

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. F. KLINGE).

Allergisch-hyperergische Entzündung und colloidaler Schwefel*.

Von

F. KLINGE und H. G. FASSBENDER.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Im Rahmen unserer Allergiehemmungsversuche interessierte uns auch die Frage, ob dem Schwefel ein Einfluß auf den Ablauf der allergisch-hyperergischen Entzündung zuzubilligen ist.

Wir wurden durch Veröffentlichungen im amerikanischen und europäischen Schrifttum, die sich mit der Schwefeltherapie bei Rheuma befaßten, auf diese Frage aufmerksam. So soll nach WHEELDON, WOLDENBERG, RAWLS, SENTURIA und JOHNSON die intravenöse Behandlung mit kolloidalem Schwefel bei der Polyarthritis einen guten Heilungseffekt zeigen.

Andererseits fanden SULLIVAN und HESS bei Rheumatikern eine Erniedrigung des Schwefelgehaltes der Fingernägel von durchschnittlich 11,69 % auf durchschnittlich 9,77 % (Cystin). Auf intravenöse Darreichung von kolloidalem Schwefel kehrt der Wert zur Norm zurück.

LOEPER hat nachgewiesen, daß der Schwefelgehalt der Gelenkknorpel bei chronischen Gelenkaffektionen um $\frac{2}{3}$ abnehmen kann. Besonders interessiert hat uns jedoch die Auffassung von DARBELLAY, daß der Schwefel in der Lage sei, Antigene durch „Sulfoconjugaison“ zu neutralisieren.

Außerdem brachten LOEPER, LEMAIRE und COTTET die physiologische hypertensive Eigenschaft des Tyramins durch „Sulfoconjugaison“ in vitro zum Verschwinden.

Es lag also für uns immerhin die Erwartung nahe, daß es vielleicht gelingen möge, die bei der Antigen-Antikörper-Reaktion freiwerdenden toxischen Substanzen zu neutralisieren, zumal es sich beim Histamin ja ebenso wie beim Tyramin um ein proteinogenes Amin handelt.

Dies alles sind vielleicht Gründe genug, um eine experimentelle Klärung zu versuchen.

Versuch 1.

7 Kaninchen wurden in der üblichen Weise mit Pferdeserum sensibilisiert. Der Titer wurde kontrolliert. Um nun die Frage zu prüfen, ob es durch „Sulfoconjugaison“ gelingt, die Antikörper aus dem

* Herrn Prof. R. RÖSSELE zum 75. Geburtstag.

Organismus zu lösen bzw. zu blockieren, erhielten die Tiere je $1/2$ cm³ kolloidalen Schwefel (Schwefel-Diasporal, Dr. KLOPFER) intravenös. 6 Std später wurde der Titer wiederum bestimmt. Dabei zeigte sich der Titer völlig unverändert.

Es muß daraus also geschlossen werden, daß eine merkliche Beeinflussung der Antikörper durch die intravenöse Schwefeldarreichung nicht gelingt.

Versuch 2.

In einer weiteren Versuchsanordnung sollte untersucht werden, ob es gelingt, bei Anwesenheit von kolloidalem Schwefel die Antigen-Antikörperreaktion *in vitro* zu hemmen.

Je 0,1 cm³ Serum der sensibilisierten Kaninchen wurde mit 0,01 cm³ Schwefeldiasporal versetzt und dann in aufsteigender Verdünnung das antigenhaltige Serum dazugegeben. Dabei zeigte sich in keinem Falle eine Trübung. Da das angewandte Schwefelpräparat in einer 50%igen Glucose gelöst ist, wurde die entsprechende Gegenprobe gemacht. Die 50%ige Glucoselösung vermochte jedoch die AAR nicht zu beeinflussen.

Aus dem Ausfall dieses Versuches läßt sich schließen, daß der Schwefel wahrscheinlich durch eine Neutralisierung des Antigens, vielleicht auch der Antikörper eine AAR verhindert hat. In dem einen oder anderen Falle muß jedoch eine gewisse Affinität bestehen, die der Glucose nicht eigen ist und derzufolge das Antigen-Antikörperbindungsvermögen verlorenginge.

Versuch 3.

Wir versuchten nun die Möglichkeit im lebenden Organismus durch Schwefelgaben die AAR zu verhindern. Zu diesem Zweck gaben wir entsprechend sensibilisierten Kaninchen $1/4$ — $1/2$ min vor der intravenösen Antigenreinjektion $1/2$ cm³ Schwefel-Diasporal in die Ohrvene.

Bei der nachfolgenden Kontrolle stellte sich jedoch heraus, daß der Titer überall fast völlig auf Null abgesunken war, daß also eine AAR stattgefunden haben muß.

Die Tiere wurden 72 Std nach der Reinjektion getötet. Herz, Leber, Niere und Nebenniere wurden entnommen und histologisch aufgearbeitet. Bei der nachfolgenden histologischen Untersuchung ergab sich folgendes Bild:

Die Leber und Nieren zeigten keine auffallenden Veränderungen außer gelegentlicher geringer interstitieller Rundzelleninfiltration. Die Nebennierenrinden waren recht lipoidreich bis auf die überall entspeicherte Zona glomerulosa. In erster Linie interessierte uns aber die experimentell erzeugte allergisch-hyperergische Karditis. Es fanden sich im linken Ventrikel, vorwiegend perivasculär gelegen, Rundzellenansammlungen von histiogenem Charakter ohne eine Alteration der Muskelfasern selbst.

Auch die kleinen Arterien zeigten arteriitische Prozesse. In der Wand des rechten Ventrikels fand sich ein mehr oder weniger starkes Ödem mit einer diffus-lympho-histiozytären Infiltration und zum Teil erheblicher Muskelfaserschädigung vor.

Um nun bei den behandelten Tieren und den Kontrolltieren graduelle Unterschiede der allergisch-hyperergischen Karditis erfassen zu können, haben wir den Herzmuskel in zahlreichen Serienstufen aufgearbeitet und in jedem einzelnen Schnitt den Grad der Entzündung nach Ziffern von 1—5 bewertet und außerdem dabei den Anteil des rechten und linken Ventrikels vermerkt. Von der Gesamtsumme wurde dann der Mittelwert errechnet und dieser dann wiederum in Beziehung zu dem Antikörpertiter gesetzt,

wobei ein Titer von 1:800 gleich 1 gesetzt wurde.

Durchweg lag nun der Titer wesentlich höher. Um diese Schwankung

in Rechnung zu stellen, wurde dann der jeweilige Titer durch 800 dividiert und die Vergleichsziffer erneut durch den Quotient dividiert. Die so erhaltenen Werte wurden dann untereinander verglichen. Dabei sahen wir folgendes Ergebnis (s. Tabelle 1).

Bei Tier 1—5 handelt es sich um die vor der Reinkjection mit Schwefel behandelten Tiere, 6 und 7 sind die unbehandelten Kontrollen.

Beim Vergleich der erhaltenen Werte fällt wohl auf, daß die Ziffern der Kontrollen höher als bei den behandelten Tieren liegen. Wenn aber die Auswertung mit der bei biologischen Prozessen notwendigen Vorsicht geschehen soll, so darf der Effekt nur als gering beurteilt werden. Immerhin soll mit aller Zurückhaltung ein gewisser Einfluß auf den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion konstatiert werden. Es fiel uns weiter auf, daß bei den mit Schwefel vorbehandelten Tieren die diffus-zellig-ödematóse Entzündungsform des rechten Ventrikels wesentlich geringer war als bei den unbehandelten Tieren, während die perivasculären Prozesse im linken Ventrikel weniger deutliche Unterschiede zeigten.

Versuch 4.

In einer letzten Versuchsanordnung sollte erprobt werden, ob intravenöse Schwefelgaben einen curativen Effekt auf die AH-Karditis haben, bzw. ob es durch „Sulfoconjugaison“ gelingt, die bei der AHR. freiwerdenden H-Substanzen zu neutralisieren bzw. unschädlich zu machen.

Zu diesem Zwecke erhielten 7 in der üblichen Weise vorbehandelte Kaninchen, deren Titer kontrolliert war, nach der Reinkjection 3 Tage lang 2mal täglich $\frac{1}{4}$ cm³ Schwefel-Diasporal intravenös. Die Tötung

Tabelle 1.

Tiernummer						
1	2	3	4	5	6	7
0,29	0,33	0,6	0,7	0,6	1,6	1,1

erfolgte nach 72 Std. Aufarbeitung und Auswertung in der oben beschriebenen Weise. Leber, Niere und Nebenniere zeigen wiederum keine auffälligen Befunde.

Die Vergleichswerte — auf dieselbe Art wie oben gewonnen — liegen folgendermaßen (s. Tabelle 2).

Bei Tier 8—11 handelt es sich um behandelte Versuchstiere, bei 12—14 um Kontrollen.

Bei diesem Ergebnis kann von keinem erkennbaren Effekt des Schwefels auf die Folge der AAR., die AH-Myokarditis bei curativer

Anwendung gesprochen werden, obwohl der Angriffspunkt an 2 Stellen denkbar wäre:

1. Neutralisation der freiwerdenden H-Substanzen.

2. Antiphlogistische Wirkung des Schwefels auf das Gewebe.

Nach dem oben Gezeigten ist es wahrscheinlich, daß es mit kolloidalem Schwefel gelingen kann, die AAR. zu inhibieren. Nur dürfte es schwierig sein, *in vivo* sowohl die zellständigen als auch die zirkulierenden Antikörper bzw. das neu zugeführte Antigen im rechten Moment zu erfassen.

Zusammenfassung.

1. Eine Blockierung der Antikörper beim sensibilisierten Kaninchen gelingt mit intravenös verabfolgten kolloidalen Schwefel.

2. *In vitro* ist eine Antigen-Antikörperreaktion durch kolloidalen Schwefel zu verhindern.

3. Im Tierexperiment gelingt dies weniger deutlich. Die sich im Gefolge der AAR. entwickelnde allergisch-hyperergische Myokarditis erscheint bei den Tieren, welche vor ihrer homologen Serumreinjektion eine intravenöse Schwefelgabe erhalten haben, gegenüber den Kontrollen gedämpft. Aber der Effekt ist nicht sehr deutlich.

4. Die diffus-zellig-ödematöse Entzündung in der rechten Kammerwand ist bei den vorbehandelten Tieren geringer als bei den Kontrollen.

5. Intravenöse Schwefelgaben besitzen keinen curativen Effekt bei der bereits angelaufenen allergisch-hyperergischen Myokarditis.

Literatur.

DARBELLAY: Schweiz. med. Wschr. 1943. — JOHNSON: Clin. Med. a. Surg. 43, 332. — LOEPER, LEMAIRE et COTTET: C. r. Soc. Biol. Paris 1938, 1050. — RAWLS, GRUSKIN y RESSA: An. J. med. Sci. 190, 400. — SENTURIA: J. Bone Surg. 16, 119. — SULLIVAN and HESS: J. Bone Surg. 16, 185. — WHEELDON: J. Bone Surg. 15, 94; 17, 693. — WOLDENBERG: South. med. J. 1935, No 10.

Prof. Dr. F. KLINGE, Mainz,
Pathologisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität.