

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt  
(Direktor: Doz. Dr. med. habil. H. G. GÜTTNER).

## Über die Rolle des Histamins bei der allergischen Entzündung.

Von

**OTTO MUNCH.**

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. März 1950.)

### A. Einleitung und Fragestellung.

Bald nachdem ACKERMANN 1910 das Histamin entdeckt und zusammen mit KUTSCHER seine pharmakologische Wirksamkeit beschrieben hatte, wurde noch im gleichen Jahr von DALE und LAIDLAW auf die große Ähnlichkeit des Histaminschocks mit dem anaphylaktischen Schock hingewiesen. Auch andere haben später einzelne Parallelitäten bei beiden Schockarten hervorgehoben (BÜNGELER, PAUL und POPPER). In den Jahren 1924—1933 wurde von verschiedenen Forschern das Freiwerden eines histaminartig wirkenden Stoffes im anaphylaktischen Schock nachgewiesen, so von MANWARING in der Hundeleber, von DRAGSTEDT und GEBAUER-FUELNEGG in der Lymphe des Ductus thoracicus, von BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL in der Meerschweinchenlunge. LEWIS prägte für diesen Stoff den Ausdruck „H-Substanz“, da seinerzeit eine exakte Identifizierung mit Histamin noch nicht möglich war. In den folgenden Jahren konnte sodann aus klinischen Beobachtungen geschlossen werden, daß zwischen Histaminwirkung und allergischen Erscheinungen Zusammenhänge bestehen (CORELLI, RUSZNYAK und KARADY, DZINICH und GALLE). Schließlich gelang ACKERMANN 1939 die exakte Identifizierung des anaphylaktischen Schockgiftes mit dem Histamin, nachdem auf Grund der Untersuchungen von EDLBACHER, JUCKER und BAUER die Voraussetzungen hierfür gegeben waren und nachdem ACKERMANN und MOHR Histamin im Säugetierorganismus substantiell nachgewiesen hatten. Schließlich konnte LINNEWEH durch Verhinderung des anaphylaktischen Schocks an Meerschweinchen mittels Arginin die ACKERMANNschen Untersuchungsergebnisse noch bestätigen und auch die Acetylcholintheorie des anaphylaktischen Schocks (DANIELOPOLU, NAKAMURA) konnte von ACKERMANN und MAUER zugunsten der Histamintheorie widerlegt werden.

Die pathologisch-anatomische Forschung griff die Neuerungen, die sich seit der Entdeckung der Anaphylaxie durch RICHET und der Prägung des Begriffes der Allergie durch PIRQUET im medizinischen Denken anbahnten, auf, und es war RÖSSLE, der bereits seit 1909 Untersuchungen über die Vorgänge bei allergischen Reaktionen anstellte, sie in den folgenden Jahren fortführte und auf Grund

seiner Forschungsergebnisse die Stellung des Allergiebegriffes in der Pathologie bestimmen, seine Einordnung unter den von ihm aufgestellten Oberbegriff der Pathergie sowie die Gliederung der Allergie in eine Hypoergie oder gar Anergie und eine Hyperergie vornehmen konnte. Weitere grundlegende Untersuchungsergebnisse über das Gewebsbild der Allergie verdanken wir, um nur die wichtigsten Untersucher zu nennen, GERLACH, VAUBEL, APTZ, sowie vor allem KLINGE und seinen zahlreichen Mitarbeitern. Gerade die KLINGESche Schule ist es, aus der eine große Menge von Einzeluntersuchungen unter den verschiedensten Versuchsbedingungen stammt, auf Grund derer KLINGE zu einer neuen, geradezu umwälzenden gemeinsamen und synthetischen Betrachtungsweise in der Pathogenese zahlreicher Krankheiten kommen konnte, die auf den ersten Blick hin gar nichts miteinander zu tun zu haben schienen. Auch die Phänomene der Parallergie (MORO und KELLER) wurden erforscht, und EICKHOFF konnte die Frage nach der tatsächlichen Existenz parallergischer Reaktionen von der funktionellen Seite her eindeutig bejahen, während er etwaige Zweifel bezüglich des morphologischen Bildes parallergischer Hautreaktionen doch für möglich hält, indem er meint, daß man diese histologisch nicht als allergische Entzündung im Sinne RÖSSLES sondern unter Umständen als einfache Entzündungserscheinungen ansehen kann.

Aus der Existenz der Parallergie läßt sich die Annahme ableiten, daß bei jeder Allergie — gleich, welcher Art das Antigen auch sein mag — ein und dasselbe Agens die funktionell und morphologisch faßbare Reaktion auslöst. Nachdem es, wie bereits erwähnt, ACKERMANN gelungen ist, das Histamin als anaphylaktisches Schockgift zu identifizieren, liegt es nahe, anzunehmen, daß eben das Histamin dieses Agens darstellt. Von der funktionellen Seite her ist diese Frage durch die Untersuchungsergebnisse ACKERMANNs und seiner Mitarbeiter eindeutig bejaht, von der morphologischen Seite bedarf sie noch exakterer Klärung.

Untersuchungen über die morphologisch faßbaren Gewebsreaktionen auf Histamineinwirkung liegen bereits mehrfach vor. So haben BERGER und LANG schon 1931 vergleichende histologische Untersuchungen an Hautquaddeln angestellt, die durch echte Allergie einerseits und durch Histamin andererseits hervorgerufen waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß an den allergischen und an den Histaminquaddeln gewisse morphologische Gemeinsamkeiten, aber auch gewisse Unterschiede bestehen. Hierbei handelte es sich jedoch lediglich um lokale Hautreaktionen, während HEINLEIN als Allgemeinreaktionen durch wiederholte intravenöse Histaminzufuhr bei Kaninchen und bei Katzen Gewebsschädigungen erzielte, die denen der anaphylaktischen Entzündung weitgehend glichen. SIEGMUND berichtet über gleiche Ergebnisse wie HEINLEIN. HEINLEINs Befunde werden jedoch weder von ihm selbst noch von anderen als allergisch-hyperergische Entzündung angesehen. KLINGE urteilt, „daß die Gewebsveränderungen nach Histaminvergiftung in manchem den allergischen entsprechen“, womit auch schon gesagt ist, daß außerdem auch gewisse Unterschiede bestehen.

Nun werfen die ACKERMANNschen Untersuchungsergebnisse insofern ein neues Licht auf die Frage der Gewebsveränderungen durch Histamin, als man sich vergegenwärtigen muß, daß das von ACKERMANN im anaphylaktischen Schock nachgewiesene Histamin ja in einem vorher mit Antigen sensibilisierten Körper wirksam wird. Es erhebt sich daher die Frage, ob eine einmalige Histamineinwirkung nach vorheriger Sen-

sibilisierung mit beliebigem Antigen zu den gleichen Gewebsveränderungen führt wie eine Erfolgsinjektion von Antigen, wodurch ja bei der hierauf einsetzenden Antigen-Antikörperreaktion ebenfalls Histamin entsteht. Darüber hinaus soll in vorliegender Arbeit untersucht werden, welche Beziehungen überhaupt zwischen Histamin und allergisch-hyperergischer Entzündung bestehen, nachdem durch die Untersuchungen ACKERMANNs lediglich die Beziehungen zwischen Histamin und anaphylaktischem Schock geklärt sind.

## B. Eigene Versuche.

### I. Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Kaninchen annähernd gleichen Alters und aus verschiedenen Würfen durchgeführt, die bereits längere Zeit bei gleicher Ernährung und unter gleichen Stallverhältnissen gehalten worden waren.

Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß alle Voraussetzungen, die sonst bei der allergisch-hyperergischen Entzündung gegeben sind, möglichst erfüllt waren. Deshalb wurde den Versuchstieren nicht einfach Histamin injiziert, sondern es wurde vorher eine Sensibilisierung vorgenommen. Als Antigen diente hierzu selbstzubereitetes, inaktiviertes Hammelserum, das im Kühlschrank unter Toluol aufbewahrt wurde. Die Sterilität des Serums wurde durch laufende kulturelle Untersuchungen sichergestellt.

Jedes Tier erhielt 5—6 vorbereitende Seruminjektionen von je 2 cm<sup>3</sup> subcutan in den linken Oberschenkel. Danach war bei allen makroskopisch ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes ARTHUSSches Phänomen zu finden.

Aus Versuchen von CAMPBELL und NICOLL geht hervor, daß außer dem Histamin auch andere Stoffe an der anaphylaktischen Kontraktion des isolierten Uterus beteiligt sein dürften. Das gleiche läßt sich retrospektiv aus Untersuchungsergebnissen schließen, die BERGER und MUTSAARS bereits 1934 veröffentlichten. Auch äußert sich ACKERMANN dahingehend, daß die anaphylaktische Reaktion die Histaminreaktion in sich schließt, daß aber das Umgekehrte nicht der Fall ist.

Aus diesen Gründen war damit zu rechnen, daß die Gewebsveränderungen, die durch eine intravenöse Erfolgsinjektion mit homologem Serum erzielt worden wären, unter Umständen keine Folge einer reinen Histaminwirkung gewesen wären. Aus diesem Grunde wurde den Tieren als Erfolgsinjektion nichthomologes Serum, sondern Histamin intravenös verabreicht.

Acht Tage nach der letzten vorbereitenden Seruminjektion erhielten 3 Tiere H<sub>1</sub>—H<sub>3</sub>) daher 0,3 mg Histamin (Imido „Roche“) intravenös injiziert. Alle überstanden den hierauf einsetzenden Schock und wurden 11, 12 und 14 Tage nach der Erfolgsinjektion durch Nackenschlag getötet.

Sechs weitere Tiere (H<sub>4</sub>—H<sub>9</sub>) erhielten 8 Tage nach der letzten Sensibilisierung je eine größere intravenöse Histamindosis (0,8—2,2 mg). Eines dieser Tiere (H<sub>7</sub>) erkrankte und starb schon während der Vorbehandlung. Es kam nicht zur Untersuchung. Bei einem anderen (H<sub>4</sub>) fand sich nach Abschluß des Versuches bei der Sektion eine Tuberkulose, auch dieses Tier wurde deshalb von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Von den übrigen 4 Kaninchen erlitt eines (H<sub>6</sub>) bei der Erfolgsinjektion von 0,8 mg Histamin den Tod im akuten Schock, die anderen (H<sub>5</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) überstanden den teils stärker, teils weniger stark auftretenden Schock und wurden 6, 9 und 12 Tage nach der Erfolgsinjektion durch Nackenschlag getötet.

Um einen Vergleich mit echten anaphylaktischen Reaktionen ziehen zu können, wurden 2 weiteren Tieren ( $S_1$  und  $S_2$ ) eine intravenöse Erfolgsinjektion von 2,5 bzw. 5,0 cm<sup>3</sup> Hammelserum 8 Tage nach der letzten Vorbehandlung verabfolgt. Kaninchen  $S_2$  starb auf 5 cm<sup>3</sup> Serum im akuten anaphylaktischen Schock,  $S_1$  überstand ihn und wurde 13 Tage nach der Erfolgsinjektion durch Nackenschlag getötet. Es ist nicht anzunehmen, daß die Dosis von 5,0 cm<sup>3</sup> Serum auch ohne Sensibilisierung tödlich gewirkt hätte, da in Versuchen von GRAFF Injektionsmengen bis zu 25 cm<sup>3</sup> Schweineserum, das primär bedeutend toxischer wirkt als Hammelserum, von den betreffenden Kaninchen, die nicht sensibilisiert waren, lebend überstanden wurden.

Alle bisher angeführten Tiere bekamen 24 Std vor der Tötung in die Haut des rechten Oberschenkels teils eine Quaddel von 0,5 cm<sup>3</sup> Hammelserum, teils von 0,5 Histamin, teils — in genügend großem Abstand voneinander — eine Serum- und eine Histaminquaddel gesetzt. Auf diese Weise war es möglich, auch die Bilder der lokalen Gewebsanaphylaxie bzw. Histaminreaktion nach Sensibilisierung nebeneinander zu studieren.

Ein Kontrolltier ( $K_H$ ) erhielt ohne vorherige Sensibilisierung 0,3 mg Histamin intravenös, um dessen Wirkung mit der Histaminwirkung nach vorhergegangener Serumsensibilisierung vergleichen zu können, und wurde 13 Tage später durch Nackenschlag getötet. Ein weiteres Kontrolltier ( $K_S$ ) wurde lediglich durch subcutane Seruminjektionen sensibilisiert und 1 Woche danach ohne weitere Behandlung getötet. Schon bei diesem Tier fanden sich histologisch vor allem an den Lungenarterien und an der Leber Zeichen allergisch-hyperergischer Reaktionen, die jedoch sichtlich schwächer ausgefallen waren als bei den Tieren, die eine intravenöse Erfolgsinjektion von Histamin oder Serum erhalten hatten. Es erscheint das Auftreten dieser Reaktionen insofern nicht weiter verwunderlich, als auch von VAUBEL geringgradigere Allgemeinreaktionen nach lediglich subcutaner Antigenverabreichung bereits beschrieben sind. Zudem muß noch hervorgehoben werden, daß es sich bei dem Kaninchen  $K_S$  um einen Albino handelte, der augenscheinlich als solcher besonders empfindlich war und auch ein schon makroskopisch stärker entzündlich erscheinendes ARTHUSSCHES Phänomen aufwies als die übrigen Tiere.

Es kann der Versuchsanordnung entgegengehalten werden, daß diejenige vorbereitende Injektion, die ein ARTHUSSCHES Phänomen auslöst, schon als Erfolgsinjektion gewertet werden muß, worauf nicht nur das Auftreten dieses Phänomens, sondern auch die bei dem Kontrolltier  $K_S$  beobachteten geringen Reaktionen an den inneren Organen hinweisen, und daß infolgedessen bei der später erfolgten intravenösen Erfolgsinjektion sich die Versuchstiere in einer anderen, bereits leicht desensibilisierten Reaktionslage gegenüber dem Zeitpunkt unmittelbar vor Auftreten des Arthus-Phänomens befanden.

Aber in den von VAUBEL, APITZ, EICKHOFF und JUNGHANS angestellten Versuchen wurde an der Stelle der sensibilisierenden subcutanen Injektionen vor der intravenösen Erfolgsinjektion ebenfalls ein ARTHUSSCHES Phänomen beobachtet und so wurde für die vorliegende Arbeit die Versuchsanordnung in analoger Weise getroffen, um die erhobenen Befunde mit denen der genannten Untersucher auf entsprechender Basis vergleichen zu können.

Zur Untersuchung kamen von allen Tieren: die vorbereitenden Injektionsstellen in der Haut des linken Oberschenkels, die Serum- und Histamininjektionsstellen in der Haut des rechten Oberschenkels, Herzmuskel (rechte und linke Kammerwand, Kammerseptum), Lungen, Leber, Milz und Nieren. Auf die Entnahme einander entsprechender Teile aus den jeweiligen Organen der verschiedenen Tiere wurde Wert gelegt. Die unmittelbar nach dem Tod des betreffenden Tieres entnommenen Organe wurden sofort zugeschnitten und in Formol 1:10 fixiert,

sodann zu Paraffinschnitten weiterverarbeitet und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämalalaun-Eosin, van Gieson, Elastica (Gegenfärbung teils nach VAN GIESON, teils mit Kernechtrot), ferner, soweit erforderlich, Fibrinfärbung nach WEIGERT und Silberimprägnierung nach TIBOR PAP. Von der Leber wurden außerdem Glykogenfärbungen mit BESTSchem Carmin (zum Teil von Gefrierschnitten nach Alkoholfixation) angefertigt.

## II. Schilderung der erhobenen Befunde unter Berücksichtigung des Schrifttums.

### 1. Haut.

#### a) *Schrifttum.*

Das ARTHUSSche Phänomen ist bekanntlich der Ausdruck der lokalen Anaphylaxie der Haut. Sein histologisches Bild wurde von GERLACH in ausgedehnten Versuchsreihen gründlich erforscht und charakterisiert als eine „bei verschiedenen Tieren konstante, in bezug auf das angewandte Antigen spezifische, in ihren Erscheinungen gleiche aber dem Grade nach verschiedene Entzündung, die durch ihren raschen Ablauf gekennzeichnet ist“. Als im Vordergrund stehend werden von GERLACH die Gefäßsperrung des Reaktionsgebietes, das Ödem, die Verquellung der Bindegewebsfasern und die leukocytaire Reaktion geschildert, ferner auch der häufig hämorrhagische Charakter der Entzündung. Entsprechende Befunde hatten bereits 1903 ARTHUS und BRETON erhoben, ihre Untersuchungsergebnisse aber nicht soweitgehend und in der gleichen Richtung ausgewertet wie GERLACH. Auch BERGER und LANG kamen bei ihren Untersuchungen an Menschenhaut zu prinzipiell gleichen Ergebnissen und heben besonders auch die eosinophile Leukocytose im Entzündungsgebiet hervor, während GERLACH von einer vornehmlich pseudoeosinophilen Leukocyteninfiltration spricht. Die gleichen Untersucher haben auch als erste histologische Vergleiche zwischen allergischer und durch Histamin verursachter Entzündung der Haut gezogen. Als gemeinsam bei beiden Entzündungsarten stellten sie fest: flüssiges Exsudat und Eosinophilie, die allerdings quantitativ unterschiedlich ausfiel. Bei der „Histaminentzündung“ beobachteten sie eine geringere Hyperämie, die Leukocyten lagen vorwiegend noch in den Gefäßen und noch nicht im Gewebe. Es liegen also nach diesen Untersuchungsergebnissen doch Unterschiede zwischen lokaler Anaphylaxie der Haut und Histamineinwirkung vor, während CLINE, COHEN und RUDOLPH in Histaminquaddeln der Haut eine von der allergischen nicht zu unterscheidende Entzündung feststellten.

#### b) *Eigene Befunde.*

Es wurden von der Haut untersucht: die vorbereitenden Seruminjektionsstellen am linken Oberschenkel (5—6malige Injektion, alle Tiere außer  $K_H$ ); die Seruminjektionsstellen am rechten Oberschenkel (1mal 0,5 cm<sup>3</sup>) Kaninchen  $S_1$ ,  $H_5$ ,  $H_8$ ,  $H_9$ ; die Histamininjektionsstellen am rechten Oberschenkel (1mal 0,5 cm<sup>3</sup>, Kaninchen  $H_1$ — $H_9$ ).

Da diese Untersuchungsergebnisse neben Gemeinsamkeiten gewisse Unterschiede aufwiesen, sollen die Befunde gesondert besprochen werden.

*α) Vorbereitende Injektionsstellen am linken Oberschenkel.* Bei allen Tieren war nach mehrmaliger Seruminjektion in den linken Oberschenkel ein ARTHUSSches Phänomen zu erkennen, das bei den meisten

als derbes Infiltrat in der Haut zu tasten war. Zur Zeit der Tötung bestand an diesem keine Rötung mehr, was auch vorher nur bei wenigen Tieren der Fall gewesen war. Bei Kaninchen  $K_s$  war das ARTHUSsche Phänomen mit starker Schwellung, Rötung und oberflächlicher Hautnekrose deutlicher vorhanden, noch deutlicher bei  $H_9$ , wo es zu ausgedehnter umschriebener Hautnekrose gekommen war.

Histologisch zeigten sich bei allen Tieren die bekannten Merkmale der anaphylaktischen Entzündung mit allgemeinem Ödem und mehr oder weniger hochgradiger Verquellung der kollagenen Fasern im Corium, zum Teil auch Übergang in Nekrose ( $H_1$ ,  $H_6$ ). Auch der Hautmuskel war meist vollständig von der Verquellung mitergriffen. Auf Längsschnitten waren die breit aufgequollenen Myofibrillen deutlich zu erkennen, an denen die Querstreifung meist vermißt wurde, während auf Querschnitten des Hautmuskels vielfach keine COHNHEIMSche Färbung zu finden war. Das Corium und die Interstitien des Hautmuskels wiesen dabei eine im allgemeinen mäßige, bei einzelnen Tieren stärkere Zellinfiltration auf, bei der oft eosinophile Leukocyten das Bild beherrschten.

Deutlich waren bei allen Tieren auch die Gefäßveränderungen. An den Arterien waren die Endothelzellen der Intima durchweg steil gegen das meist enge Gefäßlumen aufgerichtet, teilweise befand sich die Intima in Ablösung. Die Media war verquollen, manchmal auch zellig infiltriert, in der ebenfalls verquollenen Adventitia bestand fast überall dichte Infiltration mit teils mehr leukocyitären, teils mehr lymphocyitären und histiocyitären Elementen. Mehrfach fand sich auch regelrechte Granulombildung der Gefäßwand. In der Subcutis bestand bei den meisten Tieren ein breiter Entzündungswall, der vorwiegend aus eosinophilen Leukocyten, in einzelnen Fällen auch aus zahlreichen Lymphocyten aufgebaut war. Bedeutend weiter fortgeschritten war der Entzündungsprozeß bei dem Kaninchen  $H_9$ , bei dem sich an Stelle der Epidermis und großer Teile des Coriums eine ausgedehnte Oberflächennekrose fand, die gegen ihre Unterlage durch einen dichten Leukocytenwall demarkiert war. Das darunterliegende Gewebe war hochgradig narbig verändert und wies zahlreiche kleinere entzündliche Zellinfiltrate sowie eine mäßig dichte, diffuse Durchsetzung mit eosinophilen Leukocyten und zahlreichen Histiocyten auf. An einzelnen Arterien fand sich hochgradige Einengung, ja fast völliger Verschuß des Lumens infolge polsterartiger Verdickung der Intima und Verquellung der zellig infiltrierten Media und Adventitia. — Auch bei dem Kontrolltier  $K_s$  bestand ein kleinerer in Ablösung begriffener Nekrosebezirk der Epidermis.

*β) Seruminjektionsstellen am rechten Oberschenkel ( $S_1$ ,  $H_5$ ,  $H_8$ ,  $H_9$ ).*  
24 Std nach intracutaner Seruminjektion in den rechten Oberschenkel

der sensibilisierten Tiere fanden sich makroskopisch an der Injektionsstelle eine meist deutliche Rötung und ein deutlich tastbares Infiltrat in der Haut. Auf dem Schnitt erschien diese ödematös gequollen und oft auch etwas blutig imbibierte.

Mikroskopisch entsprachen die hier gefundenen Entzündungserscheinungen den Veränderungen in der Haut des linken Oberschenkels, zeichneten sich aber jenen gegenüber durch größere Heftigkeit aus, was völlig verständlich ist, da ja seit der Seruminjektion nur 24 Std vergangen waren, wohingegen an den Hautstellen des linken Oberschenkels die letzte Injektion 1—3 Wochen zurücklag und die Entzündung daher sicher schon wieder im Abklingen begriffen war. So fand sich bei einigen Tieren neben Übergängen in Nekrose ein stark leukocyten- und erythrocytenhaltiges Exsudat im Corium. Außer den unter  $\alpha$  schon beschriebenen Arterienveränderungen bestanden wesentlich schwerere, die sich zum Teil bis zur Nekrose der Gefäßwand steigerten, ferner bestand auch an den Venen teilweise Wandverquellung und Thrombosierung, und die hochgradig dilatierten Capillaren wiesen erhebliche Blutfülle und intensive Leukocytenmigration auf.

Da die Injektionen hier intracutan vorgenommen worden waren, spielte sich der ganze Entzündungsprozeß in etwas geringerer Tiefe ab als in der Haut des linken Oberschenkels, wo das Antigen subcutan appliziert worden war. Infolgedessen war im Corium die Verquellung der kollagenen Fasern besonders hochgradig, während sie in der Subcutis überhaupt nicht oder nur in ganz geringem Maße vorhanden war. Ein fast ausschließlich aus eosinophilen Leukocyten bestehender Entzündungswall war hier nicht unter sondern in allen Fällen dicht vor dem Hautmuskel gelegen und setzte sich meist in seine Interstitien hinein fort.

*$\gamma$ ) Histamininjektionsstellen am rechten Oberschenkel ( $H_1$ — $H_9$ ).* 24 Std nach intracutaner Histamininjektion in den rechten Oberschenkel der vorher mit Serum sensibilisierten Tiere konnte an dieser Stelle makroskopisch keinerlei Reaktion beobachtet werden. Die Quaddel war völlig resorbiert, es fehlte jede Rötung und es war auch kein Infiltrat tastbar, so daß die Injektionsstelle nicht mehr hätte aufgefunden werden können, wenn sie nicht vorher durch einen Farbring gekennzeichnet worden wäre.

Im histologischen Schnitt fanden sich jedoch deutliche Entzündungserscheinungen. Ganz besonders stark war die Verquellung der kollagenen Fasern im Corium ausgeprägt. Auch die Gefäßveränderungen waren besonders an den Arterien vorhanden und äußerten sich in Aufrichtung der Endothelien, Verquellung der Media und zelliger Infiltration der Adventitia. Die Zellinfiltration des Coriums war meist nur mäßig stark und bestand vornehmlich aus eosinophilen Leukocyten. Nirgends war vor dem Hautmuskel ein ausgesprochener Entzündungswall vorhanden so wie nach intracutaner Seruminjektion. Es fand sich

höchstens eine leichte Verdichtung der eosinophil-leukocytären Zellinfiltration an dieser Stelle. Ein Tier ( $H_1$ ) machte hiervon insofern eine

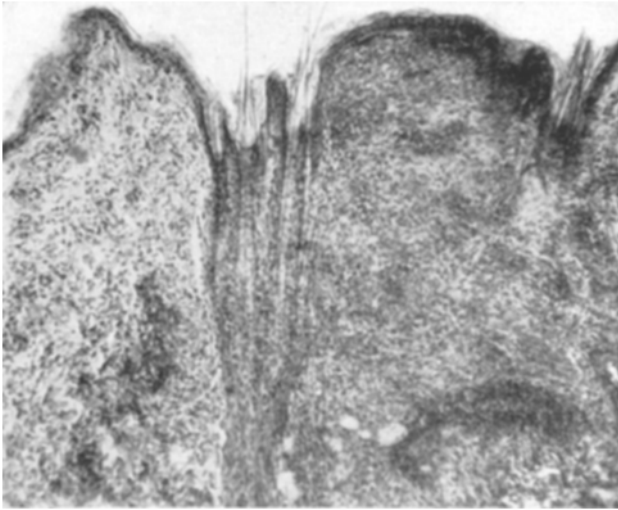


Abb. 1. Kaninchen  $H_5$ , anaphylaktische Entzündung der Haut. Oberflächliche Hautbezirke mit Ödem, Faserverquellung und dichter eosinophil-leukocytärer Zellinfiltration im Corium. van Gieson, etwa 100:1.

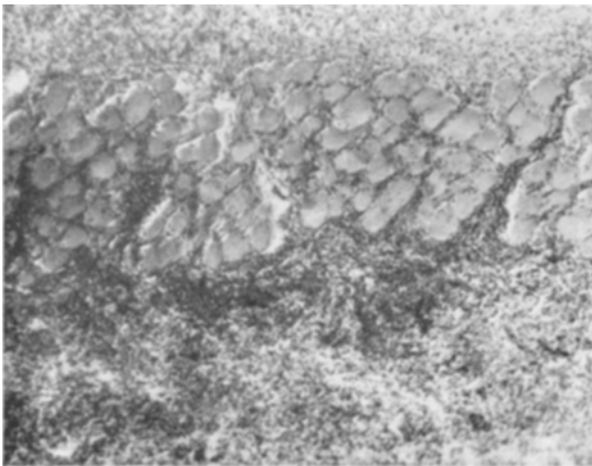


Abb. 2. Kaninchen  $H_5$ , anaphylaktische Entzündung der Haut. Tiefere Hautschichten mit phlegmonöser Entzündung im Bereich des Hautmuskels. van Gieson, etwa 85:1.

Ausnahme, als bei ihm ein dichter eosinophiler Leukocytenwall in der Subcutis gefunden wurde, wie er weiter oben für die vorbereitenden Seruminjektionsstellen am linken Oberschenkel beschrieben worden ist.



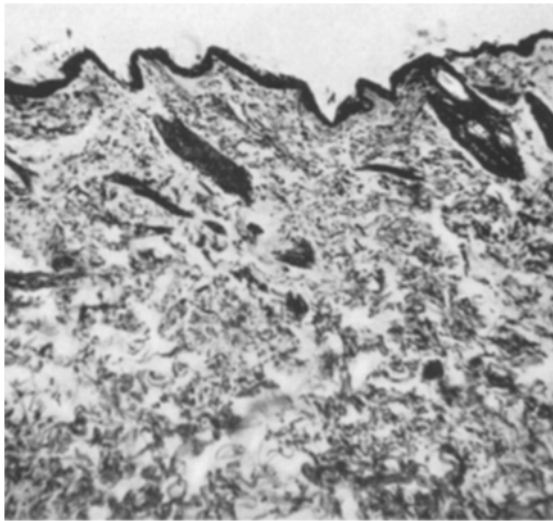


Abb. 3. Kaninchen H<sub>3</sub>, Entzündung der Haut nach Sensibilisierung und lokaler Histamininjektion. Oberflächliche Hautschichten mit Ödem und Faserverquellung des Coriums, jedoch ohne wesentliche Zellinfiltration. van Gieson, etwa 100:1 (vgl. Abb. 1).

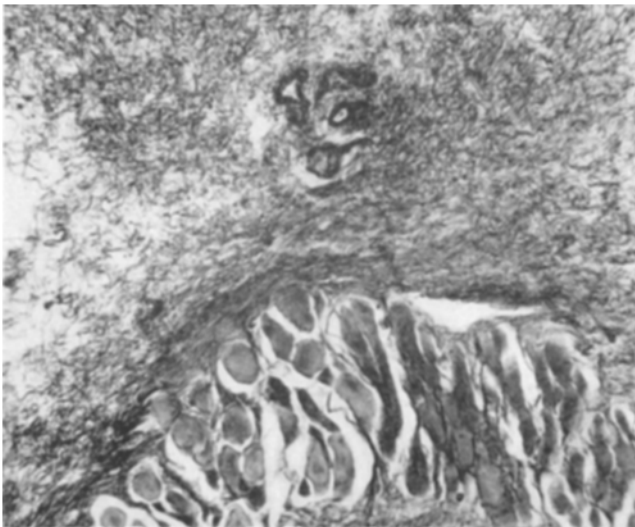


Abb. 4. Kaninchen H<sub>3</sub>, Entzündung der Haut nach Sensibilisierung und lokaler Histamininjektion. Tiefere Hautschichten mit nur geringen, vornehmlich perivaskulären Zellinfiltration. Im Bereich des Hautmuskels kein phlegmonöser Entzündungswall. van Gieson, etwa 85:1 (vgl. Abb. 2).

Zusammengefaßt ergab sich also, daß die allergisch-hyperergische Entzündung der Haut wesentlich schwerer verläuft als eine durch Injektion einer gleichgroßen Histaminmenge verursachten Entzündung,

auch wenn dieser eine Sensibilisierung mit Serum vorausgegangen ist und wenn auch gewisse Gemeinsamkeiten (Faserverquellung, Gefäßwandverquellung, Eosinophilie) in beiden Fällen bestehen.

## 2. Herzmuskel.

### a) *Schrifttum.*

Allergische Entzündungserscheinungen am Herzmuskel wurden oft beschrieben. Über interstitielle, vornehmlich perivaskuläre granulomatöse Zellherde berichteten KLINGE, VAUBEL, BRUUN. KLINGE stellte sie den ASCHOFFschen Knötchen gleich. JUNGHANS fand wesentlich schwerere Veränderungen mit Zerfall der Muskelfasern und ausgedehnteren perlschnurartigen Infiltraten in den Interstitien, ferner beetartige Auftreibung des Endokards, die auch von HEINLEIN beobachtet wurde. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß JUNGHANS seine Versuche mit Schweineserum durchführte, das an sich schon primär toxisch wirkt und auch schwerere anaphylaktische Entzündung verursacht als Pferde- oder Hammelserum. Über vornehmlich subendokardiale Lokalisierung der Granulome berichten KLINGE und VAUBEL. Alle Untersucher beschreiben auch die typischen allergisch-hyperergischen Entzündungserscheinungen an den Coronararterien mit Proliferation der Intima, Verquellung und zelliger Infiltration von Media und Adventitia. Diese allergische Arteriitis der Kranzarterien wurde von KNEPPER und WAALER experimentell besonders schön erzeugt durch zusätzliche funktionelle Belastung des Herzens. Während VAUBEL betont, daß er die Hauptbefunde bei seinen Versuchen gerade an der linken Herzkammerwand erheben konnte, berichtete APTZ über ausgedehnte diffuse Myokarditis der rechten Kammerwand, die je nach Alter der Entzündung mehr leuko-hystiocytären oder mehr lympho-hystiocytären Charakter aufwies. Im linken Herzen fand er nur geringe Herde der bei Kaninchen spontan auftretenden MILLERSchen Myokarditis.

Auch über Veränderungen des Herzmuskels durch Histamineinwirkung liegen Untersuchungsergebnisse vor. HEINLEIN beschreibt bei chronischer Histaminvergiftung zum Teil Nekrose und scholliger Zerfall der Herzmuskelfasern sowie meist interstitiell gelegene, herdförmige, lympho-hystiocytäre Zellinfiltrate, ferner Endothelverquellung, zum Teil Fibrinwärzchen und perivaskuläre Infiltration an den Kranzarterien. Gleiche Befunde werden auch von SIEGMUND erwähnt. Disseminierte Herzmuskelnekrosen beobachtete MEESEN 20 Std nach einmaliger intravenöser Histamininjektion von 0,5 mg je Kilogramm Kaninchen und führt sie auf eine durch Histamin verursachte Coronarinsuffizienz zurück.

### b) *Eigene Befunde.*

Makroskopisch war bei allen Tieren die rechte Herzkammer erschlaft und dilatiert. Ihre Wandstärke betrug 1,5—2 mm, die der linken Kammer 4—6 mm. Vor allem bei den im Schock zu Tode gekommenen Tieren S<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> war die Dilatation besonders stark, so daß bei H<sub>6</sub> die linke Herzkammer neben der maximal erweiterten rechten nur als kleines Anhängsel erschien. Ferner fanden sich bei beiden genannten Tieren auch kleinere subepikardiale Blutungen. Die Erklärung für die erhebliche Dilatation des rechten Herzens soll später bei der Besprechung der histologischen Veränderungen an den Lungenarterien erfolgen.

Zunächst sollen die mikroskopischen Befunde geschildert werden, die nach intravenöser Histamininjektion und vorheriger Sensibilisierung erhoben werden konnten ( $H_1$ — $H_9$ ). Bei fast allen Tieren war ödematöse Verquellung der Muskelfasern und vielfach auch Vacuolisierung des Plasmas festzustellen. Die Capillaren waren meist weit und mehr oder weniger stark blutgefüllt. Vielfach bestanden auch kleinere Hämorrhagien in der Muskulatur, zum Teil mit schon ausgelaugten Erythrocyten. In den Muskelinterstitien der linken Herzkammer und des

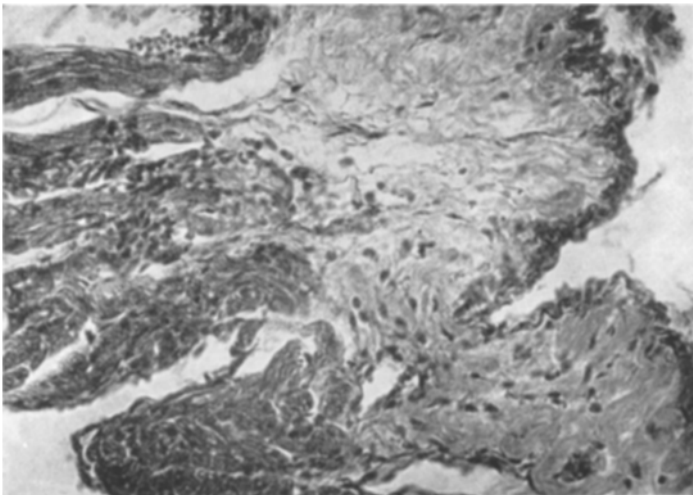


Abb. 5. Kaninchen  $H_1$ , linke Herzkammerwand nach Sensibilisierung und intravenöser Histamininjektion. Hochgradige Verquellung des subepikardialen Bindegewebes mit lympho-histiocytärer, in die Muskelinterstitien eindringender Zellinfiltration. Hämatoxylin-Eosin, etwa 270:1.

Kammerseptums fanden sich einige meist kleine, aus nur wenigen Zellen bestehende granulomartige Infiltrate lympho-histiocytären Charakters. Besonders deutlich waren diese im Grenzgebiet der linken Herzkammer und des linken Vorhofs zu erkennen. Bei Kaninchen  $H_5$  bestand ferner eine erhebliche Verquellung des subepikardialen Bindegewebes mit granulomartigen lympho-histiocytären Zellinfiltraten, die sich in die Interstitien der darunterliegenden Muskulatur fortsetzten. An den Kranzarterien wurde bei allen Tieren Aufrichtung der Endothelien nach dem Lumen zu, ferner Verquellung und zellige Infiltration der Media und der Adventitia beobachtet, zum Teil bestand auch der Eindruck beginnender Granulombildung an den Arterienwänden, vor allem bei Kaninchen  $H_3$ .

Die geschilderten Befunde waren in der rechten Herzkammerwand fast durchweg bedeutend stärker ausgeprägt als in der linken. Es bestand im rechten Herzen eine ganz erheblich breite Verquellung des

interstitiellen Bindegewebes, vielfach schon, wie sich an leicht giesonpositiver Färbung des Gewebes erkennen ließ, mit beginnender Schwielenbildung und mit sehr zahlreichen kleinen, aus wenigen lympho-histiocytären Elementen bestehenden granulomartigen Zellhäufchen.

Vergleich dieser Befunde mit denen, die bei den Kontrolltieren  $S_1$  und  $S_2$  am Herzen erhoben wurden, ergab allgemeine Übereinstimmung. Auch hier bestanden im Herzmuskel Ödem und capilläre Hyperämie, entzündliche granulomartige Zellinfiltrate — vornehmlich lympho-histiocytären Charakters — fanden sich ebenfalls vorwiegend in den Inter-

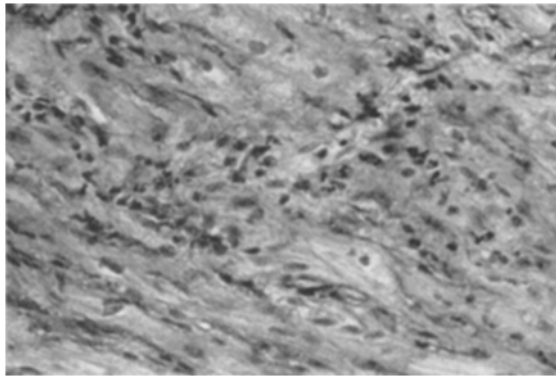


Abb. 6. Kaninchen  $H_8$ , rechte Herzkammerwand nach Sensibilisierung und intravenöser Histamininjektion. Lympho-histiocytäre Zellinfiltrate in den verquollenen Interstitien. Hämatoxylin-Eosin, etwa 270:1.

stitien der rechten Kammerwand, in denen auch die Bindegewebsverquellung ganz besonders stark ausgeprägt war und wo schon Übergang in Verschielung mit ziemlich deutlich giesonpositiv gefärbten Fasern bestand. Auch die Arterienveränderungen waren nicht anders zu beurteilen als bei den Histamintieren  $H_1$ — $H_9$ .

Nach lediglich subcutaner Serumbehandlung ( $K_S$ ) waren außer vereinzelt, aus großkernigen histiocytären Elementen bestehenden interstitiellen Infiltraten keine weiteren Besonderheiten zu sehen, während das Kontrolltier  $K_H$  nach einmaliger intravenöser Histamininjektion von 0,3 mg schon ganz erhebliche Veränderungen am Herzmuskel aufwies, die sich wie folgt darstellten:

Stark ausgeprägtes Ödem, weit gestellte, strotzend mit Blut gefüllte Capillaren, einzelne kleine hämorrhagische Bezirke. In den verquollenen Interstitien der linken Kammerwand ganz vereinzelte kleine granulomartige umschriebene Zellinfiltrate aus fibro-histiocytären Elementen, an anderen Stellen schon deutlichere giesonpositive Schwielenbildung. In der rechten Kammerwand ferner einzelne kleine rundzellige Infiltrate sowie subendokardiale Bindegewebsverquellung mit Zellaktivierung und Abhebung des Endothels. An den Kranzarterien zum Teil relativ geringgradige Aufrichtung und Verquellung der Endothelien, geringe Mediaverquellung sowie geringe, vornehmlich histiocytäre Zellinfiltration in der Adventitia.

Wenn auch die Veränderungen an dem Kontrolltier  $K_H$  weitgehende Parallelitäten mit denen bei den Tieren  $H_1$ — $H_9$  aufwiesen, so bestanden doch gewisse Unterschiede insofern, als besonders die Gefäßreaktionen bei  $K_H$  wesentlich schwächer ausgefallen und auch die zelligen Infiltrate in der rechten Kammerwand an Zahl wesentlich geringer waren.

Auffällig war, daß die Veränderungen im rechten Herzen bei allen Tieren durchweg stärker ausgeprägt waren als links, was in bezug auf die Lokalisation den von APITZ erhobenen Befunden entspricht, wenn auch im vorliegenden Fall noch nicht von einer diffusen sondern nur von einer herdförmigen Myokarditis die Rede sein kann. Eine Erklärung für die vorwiegende Reaktion im rechten Herzen soll weiter unten bei Besprechung der histologischen Veränderungen an den Lungenarterien gegeben werden.

### 3. Lunge.

#### a) *Schrifttum.*

Von fast allen Beobachtern wird über eine erhebliche spastische Einengung des Lumens in den Lungenarterien anaphylaktischer Kaninchen berichtet, und COCA, AIRILA, sowie DRINKER und BRONFENBRENNER sahen hierin die Ursache für den akuten Schocktod. Doch wurde nicht nur dieser Arteriospasmus beobachtet, sondern darüber hinaus ganz erhebliche allergische Entzündung der Lungengefäße (APITZ, KNEPPER und WAALER). Die beiden letztgenannten beschrieben auch hyaline Thromben in den Capillaren der Lunge, ein Befund, der vorher schon von VAUBEL erhoben worden war. VAUBEL fand ferner auch Thrombose in den Venen, außerdem — im Gegensatz zu anderen Untersuchern — starke Erweiterung der Gefäße und Ödemflüssigkeit in den Alveolen.

Auch bei chronischer Histaminvergiftung beobachtete HEINLEIN Kontraktion der Lungenarterien mit Wandverquellung, Endothelablösung, zum Teil Intimaverdickung, ferner Venenthrombosen und perivasculäre Plasmaaustritte mit Lymphocyten, eosinophilen Leukocyten und Histiocyten. In den kleinen Lungenarterien von Neugeborenen und Feten konnte v. HAYEK ebenfalls Intimaverdickungen feststellen, die auf der Existenz von epitheloiden Quellzellen beruhten. Für die Quellung macht er einen höheren Histamingehalt des fetalen Blutes verantwortlich, der nach der Geburt absinkt, wodurch es zu einer Weiterstellung des Gefäßlumens und somit zur vollständigen Einschaltung des Lungenkreislaufes kommt. v. HAYEK bezeichnet die von ihm so beschriebenen Arterien als „Sperrarterien“, während MAUER hierunter Arterien mit einer hyperplastischen muskulären Media versteht, durch die diese Gefäße bedarfsweise aus dem kleinen Kreislauf ausgeschaltet werden können.

#### b) *Eigene Befunde.*

Makroskopisch erschienen bei allen Tieren die Lungen stark anämisch, blaßrosa, manchmal fast weißlich, sonst wiesen sie keine größeren Veränderungen auf. Für die Anämie gab sodann der histologische Befund hinreichende Erklärung.

Bei den Versuchstieren  $H_1$ — $H_9$  war das Lumen der kleinen und mittelgroßen Pulmonalarterienäste erheblich eingeengt, so daß die

Durchblutung des Lungengewebes zweifellos nur gering sein konnte. Dies beruhte vor allem auf einer ganz erheblichen fibrinoiden Verquellung der Media, die dadurch bedeutend verdickt war. Eine Verwechslung dieses Befundes mit Sperrarterien im Sinne MAUERS konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß der Mediaverdickung keine Hyperplasie sondern ein Verquellungsvorgang zugrunde lag, was sich vor allem bei Elasticafärbung und an der meist deutlich positiven Fibrinreaktion der Verquellungszonen zeigte. Aber auch an der Intima fanden sich starke subendotheliale Verquellungsbezirke, so daß die steil gegen das Lumen aufgerichteten Endothelzellen von ihrer ursprünglichen Unterlage abgehoben und darüber hinaus vielfach in Ablösung begriffen waren. Teilweise bestand eine regelrechte polsterartige Verdickung der Intima mit zelliger Infiltration. Bei einigen Tieren waren die Veränderungen an den Arterienwänden so stark, daß man von regelrechten Granulombildungen fibro-histiocytären Charakters in der Intima und den angrenzenden Mediaanteilen sprechen kann. Bei den Tieren, die eine höhere Histamindosis erhalten hatten ( $H_5$ — $H_9$ ), aber auch schon bei Kaninchen  $H_3$  waren zum Teil in den Lungenvenen frischere hyaline Thromben zu finden. Das Lungengewebe selbst bot keine besonderen Veränderungen.

Beim Vergleich der soeben geschilderten Befunde mit denen bei echter anaphylaktischer Reaktion ( $S_1$ ,  $S_2$ ) ergab sich, daß die Veränderungen an den kleinen Lungenarterien bei diesen Tieren nicht von denen der vorher sensibilisierten Histamintiere ( $H_1$ — $H_9$ ) zu unterscheiden waren. Darüber hinaus waren allerdings bei Kaninchen  $S_1$  auch die großen Hauptäste der A. pulmonalis mitbefallen, was bei den Histaminieren nicht beobachtet werden konnte. Auch an den Venen fand sich hier eine leichte Verquellung der Endothelien.

Bei den Kontrolltieren  $K_S$  und  $K_H$  waren dagegen lediglich Arterienveränderungen in Form von Mediaverquellung und Aufsplitterung der Intima mit Aufrichtung, zum Teil Ablösung der Endothelien zu erkennen. Die Gefäßlumina waren dementsprechend eingengt. Bei Kaninchen  $K_H$  fand sich in der verquollenen Media deutlich positive Fibrinreaktion, bei  $K_S$  hingegen nicht, doch zeigte auch bei diesem Tier die Elasticafärbung in den Arterienwänden zersplitterte und weit auseinandergetriebene elastische Elemente, so daß man hier ebenfalls den Eindruck einer Verquellung hatte. Granulombildung in den Arterienwänden wurde bei den Kontrolltieren  $K_S$  und  $K_H$  nicht gefunden.

Auf Grund der an den Lungenarterien nachgewiesenen Veränderungen kann nun auch erklärt werden, wieso die rechte Herzkammer bei allen Tieren mehr oder weniger erheblich dilatiert angetroffen wurde und wieso gerade in ihrer Wand auch die stärksten Verquellungs- und Entzündungserscheinungen auftraten. Die hochgradige Verquellung und

die dadurch bedingte Stenosierung der Lungenarterien ist sicher die Ursache der Dilatation des rechten Herzens, was vor allem bei Kaninchen H<sub>6</sub> besonders klar wird, wo bei einem beinahe vollständigen Verschuß kleiner und mittlerer Lungenarterien die rechte Herzkammer am stärksten dilatiert war. Es ergibt sich dabei der Eindruck, daß

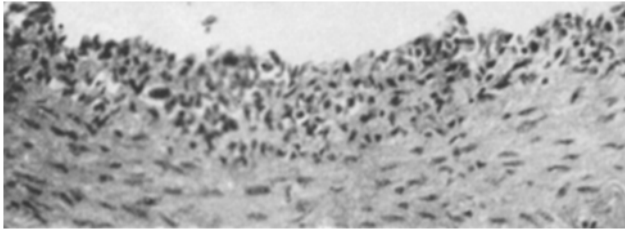


Abb. 7. Kaninchen S<sub>1</sub>, allergische Entzündung eines Hauptastes der A. pulmonalis Subintimale Proliferation mit lympho-histiocytärer Zellinfiltration und Abhebung des Endothels. van Gieson, etwa 270:1.

beim akuten Schocktod außer der Verquellung auch ein ziemlich plötzlich einsetzender Spasmus der Gefäßwand eine ganz wesentliche Rolle spielt, wie es auch von COCA, AIRILA, DRINKER und BRONFENBRENNER angenommen wird. Die wesentlich größere Stärke der Befunde in der

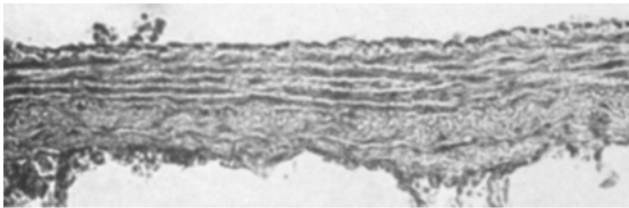


Abb. 8. Kaninchen H<sub>6</sub>, Hauptast der A. pulmonalis nach Sensibilisierung und intravenöser Histamininjektion. Keine besonderen Entzündungserscheinungen der Gefäßwand. van Gieson, 270:1.

Muskulatur des rechten Herzens findet ebenfalls in der Stenosierung des kleinen Kreislaufs ihre Erklärung. Durch diese Stenosierung ist gerade das rechte Herz einer erheblichen funktionellen Mehrbelastung ausgesetzt, und die Untersuchungen von KNEPPER und WAALER haben gezeigt, daß durch funktionelle Belastung eine allergisch-hyperergische Entzündung speziell in dem belasteten Organ lokalisiert werden bzw. in ihm verstärkt auftreten kann.

#### 4. Leber.

##### a) Schrifttum.

Bei anaphylaktischer Leberschädigung wurden von fast allen Untersuchern kleine zentroacinäre Nekrosen gefunden (VAUBEL, APTZ, KLINGE, MASUGI).

WÄTJEN erzielte besonders ausgeprägte zentrale Läppchennekrosen durch Erfolgsinjektion in die Pfortader. Vielfach wurde auch eine ganz charakteristische Aufhellung des Protoplasmas der Leberzellen beobachtet, so daß das Lebergewebe wabig oder pflanzenzellartig strukturiert erschien. APITZ glaubte dabei an eine hydropische Schwellung. Aber auch unter normalen Verhältnissen erscheint das Protoplasma der Leberzellen hell und wie leer, nach FORSGREN nämlich auf dem Höhepunkt der assimilatorischen Glykogenspeicherung. Glykogenanreicherung liegt auch der hellen Protoplasmabeschaffenheit der Leberzellen beim anaphylaktischen Kaninchen zu Grunde und SOOSTMEYER hat dem Zusammenhang zwischen Glykogengehalt der Leberzellen und anaphylaktischem Schock ausgedehnte Untersuchungen gewidmet. — Zellige Infiltration des GLISSON'Schen Gewebes wurde ebenfalls gefunden, VAUBEL beschreibt hierbei basophile Zellen vom Typus der großen Lymphocyten und Histiocyten, APITZ vornehmlich histiocytäre Elemente. VAUBEL und MASUGI fanden weiterhin Schwellung der KUPFFER'Schen Sternzellen, die sich in das Capillarlumen vorbuchteten, APITZ beschreibt sogar mobilisierte Sternzellen in den Capillaren. VAUBEL berichtet über Ablagerung eines Eiweißkörpers in den Capillarwänden. Es scheint sich der Beschreibung nach dabei wohl um eine Flüssigkeitsansammlung im Sinne eines pericapillären Ödems oder gar einer serösen Hepatitis gehandelt zu haben, sofern es zulässig erscheint, retrospektiv ein Urteil zu fällen. MASUGI berichtete ferner über weite Capillaren und capilläre Stase.

Betrachtet man die Leberveränderungen, die HEINLEIN als Folge chronischer Histaminvergiftung schilderte, so entsprechen sie morphologisch wohl doch den anaphylaktischen. Es lagen nämlich ebenfalls helle, wie ausgelaugt erscheinende Zellen vor, deren Protoplasma körnig am Zellrand gelagert schien, ferner bestanden einzelne kleine Parenchymnekrosen, die WÄTJEN als toxisch bedingt betrachtet, weiterhin Wandverquellung der Arterien, Zellinfiltrate im GLISSON'Schen Gewebe, Fibrinwärzchen in der Intima der Venen, geschwollene Sternzellen und Zeichen seröser Hepatitis in Form pericapillärer Plasmaaustritte. Auch GLOGGENGIESSER konnte in Wiederholung der Versuche EPPINGER'S mittels Histamin seröse Hepatitis mit Übergang in Nekrose sowie mit degenerativen Parenchymschäden und Capillarektasie erzeugen, während K. HEINEMANN durch chronische Histaminvergiftung von Kaninchen und Katzen dies nicht gelang. Sie konnte danach lediglich perivaskuläres Ödem in den periportal Feldern und Vakuolisierung von Leberzellen feststellen.

#### *b) Eigene Befunde.*

Makroskopisch war bei keinem der Tiere an der Leber ein besonderer Befund zu erheben.

Bei allen sensibilisierten und dann intravenös mit Histamin behandelten Tieren ( $H_1$ — $H_9$ ) fand sich eine deutlich pflanzenzellartige Struktur des Leberparenchyms. Die Zellen waren vor allem in ihren zentralen Anteilen hell und wiesen scharf gezeichnete dunklere Randbezirke auf, in denen das Protoplasma körnig bis schollig beschaffen war. Bei Färbung von BEST'Schem Carmin zeigte sich, daß die hellen Zellen in ihrem Zelleib reichlich Glykogen enthielten. Dieser wurde hiervon vielfach völlig ausgefüllt, manchmal war es auch so, daß die eine Seite der Zellen mehr, die gegenüberliegende Seite weniger stark glykogenhaltig war. Nach PFUHL ist diese einseitige Verlagerung des Glykogens durch den Diffusionsstrom der eindringenden Fixierflüssigkeit bedingt.



Eine Ausnahme machte das im Schock gestorbene Kaninchen  $H_6$ , bei dem sich in den Leberzellen färberisch nur sehr wenig Glykogen nachweisen ließ. Dies stimmt überein mit den Untersuchungsergebnissen SOOSTMEYERS, der bis zur 30. min nach Einsetzen des anaphylaktischen Schocks ein rasches Absinken des Glykogengehaltes in der Leber und danach ein langsames Wiederansteigen desselben beobachtete. Bei den mit geringeren Histamindosen behandelten Tieren  $H_1$ — $H_3$  bestand eine mäßige, bei den mit größeren Histaminmengen behandelten ( $H_5$ — $H_9$ ) eine ausgeprägtere Dissoziation der Leberzellbalken, Parenchymnekrosen fanden sich nirgends, lediglich bei Kaninchen  $H_6$  bestand an einer Stelle ein kleines, von der Wand einer Zentralvene ausgehendes, subendotheliales, aus Lymphocyten aufgebautes Zellhäufchen, bei dem sich nicht entscheiden ließ, ob eine beginnende centroacinäre Nekrose oder ein kleines Venenwandgranulom vorlag. — Die KUPFFERSchen Sternzellen, die nach VAUBEL nur schwer zu erkennen sind, waren überall gut sichtbar, so daß sie sicher als geschwollen zu bezeichnen waren. Öfter wölbten sie sich auch in das Lumen der meist weiten und stark blutgefüllten Capillaren vor. Lediglich bei Kaninchen  $H_5$  waren die Capillaren enger und man hatte dafür den Eindruck, daß ein feiner pericapillärer Spaltraum zu sehen war, dessen Inhalt homogen erschien und sich mit Fibrinfärbung nicht darstellen ließ. Auch bei Kaninchen  $H_6$  war dieser gleiche Befund an einigen Stellen andeutungsweise vorhanden, während er bei allen anderen Tieren nicht zu erheben war. Bei diesen ließen sich jedoch mittels Silberimprägnierung die pericapillären Gitterfasern nur in geringem Ausmaß darstellen. Dieser Befund läßt sich möglicherweise so deuten, daß der Prozeß bei diesen Tieren schon älter und daher bereits wieder in Rückbildung begriffen war (Tötung erfolgte 12—14 Tage nach intravenöser Histamininjektion). Eine pericapilläre Flüssigkeitsansammlung konnte daher bereits geschwunden sein und im Begriff stehen, bindegewebig ersetzt zu werden, wie es RÖSSLE für die seröse Hepatitis gezeigt hat. Hierfür spräche auch, daß bei einzelnen Präparaten der Versuchstiere  $H_1$  und  $H_2$  sich pericapillär ein feinsten, schwach giesonpositiver Streifen angedeutet fand, der eventuell als Residuum einer weitgehend abgelaufenen serösen Hepatitis aufgefaßt werden könnte. Das GLISSONSche Gewebe war bei allen Tieren, vor allem nach höherer Histamindosierung, ödematös und wies mäßige Zellvermehrung auf. Meist handelte es sich dabei um lymphocytäre Elemente. In den periportal gelegene Arterien zeigten steil aufgerichtete Endothelien und — ebenfalls vorwiegend nach höherer Histamindosierung — erhebliche Verquellung der Media.

Bei den Serumtieren  $S_1$  und  $S_2$  bestanden völlig gleiche Veränderungen. Der Befund von Kaninchen  $S_2$ , das im anaphylaktischen Schock gestorben war, deckte sich mit dem von  $H_6$ . Es bestand bei ihm

ebenfalls Glykogenarmut der Leberzellen, die KUPFFERSchen Sternzellen waren geschwollen und es waren stellenweise Andeutungen pericapillärer Flüssigkeitsansammlung mit Abhebung der Sternzellen von ihrer Unterlage vorhanden. Im periportal Gewebe fanden sich Ödem und mäßige Vermehrung der lymphoiden Zellelemente. Kaninchen  $S_1$  entsprach mit seinem Leberbefund dagegen den anderen Versuchstieren, indem sich bei ihm Dissoziierung der Zellbalken, Glykogenreichtum der bei Hämatoxylin-Eosinfärbung hellen, wie ausgelaugt erscheinenden Zellen, Ödem und mäßige Zellvermehrung im GLISSONSchen Gewebe nachweisen ließen.

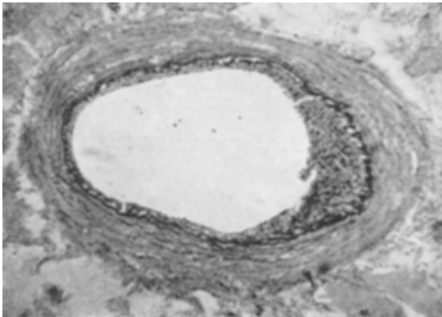


Abb. 9. Kaninchen  $H_8$ , erhebliche Verquellung vorwiegend in der Media eines Astes der A. hepatica nach Sensibilisierung und intravenöser Histamininjektion. Elastica, etwa 100:1.

Auch hier war keine Flüssigkeitsansammlung in den DISSESchen Räumen zu erkennen, es ließen sich die pericapillären Gitterfasern durch Versilberung ebenfalls kaum darstellen und es war pericapillär ein feiner schwach angedeuteter giesonpositiver Streifen vorhanden. Die weiten Capillaren waren ziemlich stark blutgefüllt.

Auch die Kontrolltiere  $K_S$  und  $K_H$  wiesen in ihrer Leber ganz entsprechende Veränderungen auf wie  $S_1$  und die Histamintiere  $H_1$ — $H_9$ . Bei  $K_S$  waren dabei Andeutungen einer pericapillären Spaltraumbildung vorhanden, bei  $K_H$  nicht. Dafür fand sich hier wieder der schon oben erwähnte feine pericapillär gelegene giesonpositive Streifen. Dabei sei nochmals hervorgehoben, daß  $K_S$  bereits 6 Tage,  $K_H$  hingegen erst 13 Tage nach der letzten Injektion getötet wurde und daß  $K_S$  als Albino sicher besonders empfindlich reagierte.

## 5. Milz.

### a) Schrifttum.

Die Angaben des Schrifttums über anaphylaktische Veränderungen der Milz sind an Zahl nicht besonders groß. Von VAUBEL und APITZ wurden große Follikel mit großen Keimzentren und Hyperämie der Sinus gefunden. APITZ beschrieb perifolliculär angeordnete große Zellen, die er als primitive mesenchymale Zellen mit geringer Differenzierung, eventuell als ein prälymphocytäres Zellstadium deutete. VAUBEL beobachtete eine Vermehrung der Reticulumzellen und vielfach Riesenzellen, ferner Ablösung der Sinusendothelien, bei vereinzelten Tieren auch Amyloidablagerungen. Als einziger berichtet KLINGE über fibrinoid-hyaline Wandverquellung der Milzarteriolen beim Rheumatismus, und da KLINGE diesen als ein allergisch-hyperergisches Geschehen auffaßt, kann der besagte Befund durchaus mit Berechtigung hier angeführt werden.

Nach chronischer Histaminvergiftung fand HEINLEIN in der Milz weite, blutüberfüllte Sinus, während K. HEINEMANN dieses Organ als nahezu blutleer und makroskopisch als auf ein Viertel des Normalen verkleinert schildert.

### *b) Eigene Befunde.*

Der makroskopische Befund der Milz war bei allen Tieren der gleiche. Die Histamin-, Serum- und Kontrolltiere zeigten keine wesentlichen Größenunterschiede an diesem Organ und auf dem Schnitt fiel schon bei Betrachtung mit bloßem Auge die deutliche Zeichnung der großen Follikel auf.

Makroskopisch fanden sich bei allen Histamintieren ( $H_1$ — $H_9$ ) ziemlich große Follikel mit relativ großen Keimzentren. An den Arteriolen der Follikel und an den kleinen Trabekelarterien bestand Wandverquellung und Aufrichtung der Endothelien sowie zum Teil deutliches perivaskuläres Ödem. Teilweise gaben die Verquellungszonen der Gefäßwände deutlich positive Fibrinreaktion. Die Sinus waren überall weit und stark blutgefüllt, eine Ausnahme hiervon machte Kaninchen  $H_8$  (Schocktod), bei dem die Sinus nur wenig Blut enthielten und vielfach geradezu leer erschienen. Verquellung oder Ablösung der Sinusendothelien wurden nirgends beobachtet. In Gitterfaserpräparaten nach TIBOR PAP fanden sich bei den Histamintieren  $H_1$ — $H_3$  sowie bei den Serumtieren  $S_1$  und  $S_2$  und dem Kontrolltier  $K_H$  eine leichte, aber immerhin deutliche Verquellung der präkollagenen Gitterfasern im Pulpareticulum, während dieser Befund bei dem lediglich sensibilisierten Kontrolltier  $K_S$  nicht zu erheben war.

Vergleich mit den Milzen der Tiere  $S_1$  und  $S_2$  zeigte bei diesen gleiche Veränderungen an den Arteriolen und ebenfalls große Follikel. Bei dem im anaphylaktischen Schock gestorbenen Kaninchen  $S_2$  wurden die Sinus ebensowenig blutgefüllt angetroffen wie bei  $H_6$ . Bei Kaninchen  $S_1$  bestand wieder Hyperämie der Sinus, außerdem fiel ein ziemlicher Reichtum der roten Pulpa an eosinophilen Zellen auf.

Entsprechende Veränderungen fanden sich auch in den Milzen der Kontrolltiere  $K_S$  und  $K_H$ , wobei  $K_H$  keinen besonders starken Blutgehalt der Sinus aufwies.

## 6. Niere.

### *a) Schrifttum.*

Unwillkürlich wird man bei Erwähnung der Niere im Zusammenhang mit dem Begriff der Allergie an die bekannten Experimente MASUGI und seiner Mitarbeiter erinnert. Doch erzeugte MASUGI seine experimentelle Glomerulonephritis durch ganz spezielle Versuchsanordnungen, wie Lenkung der allergisch-hyperergischen Reaktion auf die Niere durch gleichzeitige Verabreichung von Nephrotoxinen oder durch spezifisches Antinierenserum als Antigen. DOMAGK und NEUHAUS hatten eine Glomerulonephritis schon vorher an Hunden erzeugt durch Erfolgsinjektion bakteriellen Antigens in die Bauchorta in Höhe des Abganges der

Nierenarterien. Bei einfacher intravenöser Erfolgsinjektion des Antigens fand VAUBEL keine Glomerulonephritis sondern nur eine Aktivierung des perivaskulären Gewebes, besonders im Bereich der Mark-Rindengrenze. In der Rinde bestanden vereinzelt Herde junger Bindegewebszellen und kleiner Rundzellen, sowie Reste von Kanälchen und zum Teil hyalinisierten Glomeruli, die von Resorptionsgewebe umgeben waren. Auch wurden von VAUBEL hyaline Thromben in den Capillarschlingen der Glomeruli beobachtet.

Nach chronischer Histaminvergiftung berichtet HEINLEIN über Blutstauung in Rinde und Mark der Nieren, über Plasmaaustritte in die Kapselräume, Blähung der Capillarschlingen, vereinzelte geringe Wucherungen des Kapselepitheles, Kontraktion und Wandverquellung der Arterien. K. HEINEMANN fand nach mehrfacher intravenöser Histaminverabreichung nur Blutstauung in den Nieren, sonst keine Besonderheiten.

#### *b) Eigene Befunde.*

Makroskopisch fanden sich an den Nieren keine besonderen Veränderungen, die Oberflächen waren glatt, auf dem Schnitt waren bei allen Tieren Mark und Rinde scharf gegeneinander abgrenzbar. Mikroskopisch bestand bei allen Histamintieren ( $H_1$ — $H_9$ ) eine deutliche Blutstauung in Mark und Rinde, an den Glomeruli ließen sich Ödem der Schlingen und Plasmaaustritte in den Kapselraum nachweisen. Die Epithelien der BOWMANSchen Kapseln und auch des Kanälchen- und Sammelrohrsystems in Mark und Rinde zeigten keine Besonderheiten. An den Arterien fanden sich Wandverquellung mit Aufrichtung der Endothelien, zum Teil Aufsplitterung der Intima und perivaskuläres Ödem.

Völlig gleicher Befund wurde an den Kontrolltieren  $K_S$  und  $K_N$  sowie an dem Serumtier  $S_2$  erhoben, bei  $S_1$  waren die Arterienveränderungen stärker ausgeprägt und dabei dichte perivaskuläre Zellinfiltrate aus lymphocytären und histiocytären Elementen vorhanden.

### **C. Besprechung und Kritik der Versuche und ihre Ergebnisse.**

Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß die Antigen-Antikörperreaktion (AAR) umgangen und ihr (Teil?-)Produkt, das Histamin (ACKERMANN), statt durch diese Reaktion gebildet zu werden, dem Körper von außen zugeführt wurde. Dadurch wurde die Wirkung anderer neben dem Histamin durch die AAR eventuell entstehender Stoffe ausgeschaltet, während das zugeführte Histamin in einem vorher mit Antigen (Serum) sensibilisierten Körper, also unter gleichen Bedingungen wie bei einer echten anaphylaktischen Reaktion, zur Wirkung kam.

Nach DOERR spielt sich die AAR aber an den Zellen ab, und der anaphylaktische Schock ist ein cellulärer Schock, der als Folge dieser Reaktion eintritt. Dies scheint zunächst ein anderer Vorgang zu sein als eine einfache Histamininjektion in die Blutbahn, auch wenn vorher eine Sensibilisierung der Versuchstiere mit Serum vorgenommen

wurde. — Ein anderes Bild läßt sich allerdings rasch gewinnen, wenn man die Theorie der „Histaminentfesselung“ als Folge der AAR in Betracht zieht. Dieses Histamin wird durch die AAR ja aus den Zellen in Freiheit gesetzt, was durch die Versuche von BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL sowie noch exakter von ACKERMANN und seinen Mitarbeitern nachgewiesen worden ist. Andererseits wurde bei den vorliegenden Tierversuchen mit größeren Histamindosen gearbeitet, so daß wenigstens ein Teil des in die Blutbahn injizierten Histamins sicher von da aus auch in die Zellen der Gewebe gelangte und dort wirksam werden konnte. Es wird also wenigstens ein Teil der beobachteten Gewebsveränderungen auf celluläre Reaktionen zurückzuführen sein. Aber es erscheint natürlich entsprechend den Anschauungen RÖSSLES wieder fraglich, ob die Berechtigung vorliegt, die erzielten Gewebsveränderungen als allergisch-hyperergische Entzündung zu deuten, denn 1. hat sich ja keine AAR abgespielt und 2. könnte gerade die höhere Histamindosierung eine primär toxische Wirkung ausüben, während das Charakteristische nicht nur des allergisch-hyperergischen sondern des hyperergischen Geschehens überhaupt gerade die gegenüber der gewöhnlichen Reaktionslage verstärkte Antwort auf einen geringen auslösenden Reiz ist. Doch spielt zumindest der 2. Punkt insofern keine Rolle, als noch nicht bekannt ist, welche Histaminmenge im anaphylaktischen Schock in Freiheit gesetzt wird. Wenn ACKERMANN und MAUER im Darm-schreiberversuch mit geringsten Histaminmengen gleiche Kontraktionsstärken erzielten wie nach Antigenzusatz zum Tyrodebad, so besagt dies noch nicht, daß die gleichen Mengen von nur wenigen  $\gamma$  auch zur Auslösung eines Schocks am ganzen lebenden Tier genügen.

Es besteht ferner die Möglichkeit, daß es sich bei den Reaktionen auf Histamin nach vorheriger Serumsensibilisierung um einen parallergischen Vorgang handelt. — Dem ist zu entgegnen, daß dann das Histamin ein Antigen wäre wie z. B. Serum. In diesem Fall läge auch als Ergebnis der Versuche HEINLEINS eine echte allergisch-hyperergische Entzündung vor, was, wie schon erwähnt, weder von ihm noch von anderen angenommen wird.

Ein Überblick über die Versuchsergebnisse und ein Vergleich der Befunde bei den Histamin-, Serum- und Kontrolltieren zeigt an vielen Organen Übereinstimmung von echter allergisch-hyperergischer Entzündung und Histaminreaktion nach vorheriger Serumsensibilisierung. Dies ist im wesentlichen der Fall im Herzmuskel, in der Leber, der Milz und auch in den Nieren. Bei den Kontrolltieren  $K_S$  und  $K_H$  sind die Veränderungen zwar im gleichen Sinne, aber zum großen Teil doch wesentlich schwächer ausgeprägt.

Auffällig ist auch die Übereinstimmung gewisser charakteristischer Organbefunde nach dem Tod im echten anaphylaktischen und im

Histaminschock, wie es für beide Fälle der geringe Glykogengehalt der Leber und der geringe Blutgehalt der Milzsinus bei den Tieren  $S_2$  und  $H_6$  besonders schön demonstrieren.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die durch Kombination von subcutaner Serumsensibilisierung und einmaliger intravenöser Histamininjektion erzielten Gewebsveränderungen, die an vielen Organen einer echten allergischen Entzündung so täuschend gleichen, dieser auch wirklich gleichgesetzt werden dürfen oder nicht. Abgesehen davon, daß dies auf Grund der bereits zitierten Anschauung RÖSSLERs nicht zulässig erscheint, weil ja der Ablauf einer AAR fehlt, sprechen auch die Befunde an den Lungen und an der Haut der Versuchstiere dagegen. Gewiß finden sich sowohl in den Lungen der Histamin als auch der Serumtiere besonders an den kleinen und mittleren Arterien Bilder, die einander zum Verwechseln gleichen, aber bei Kaninchen  $S_1$  (Serumerfolgsinjektion) finden sich deutliche Intimaproliferationen auch an den großen Hauptstämmen der A. pulmonalis, während diese bei gleicher Vorbehandlung auch nach Injektion größerer Histamindosen fehlen ( $H_5$ ,  $H_8$ ,  $H_9$ ) (s. Abb. 7 und 8).

Noch deutlicher wird der Unterschied an der Haut. Vergleicht man hier die Befunde, die an den Hautstellen 24 Std nach Seruminjektion einerseits und 24 Std nach Histamininjektion andererseits (beides nach vorheriger Serumsensibilisierung) erhoben wurden, so ist der Unterschied in der Intensität der Entzündung ganz offensichtlich (s. Abb. 1—4), wenn auch die echte anaphylaktische und die Entzündung nach Histamin wohl insofern als gleichsinnig zu betrachten sind, als sie Gemeinsamkeiten, wie Verquellung der kollagenen Fasern und der Gefäßwände sowie eosinophile Leukocyteninfiltration — diese allerdings mit graduellen Unterschieden — zeigen. Man gewinnt unwillkürlich den Eindruck, daß die Entzündung nach Histamin gewissermaßen eine Teilreaktion der hyperergisch-allergischen Entzündung in der Haut darstellt. Beide Formen zeigen hochgradige Verquellung der kollagenen Fasern im Corium, Verquellung der Gefäßwände mit Aufrichtung der Endothelien, zum Teil Proliferation der Intima mit Abhebung des Endothels und adventitielle Zellinfiltration. Nach Histamininjektion besteht jedoch trotz vorheriger Sensibilisierung nur eine mäßige allgemeine, eosinophil-leukocytaire Infiltration des Coriums, während diese bei der echten lokalen Gewebsanaphylaxie wesentlich dichter ist und regelrecht phlegmonösen Charakter trägt. Auch sind die Gefäßveränderungen bei letzterer wesentlich schwerer und erstrecken sich nicht nur auf die Arterien, sondern sind auch auf die Venen ausgedehnt.

Auf Grund der Untersuchungen ACKERMANNs und seiner Mitarbeiter erscheint es im Verein mit den vorliegenden Versuchsergebnissen berechtigt, für die allergisch-hyperergische Entzündung eine Histamin-

wirkung mitverantwortlich zu machen. BIER und ROCHE E SILVA kamen bei ihren Studien über den Zusammenhang zwischen Histamin und Entzündung zu dem Ergebnis, daß bei der Entzündung 2 Faktoren eine wesentliche Rolle spielen, nämlich ein die Capillarpermeabilität erhöhender, den sie mit dem Histamin identifizieren konnten, und ein leukotaktischer, über dessen Natur sie sich nicht näher auslassen. Ein solcher leukotaktischer Faktor scheint auch an der allergischen Entzündung neben dem Histamin einen wesentlichen Anteil zu haben. Schon 1921 hat METALNIKOW gezeigt, daß im Antigen ein leukotaktischer Faktor vorhanden ist. Er applizierte sensibilisierten Kaninchen antigengefüllte Glascapillaren unter die Haut und fand die Röhrchen 10—24 Std später mit Leukocyten angefüllt. Dies war nur bei allergisierten Tieren der Fall. Nach der Anschauung RÖSSLES und KLINGES besitzt die allergische Entzündung kein eigenes spezifisches Gewebsbild sondern unterscheidet sich von anderen Entzündungsprozessen vor allem durch ihre Genese und es erscheint somit naheliegend, die Erkenntnisse BIERs und ROCHE E SILVAS, die das entzündliche Geschehen vom Histamin und einem leukotaktischen Faktor abhängig machen, auch auf die anaphylaktische Entzündung zu übertragen. In den Befunden an der Haut der Versuchstiere  $H_1$ — $H_9$  findet sich dann die von der rein funktionellen Seite her getroffene Feststellung ACKERMANNs morphologisch bestätigt, daß die anaphylaktische Reaktion die Histaminreaktion in sich schließt, daß aber das Umgekehrte nicht der Fall ist. Was die im Schock gestorbenen Tiere  $H_6$  und  $S_2$  betrifft, so scheint der Befund an Leber und Milz dahin zu weisen, daß trotzdem der anaphylaktische Schock als Histaminschock aufzufassen ist, wie es ACKERMANN von der funktionellen Seite her ebenfalls tut.

Nunmehr bleibt noch zu klären, wieso trotz der eben geschilderten Erkenntnisse und der daraus gezogenen Folgerungen ein vielfach so täuschendes Übereinstimmen der Befunde an Herz, Leber, Milz und Niere der Histamintiere  $H_1$ — $H_9$  und der Serumtiere  $S_1$  und  $S_2$  festzustellen ist, was bei alleiniger Berücksichtigung derselben zu jetzt offensichtlichen Trugschlüssen geführt hätte. — Das Kontrolltier  $K_S$  zeigt schon nach alleiniger subcutaner Serumbehandlung an seinen Organen ebenfalls Veränderungen, die als allergisch-hyperergische Reaktion zu betrachten sind, was besonders an den Lungenarterien und an der Leber deutlich wird. Wenn dieses Tier als empfindlicher Albino vielleicht auch mit etwas stärkeren Veränderungen reagierte, als es vielleicht ein anderes Tier getan hätte, so beschreibt doch auch VAUBEL nach mehrfacher lediglich subcutaner Seruminjektion geringe Allgemeinreaktionen an den Organen. Es ist also anzunehmen, daß derartige Veränderungen an den Tieren  $H_1$ — $H_9$  auch nach der Serumsensibilisierung in geringem Ausmaß bestanden haben. Nun ist durch die Versuche

KAISERLINGS bekannt, daß Ausschaltung der Vasoconstrictoren und ebenso Reizung der Vasodilatoren eine Steigerung der allergischen Entzündung bewirkt. Histamin wirkt aber auf die Capillaren und kleinen Arteriolen bekanntlich dilatierend und es ist anzunehmen, daß es dadurch zu einer Steigerung der zunächst geringen hyperergischen Erscheinungen an den verschiedenen Organen kommen kann. Darüber hinaus dürfte das Histamin die vorher schon einsetzende Wirkung des subcutan einverleibten Serums synergistisch beeinflussen, denn die Organbefunde des Kontrolltieres  $K_H$  zeigen im Vergleich zu den Tieren  $H_1-H_9$ , daß Histamin allein ebenfalls gleichartige, wenn auch schwächere Wirkung hat wie Histamin nach vorheriger Serumsensibilisierung. Die Erörterung der dilatierenden Wirkung des Histamins auf die Capillaren und kleinen Arterien leitet den Blick hin auf die oben zitierten KAISERLINGSchen und auf die vorher schon in anderer Weise von LASKOWSKY und Mitarbeitern angestellten Untersuchungen über die Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung. Aber KALBFLEISCHS Behauptung, das Antigen greife bei der allergischen Reaktion am Nervensystem an, wird von KLINGE als zu weitgehend abgelehnt. Die Versuchsergebnisse vorliegender Arbeit scheinen jedoch zwischen den gegensätzlichen Anschauungen KALBFLEISCHS und KLINGES insofern eine Brücke zu schlagen, als sich sagen läßt, daß zwar nicht das Antigen, wohl aber das bei der AAR freiwerdende Histamin am Nervensystem, und zwar an einem ganz bestimmten Teil desselben, nämlich an den parasympathischen Vasomotoren, angreift. Dadurch wird peripher eine Dilatation, an Herz und Lunge eine Kontraktion der Gefäße bewirkt, die als weitere Folge eine Verquellung der Gefäßwände nach sich zieht. In ähnlichem Sinne kann auch die Feststellung ROTTERS gewertet werden, daß die allergisch-hyperergische Entzündung durch einen „initialen Spasmus“ eingeleitet wird. Dieser hat eine Ernährungsstörung der Gefäßwand zur Folge, die wiederum die Ursache für die der allergisch-hyperergischen Entzündung eigentümliche Permeabilitätsstörung bildet. Diese Auffassung ROTTERS darf auf Grund obiger Ausführungen wohl dahingehend erweitert werden, daß nicht der initiale Spasmus am Beginn der allergisch-hyperergischen Entzündung steht, sondern die initiale Tonusänderung, die durch den infolge Histamineinwirkung erregten Parasympathicus bewirkt wird; an Herz und Lunge also Spasmus, in den peripheren Gebieten Erschlaffung der Gefäßwand. Wenn trotzdem bei der allergisch-hyperergischen Entzündung auch peripher vielfach enge Blutgefäße gefunden werden, so dürfte dies eine Folge der hochgradigen Wandverquellung sein, der ja auch eine Erschlaffung der Gefäßwand vorangehen kann. Es erscheint sogar wahrscheinlich, daß eine Verquellung in den lockeren Gewebsspalten einer erschlafften Gefäßwand eher vor sich gehen kann, als



wenn die Gewebsspalten infolge eines Spasmus hochgradig verengt sind. Andererseits hat ROTTER gezeigt, daß auf den Spasmus der Gefäßwand eine Ernährungsstörung folgt, die nun ihrerseits wieder Anlaß zur Verquellung gibt. Es zeigt sich also, daß das Histamin bei der allergischen Entzündung eine wichtige Rolle im Hinblick auf die initialen Gefäßwandveränderungen spielen dürfte, die sich morphologisch dann als Verquellung dokumentieren. Für das Zustandekommen der dichten zelligen Infiltrationen bei der hyperergischen Entzündung ist hingegen nicht das Histamin sondern sind andere, leukotaktische Faktoren verantwortlich zu machen, was, wie bereits oben erwähnt, schon von METALNIKOW gezeigt wurde und auch besonders auf Grund der Hautbefunde der für die vorliegende Arbeit verwendeten Versuchstiere  $H_1$ — $H_2$  anzunehmen ist, die nach Histamininjektion daselbst wesentlich geringere leukocytaire Zellinfiltration aber die gleichen Verquellungserscheinungen aufwiesen, wie sie bei echter anaphylaktischer Entzündung der Haut zu beobachten sind.

#### *Zusammenfassung.*

1. Nachdem durch die Untersuchungsergebnisse ACKERMANNs die Histamintheorie des anaphylaktischen Schocks erwiesen ist, wurde tierexperimentell geprüft, in welcher Beziehung das Histamin zur allergisch-hyperergischen Entzündung steht.

2. Die Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß das Histamin nur einen Teil der Faktoren darstellt, die die hyperergische Entzündung nach Sensibilisierung auslösen, und nicht deren alleinige Ursache bildet. Dies wird besonders deutlich an der unterschiedlich starken, sonst aber gleichartigen Entzündung bei echter Serumallergie und nach Histamininjektionen in die Haut der sensibilisierten Tiere. Die von ACKERMANN bewiesene Theorie, daß der anaphylaktische Schock ein Histaminschock ist, wird von dieser Feststellung nicht berührt.

3. Das Histamin ist als der Faktor anzusehen, der bei der anaphylaktischen Entzündung die Steigerung der Capillarpermeabilität, die fibrinoide Verquellung des Gewebes, insbesondere der Gefäßwände und nur relativ geringe zellige Entzündungsreaktionen bewirkt. Schwerere Zellinfiltrate, wie sie bei der spezifisch-allergischen Entzündung vielfach anzutreffen sind, müssen auf andere Ursachen — nach METALNIKOW sowie BIER und ROCHE E SILVA auf leukotaktische Faktoren — zurückgeführt werden; sie sind, wie die der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegten Versuche zeigen, im Histamin augenscheinlich nur wenig vorhanden.

4. An den inneren Organen der Versuchstiere finden sich nach mehrfacher subcutaner Serumvorbehandlung und späterer einmaliger intravenöser Histamininjektion Veränderungen, die echten allergisch-

hyperergischen Entzündungserscheinungen oft zum Verwechseln gleichen. Sie dürfen dennoch nicht als solche betrachtet werden; auf Grund vorliegender Versuchsergebnisse ist vielmehr anzunehmen, daß sie auf eine vasomotorische, die bereits vorhandene geringe Entzündung steigernde Wirkung des Histamins und auf eine synergistische Wirkung von Sensibilisierung und Histamin zurückzuführen sind.

### Literatur.

- ACKERMANN: Naturwiss. **27**, 515 (1939). — ACKERMANN u. MAUER: Pflügers Arch. **247**, 450 (1944). — ACKERMANN u. MOHR: Z. physiol. Chem. **255**, 75 (1938). — ACKERMANN u. WASMUTH: Z. physiol. Chem. **259**, 28 (1939); **260**, 155 (1939). — APTZ: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — BARTOSCH: Klin. Wschr. **1935**, 307. — BERGER u. LANG: Z. Hyg. **113**, 206 (1931). — Beitr. path. Anat. **87**, 71 (1931). — BERG u. MUTSAARS: Z. Immun.forschg **83**, 1 (1934). — BIER u. ROCHE E SILVA: Virchows Arch. **303**, 343 (1939). — BRUN: Virchows Arch. **303**, 524 (1939). — BÜNGELER: Frankf. Z. Path. **44**, 1 (1933). — CAMPBELL and NICOLL: J. of Immun. **39**, 103 (1940). — CORELLI: Klin. Wschr. **1937**, 1546. — DANIELOPOLU: Dtsch. med. Wschr. **1943**, 529. — DOMAGK u. NEUHAUS: Virchows Arch. **264**, 522 (1927). — DRAGSTEDT and GEBAUER-FUELNEGG: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 891 (1932). — DZINICH u. GALLE: Z. klin. Med. **135**, 669 (1939). — EICKHOFF: Virchows Arch. **299**, 300 (1937); **315**, 81 (1948). — GERLACH: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — GLOGGENGIESER: Virchows Arch. **312**, 64 (1944). — GRAFF: Virchows Arch. **299**, 339 (1937). — HAYEK, v.: Z. Anat. **114**, 9 (1948). — HEINEMANN, KÄTHE: Beitr. path. Anat. **98**, 545 (1936/37). — HEINLEIN: Virchows Arch. **296**, 448 (1936); **299**, 667 (1937). — JUNGHAUS: Beitr. path. Anat. **92**, 467 (1934). — KAISERLING: Virchows Arch. **299**, 251 (1937). — Virchows Arch. **301**, 111 (1938). — KALBFLEISCH: Dtsch. med. Wschr. **1938**, 1601. — KLINGE: Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1929). — Erg. Path. **27** (1933). — Dtsch. med. Wschr. **1936**, 1529. — In HANSENS Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — KNEPPER u. WAALER: Virchows Arch. **294**, 587 (1935); **296**, 467 (1936). — LASKOWSKY u. KOGAN: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — LASKOWSKY, WYROPJEW u. JURMANN: Virchows Arch. **295**, 334 (1935). — LINNEWIEH: Mschr. Kinderheilk. **85**, 215 (1941). — MANWARING: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 536 (1924); **22**, 61 (1924). — MASUGI: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — MASUGI u. ISIBASI: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1935/36). — MASUGI u. SATO: Virchows Arch. **293**, 615 (1934). — MAUER: Frankf. Z. Path. **55**, 208 (1941). — MEESSEN: Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 103. — METALNIKOW: C. r. Soc. Biol. Paris **1921**. — PAUL u. POPPER: Z. Immun.forschg **82**, 25 (1934). — RÖSSLE: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 281; **1923**, 18; **1936**, 105. — Wien. klin. Wschr. **1932**, 609, 648. — Klin. Wschr. **1933**, 574. — Virchows Arch. **291**, 1 (1933); **299**, 359 (1937). — ROTTER: Beitr. path. Anat. **110**, 46 (1949). — RUSZNIK u. KARADY: Z. klin. Med. **131**, 345 (1937). — SIEGMUND: Verh. dtsch. path. Ges. **1936**, 104. — SOOST-MEYER: Virchows Arch. **306**, 554 (1940). — VAUBEL: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — WÄTJEN: Verh. dtsch. path. Ges. **1937**, 148. — WYROPJEW: Virchows Arch. **295**, 65 (1935).

Dr. OTTO MÜNCH, Dresden-Johannstadt,  
Patholog. Institut des Stadtkrankenhauses.