen Antigen-Antikörperreaktion mit typischer Gewebsantwort beim Allergiker auf einen Nenner gebracht werden.

Welches nun der als Antigen wirksame Stoff der Hydatidenflüssigkeit ist, wie sich im einzelnen hier die A.A.-Reaktion vollzieht, d. h. wie die Gewebsantwort zustande kommt, steht außerhalb der für diese Arbeit gesetzten Grenzen und soll deshalb hier nicht erörtert werden (s. auch *Botteri*, *Doerr* u. a.). Auch auf manche besonders auffällige Erschei-

nungen wie z. B. den auffallend hohen Eosinophilengehalt nicht nur im Corium, sondern auch in der Subcutis kann vorläufig noch nicht eingegangen werden. Die schwierige Frage nach der Herkunft der eosinophilen Zellen — stammen sie nur aus dem Knochenmark oder entstehen sie gegebenenfalls am Ort der Reaktion aus dem Bindegewebe? — ist noch unentschieden.

Wichtig für die diagnostische Verwendung der Intracutanprobe ist die vergleichende Untersuchung von Früh- und Spätreaktion. Eine eindeutige Entscheidung über den diagnostischen Vorrang der Spätreaktion vor der Frühreaktion lag ja bisher noch nicht vor; im allgemeinen wird als verläßlichste Probe die Spätreaktion angesehen (*Botteri* u. a.). Wie diese eigenartige, bei kaum einer anderen allergischen Hautreaktion zu beobachtende Zweiteilung in Früh- und ausgesprochene Spätreaktion zustande kommt, ist noch nicht geklärt (als der Echinantigenreaktion analog ist mir nur die mit *Bang*-Antigen angestellte Probe bekannt, bei der wir eine ganz ähnliche ausgesprochene Spätreaktion finden). *Botteri* ist der Meinung, daß hier wahrscheinlich die Auswirkung zweier verschiedener Antigenfraktionen verantwortlich zu machen sei. Auffallend ist zumindest, daß es auch Spätreaktionen ohne vorausgegangene Frühreaktionen zu geben scheint. Auf Grund unserer nicht geringen Erfahrungen glauben wir, daß in der Tat die Frühreaktion, im 2. Fall die Spätreaktion wohl übersehen oder nicht richtig abgelesen worden sind. Umgekehrt wird von Frühreaktionen berichtet, nach denen keine oder nur sehr schwache Spätreaktionen aufgetreten sind. Auf Grund des hier erhobenen histologischen Befundes kann gesagt werden, daß der Frühreaktion ganz sicher eine nahezu ebenso große — wenn nicht sogar die gleiche — diagnostische Bedeutung wie der Spätreaktion zukommt. Die hyperergische Entzündung ist nach 20 Min. selbstverständlich noch nicht so ausgesprochen wie nach 24 Stunden, jedoch schon völlig eindeutig. Es handelt sich bei der Frühreaktion mit Sicherheit nicht um eine unspezifisch-nomergische, sondern um eine ausgesprochen hyperergische, spezifische Reaktion, wie oben erwiesen werden konnte.

Die Frage, ob die Spätreaktion nur dann als positiv zu werten ist, wenn sie ein bestimmtes Ausmaß nicht unterschreitet (*Botteri* 5—6 cm), muß verneint werden. Die in Fall 1 beschriebene Spätreaktion entsprach längst nicht dem geforderten Maß, wies aber histologisch ein so eindeutiges Bild einer hyperergischen Entzündung auf, daß sie unbedingt als positiv anzusehen ist. Bei Verdacht auf *Echinococcus* würden wir jedenfalls eine solche Reaktion immer als für die Diagnose richtungsweisend ansehen.

Grundbedingung für das Zustandekommen einer hyperergischen Entzündung ist das Vorhandensein sessiler, zellständiger, spezifischer Antikörper. Kommt es also zu einer allergischen Hautreaktion, d. h.

zu hyperergischer Entzündung, so muß sich eine A.A.-Reaktion abgespielt, d. h. es muß einmal eine Sensibilisierung stattgefunden haben. Für das megaskopische Ausmaß der Reaktion spielen auch andere Faktoren eine Rolle: das Alter der Cyste, primärer Antigenreichtum bzw. -armut, vorübergehende allgemeine Reaktionsschwäche bei temporärer Anergie, Qualität und Quantität des verwendeten Echinantigens, schließlich auch „konstitutionelle Momente“.

Der passive Anaphylaxieversuch nach *Prausnitz-Küstner* als Endglied in der Kette der Beweisführung für das Vorliegen einer allergischen Reaktionsweise ist in den 2 beschriebenen Fällen positiv ausgefallen, wenn auch nur mit Erzielung einer eindeutigen Frühreaktion — nach 24 Stunden war zwar auch noch eine Infiltrierung festzustellen; sie war aber so gering, daß sie wohl nur als Restzustand der Frühreaktion angesprochen werden kann. Die passive Übertragung ist, soweit mir bekannt, bisher nur *Rackemann* und *Stevens* einmal gelungen. Als Grund für die Nichtübertragbarkeit gibt *Botteri* die relative Antikörperarmut im Serum Echinokokkenkranker an. Diese ist aber in den verschiedenen Fällen sehr wechselnd und steht unter anderem in Beziehung zum Alter der Cyste und zu ihrer Kommunikation mit dem umgrenzenden Gewebe. In den beiden hier untersuchten Fällen dürfte also ein „ausnahmsweise“ großer Antikörpergehalt im Serum des Echinococcuskranken bestanden haben, wofür ja auch die vierfach positive Komplementbindungsreaktion und vielleicht auch die mächtige Bluteosinophilie sprechen. Megaskopisch war das Ergebnis eindeutig, histologisch glich es dagegen qualitativ und quantitativ dem bei der aktiv-anaphylaktischen Reaktion beschriebenen nicht völlig, wies aber doch eindeutige Zeichen einer wenn auch geringen hyperergischen Entzündung auf. Damit wäre die Beweiskette, daß es sich bei der Echinokokkenanaphylaxie um eine A.A.-Reaktion handelt, geschlossen.

Die Intracutanprobe mit Echinantigen kann bekanntlich noch jahrelang nach der Marsupialisation positiv ausfallen, so z. B., wie in Fall 1, noch nach 17 Jahren bei negativer Komplementbindungsreaktion. Wie bereits besprochen, liegt auch in diesem Fall eindeutig eine hyperergische Entzündung vor. Es handelt sich also um eine Reaktion, wie sie sich genau so beim noch nicht operierten Echinokokkenträger findet. Es müssen also noch reichlich zellständig fixierte Antikörper vorhanden sein, ohne die die Reaktion nicht zustande kommen könnte. Auf Umfang des Herdes sowie Beziehungen zwischen Früh- und Spätreaktion wurde bereits eingegangen.

Auffallend und von Bedeutung für die *Eosinophilenfrage* überhaupt ist die bei dem operierten das Normale nicht überschreitende Bluteosinophilie (6%) im Gegensatz zu der mächtigen Bluteosinophilie des nichtoperierten Echinokokkenträgers. Das leitet uns über zu der letzten *Frage 6* nach den Beziehungen der Bluteosinophilie zu der bei der

Intracutanreaktion auftretenden Gewebseosinophilie, und zu der Frage, ob die Eosinophilie als pathognomonisch für die allergische Reaktion anzusehen ist. Im Hautgewebe beider Patienten fand sich am Ort der lokalen A.A.-Reaktion eine mächtige Eosinophilie, mehr oder weniger ausgesprochen im Verhältnis zu dem entsprechenden Entzündungsgrad. Im Blutbild besteht jedoch eine eindrucksvolle Differenz der Eosinophilen mit 1 bzw. 6% im einen und 53% im anderen Fall. Es findet sich also eine deutliche Verschiedenheit der Eosinophilenrelation Blut—Gewebe in diesen beiden Fällen. Daraus könnte geschlossen werden, daß die Gewebseosinophilie von der Bluteosinophilie nicht abhängig ist bzw. kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen beiden besteht. Das träfe jedoch nur für die niedrige Bluteosinophilie zu, obgleich es im Fall 2 auch zu einer über das Maß der kreisenden Eosinophilen hinauschießenden Eosinophilenanschoppung im Gewebe gekommen ist. Hier wäre die mächtige Gewebseosinophilie noch relativ leicht im Sinne *Bergers* mit einer Eosinophilenstauung in den Gefäßen am Ort der Reaktion auf Grund der Fixierung im Gewebe gebildeter chemotaktischer Stoffe zu erklären. Ob dieser Eosinophilenstop im Blut durch eosinophilotaktische Stoffe aber auch zur Erklärung der ausgesprochenen phlegmoneartigen eosinophilen Infiltrierung des Gewebes (nicht nur perivascular) und besonders in der Subcutis bei nur 6% Eosinophilen im zirkulierenden Blut herangezogen werden kann, muß zunächst noch offenbleiben. *Berger* erklärt die Gewebseosinophilie bei nur etwa 3% Eosinophilen der Leukocyten auf diese Art. Hält man sich die diffuse Durchsetzung des Coriums und besonders der Subcutis vor Augen, so erscheint dieser Schluß zunächst nicht so naheliegend, und man muß daran denken, daß die eosinophilen Zellen im Gewebe selbst entstehen können. Immerhin kann bei der verschiedenartigen Eosinophilenrelation: Blut—Gewebe in den beiden vorliegenden Fällen erwogen werden, daß bei niedriger Bluteosinophilie die eosinophilotaktischen Stoffe im Gewebe vermehrt in Aktion treten und so — nach Fixierung der Eosinophilen im Gefäßbereich des allergischen Entzündungsbezirkes — ihre Emigration durch die geschädigte Capillarwand und die Überschwemmung der ganzen Umgebung bewirken; die Gewebseosinophilie wäre dann konsekutiv unabhängig von der Bluteosinophilie, d. h. sie fände sich immer, unabhängig von dem kreisenden Blut, am Ort der hyperergischen Entzündung (Eosinophilenhunger des Gewebes?). Eine andere Frage ist die, ob eine Eosinophilie stets für einen allergischen Vorgang pathognomonisch ist? Diese Frage ist heute noch nicht zu beantworten. Wir kennen Eosinophilie bei manchen Krankheiten (Lymphogranulom, Periarteriitis nodosa usw.), deren allergische Pathogenese noch keineswegs erwiesen ist. Es ist aber wünschenswert, auch für diese Krankheiten die klinischen Kriterien der allergischen Pathogenese sorgfältig und zuverlässig zu prüfen, ehe man die heute

noch offene Frage durch ein „Nein“ abschneidet; bei der Periarteriitis nodosa z. B. mehrten sich die allergischen Indizien, ohne daß freilich heute schon eine Entscheidung getroffen werden könnte.

Zusammenfassung.

Positive Intracutanreaktionen mit Echinantigenen wurden einer histologischen Untersuchung unterzogen und zusammen mit den an der Haut megaskopisch sichtbaren Befunden ausgewertet. Frühreaktion und passiver Anaphylaxieversuch nach *Prausnitz-Küstner* wurden erstmalig pathologisch-anatomisch untersucht. Der von *Botteri* angegebene histologische Befund bei der Spätreaktion konnte wesentlich erweitert werden.

Ergebnisse. 1. Bei allen Reaktionen konnte eine hyperergische Entzündung festgestellt werden, wie sie von *Gerlach* und von *Berger* und *Lang* für die Haut beschrieben wurde. Verhältnismäßig geringe, aber doch hinreichend charakteristische Veränderungen wurden beim passiven Anaphylaxieversuch festgestellt. Allen Reaktionen gemeinsam war die auffallende eosinophile und lymphocytäre Infiltrierung. In 2 Fällen übertraf die Gewebseosinophilie quantitativ die bisher beschriebenen und reichte bei einer Reaktion bis in die Epidermis, die somit in den Entzündungsbereich einbezogen wurde. Das Ödem konnte färberisch gut dargestellt werden. In einem Fall fanden sich schwerste Veränderungen am Bindegewebe im Sinne eines Gewebstodes — beginnendes *Arthussches* Phänomen.

2. Die Einteilung der Spätreaktion beim Echinococcusträger in 3 Zonen ist, dem megaskopischen Befund entsprechend, auch histologisch gut zu beobachten.

3. Die Gegenüberstellung von Früh- und Spätreaktion führt zu dem Ergebnis, daß auf Grund des histologischen Bildes beide Reaktionen gleichwertig als hyperergische Entzündung, d. h. als allergische Reaktionen anzusehen sind. Hieraus ergeben sich klinische Folgerungen für die Bedeutung der positiven Bewertung der Frühreaktion.

4. Auch Reaktionen von kleinerem Ausmaß wiesen einen typischen histologischen Befund auf. Ein bestimmtes Mindestmaß ist demnach für eine als positiv zu bewertende Reaktion nicht unbedingt zu fordern.

5. Der passive Anaphylaxieversuch nach *Prausnitz-Küstner* fiel (ohne Spätreaktion) positiv aus und konnte durch den übereinstimmenden mikroskopischen und megaskopischen Befund als echte allergische Reaktion gekennzeichnet werden.

6. Histologisch wurde der Nachweis geführt, daß es sich bei einer lange Jahre nach Totalentfernung des Echinococcus noch positiven Reaktion ebenfalls um eine lokale Anaphylaxie handelt.

7. Eine erhöhte Bluteosinophilie ist für das Zustandekommen einer gesteigerten Gewebseosinophilie nicht erforderlich. Die Echinantigen-Hautreaktion zeichnet sich durch eine besonders starke Gewebseosino-

philie aus — auch wenn der Eosinophilenprozentsatz im Blut relativ niedrig ist.

8. Bei einer Versuchsperson konnte eine Desensibilisierung durch gehäufte Antigen-Intracutanreaktionen sowie eine temporäre Anergie bei geschwächtem Organismus beobachtet werden.

9. Ferner gelang es, eine aktive Sensibilisierung gegen Echinantigen zu beobachten.

10. Die Auslösung eines anaphylaktischen Shocks mit bullöser Urticaria durch Injektion von Typhusvaccine wies die Möglichkeit einer unspezifischen Auslösung eines anaphylaktischen Shocks beim Echinokokkenträger auf, doch ist es nicht sicher, daß für diesen Shock die bestehende Sensibilisierung gegen Echinantigen Voraussetzung war, und daß es sich nicht doch um einen typhusantigenspezifischen Shock gehandelt hat, wie dies bei den Schutzimpfungen ja wiederholt beobachtet wurde.

Schrifttum.

Arthus u. Breton: Zit. nach Gerlach. — Beneke: Zit. nach Botteri. — Berger u. Lang: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 42. Kongr. 1930, 367. — Z. Hyg. 1931, 206. — Beitr. path. Anat. 87, 71 (1931). — Boidin, Laroche u. Casoni: Zit. nach Botteri. — Borchardt: Klin. Wschr. 1929 I, 591. — Botteri: Z. exper. Med. 1922, Nr 30; 1923, Nr 37. — Dévé: Zit. nach Botteri. — Doerr: Bethe-Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIII, S. 788. 1929. — Fontano: Zit. nach Botteri. — Gerlach: Virchows Arch. 247, 294 (1923). — Graetz: Zit. nach Botteri. — Hansen, K.: Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1942. — Hegglin: Schweiz. med. Wschr. 1929 I, 11. — Hosemann, Schwarz, Lehmann u. Posselt: Die Echinokokkenkrankheit. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 40. Stuttgart: Ferdinand Enke 1928. — Jadassohns Arch. f. Dermat. 156, H. 3 (1928). — Pirquet: Zit. nach Rössle. Klin. Wschr. 1933 I, 574. — Rackemann u. Stevens: Zit. nach Doerr. Ranson: J. of Parasitol. 9, 42 (1923). — Schmidt: Zit. nach K. Hansen. — Weinberg u. Ciuca: Zit. nach Botteri.