

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena  
(Direktor: Prof. Dr. H. KNÖLL), Abteilung für Histopathologie  
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. W. FISCHER)

## Über allergisch-hyperergische Erscheinungen bei Mäusen nach $\beta$ -Naphthylaminbehandlung

Gekennzeichnet durch Periarteriitis nodosa,  
Aktivierung des reticuloendothelialen Systems,  
Plasmazellhyperplasie und Paraproteinoase der Organe

Von

ILSE KÜHL

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Juli 1955)

### 1

Nachdem REHN als erster (1895) auf ein gehäuftes Auftreten von Tumoren der Harnblase bei Fuchsinarbeitern hingewiesen hatte, wurde in der Folgezeit wiederholt über ähnliche Erkrankungsfälle bei Arbeitern in der Anilin- und Farbstoffindustrie berichtet (NASSAUER 1919, OPPENHEIMER 1920, SCHÄR 1930, SIMON 1932, A. MÜLLER 1933, FERGUSON 1934). Auf Grund seiner Beobachtungen hatte REHN die Vermutung ausgesprochen, daß die Tumorentstehung mit der Einatmung von Anilindämpfen zusammenhängen könnte. Als wirksame Agentien wurden dabei aromatische Amine in Erwägung gezogen, unter anderem auch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin. Zur Aufklärung der cancerogenen Wirkung dieser Substanzen kam das Tierexperiment in Anwendung. Nach vielen erfolglosen Versuchen (HAXTHAUSEN 1916, SCHÄR) gelang es schließlich 1930 SCHÄR, durch 6—20 Monate lang fortgesetzte Inhalationen von  $\beta$ -Naphthylamin ( $\beta$ -N) bei Kaninchen Blasengeschwülste nachzuweisen. Seitdem wurden die Tierversuche oft wiederholt, das Verhalten verschiedener Tierarten geprüft und die Applikationsart modifiziert. Dabei wurden die Ergebnisse SCHÄRS vielfach bestätigt.

PERLMAN und STAEHLER (1932) verabfolgten  $\beta$ -N in alkoholischer Lösung subcutan bei Kaninchen. Von 31 Tieren verstarben 17 innerhalb von 6 Monaten. Unter den übrigen zeigten sich nach einer Beobachtungszeit von 14 Monaten fibroepitheliale Papillome der Harnblase. Andere Tiere, die ein Gemisch von  $\beta$ -N und Anilin erhalten hatten, erkrankten nicht.

NICOLE (1935) sowie BERENBLUM und BONSER (1937) verabreichten Kaninchen  $\beta$ -N sowohl per inhalationem als auch intraperitoneal. NICOLE beobachtete bei 2 von 15 Kaninchen carcinomverdächtige Lungentumoren. Nach intraperitonealer Injektion wäßriger Lösungen wurden während einer Beobachtungszeit von 4 Jahren keine Tumoren festgestellt.

Bei Ratten war  $\beta$ -N im Hinblick auf die Krebserzeugung kaum wirksam. Durch Verfütterung von  $\beta$ -N gelang es nicht, Tumoren zu induzieren (BERENBLUM und

BONSER 1937, MARUYA 1937, 1938). In umfangreichen Versuchen von SATANI und Mitarbeitern an Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen traten in einer größeren Zahl von Fällen bei Kaninchen und Meerschweinchen sowohl nach subcutaner Injektion als auch nach intravesicaler Instillation einer Lösung von  $\beta$ -N in Olivenöl oder in Alkohol Papillome der Harnblase auf, wobei die Tumorrare nach intravesicaler Instillation größer war als nach subcutaner Injektion. Ratten erkrankten in diesen Versuchen weder nach subcutaner Injektion noch nach Pinselung der Haut. Dagegen hatte YOSHIDA (1941) Erfolg, bei Ratten Harnblasentumoren zu erzeugen nach Einbringung von  $\beta$ -N-Kristallen in die Harnblase. Die geringe Anfälligkeit von Ratten wurde auch durch Versuche von RHOADS (1946) bestätigt. Er beobachtete nur bei 2 von 125 Tieren nach 500 bzw. nach 704 Tagen Harnblasentumoren (ein Papillom und ein Carcinom).

Mit Hunden experimentierten HUEPER und Mitarbeiter (1937, 1938). Sie beobachteten nach kombinierter Verabreichung, und zwar nach subcutaner Injektion des  $\beta$ -N-Hydrochlorids und gleichzeitigen oralen Gaben von  $\beta$ -N bei 13 von 16 Hunden Papillome und Carcinome der Harnblase. Auch BONSER (1943) und RHOADS (1946) verfütterten  $\beta$ -N an Hunde. Im Versuch von BONSER entwickelten sich bei 3 von 4 Tieren Papillome und ein Carcinom der Harnblase, wobei die Überlebenszeit mit 3,7 Jahren auffallend lang war. RHOADS berichtete über die Erkrankung aller Hunde des Versuches an Blasencarcinom.

Bei weißen Mäusen wurde die Wirkung von  $\beta$ -N nur in wenigen Versuchen überprüft. BONSER, CLAYSON und JULL (1951) konnten in Fütterungsversuchen bei Kaninchen, Hunden, Ratten und Mäusen auch bei letzteren Harnblasentumoren feststellen. Die Wirkung von  $\beta$ -N nach subcutaner Injektion wurde 1951 von HACKMANN bei Inzuchtmäusen und Goldhamstern untersucht mit der besonderen Fragestellung, ob  $\beta$ -N auch örtlich cancerogen wirkt. Die Tiere bekamen eine einmalige Injektion in einer Dosierung von 0,5 cm<sup>3</sup> einer 4%igen bzw. 0,5 cm<sup>3</sup> einer 0,1%igen Lösung von  $\beta$ -N in Olivenöl. Sie wurden bis zum Ableben beobachtet. Bei dem untersuchten Mäuse-Inzuchtstamm, dessen niedrige Frequenz für Spontan-tumoren bekannt war, sah HACKMANN bei der höheren Dosierung unter 20 Mäusen dreimal ein Sarkom, und zwar 23 bzw. 32 und 49 Wochen nach der Injektion. HACKMANN bringt die Entwicklung dieser Sarkome mit dem subcutan verabreichten  $\beta$ -N in Zusammenhang und schreibt diesem eine unmittelbar cancerogene, örtliche Wirkung zu.

Auf Grund der Beobachtungen aus der Humanpathologie und dem Ergebnis vieler Tierexperimente war Veranlassung gegeben, einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit von  $\beta$ -N und der Entwicklung von Schleimhautveränderungen in der Harnblase mit Ausbildung gutartiger sowie bösartiger Tumoren anzunehmen. Bei allen erwähnten Tierversuchen an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Goldhamstern und Mäusen war das besondere oder ausschließliche Augenmerk auf die cancerogene Wirkung des  $\beta$ -N gerichtet, dagegen wurde nur selten auf die allgemein toxische Wirkung des  $\beta$ -N hingewiesen. Neben den Angaben über tumoröse Veränderungen sind meist nur andeutungsweise feingewebliche Befunde an den übrigen Organen erwähnt. SCHÄR hat als einer von wenigen auf die allgemeine Giftwirkung des  $\beta$ -N aufmerksam gemacht, die bei seinen Versuchstieren zu Anämie und Leberverfettung führte. Nach Inhalation beobachtete SCHÄR auch am Aufnahmeorgan pathologische Veränderungen wie chronische Bron-

chitiden, Pneumonie und abakterielle Lungenabscesse, am Ausscheidungssystem chronische interstitielle Nephritis. HACKMANN hat bei 3 von 8 Goldhamstern hochgradige degenerative Veränderungen der Nieren, bei 4 Tieren Lebernekrosen gefunden; bei den Mäusen seiner Versuche sind Nebenfunde nicht angegeben. BOYLAND und BRUES, die durch Hautpinselung mit  $\beta$ -N bei Mäusen keine Hauttumoren erzeugen konnten, untersuchten die Wirkung der möglicherweise in ihren Naphthylaminpräparaten vorhandenen Verunreinigungsprodukte, nämlich von Dibenzcarbazolen und Dinaphthylamid. Dabei zeigten sich bei einem Monat überlebenden Tieren Gallengangshyperplasien und bei über 200 Tage alten Tieren hepatomähnliche Geschwülste.

In eigenen Versuchen zur Aufklärung der Wirksamkeit von  $\beta$ -N bei weißen Mäusen, insbesondere seiner örtlichen Wirkung, wurden bei der Mehrzahl der Tiere an den Organen bemerkenswerte pathologische Veränderungen festgestellt, die besonders die Capillaren und arteriellen Gefäße, das Gefäßbindegewebe und das reticuloendotheliale System (RES) betrafen und in ihrer Gesamtheit ein besonderes Krankheitsbild darstellen. Da gleichartige oder ähnliche Befunde bei weißen Mäusen bisher weder nach  $\beta$ -N-Applikation noch nach Verabreichung anderer Substanzen bekannt sind, möchte ich auf diese Beobachtungen hinweisen.

#### *Material und Methodik*

Der Versuch umfaßte 50 weiße Mäuse, 25 Weibchen und 25 Männchen, des eigenen Zuchtstammes „*Riems*“, dessen Verhalten aus mehrjähriger Beobachtung der Zuchttiere und aus zahlreichen anderen Versuchen bekannt ist. Die geringe Neigung dieses Stammes zur Entwicklung benigner bzw. maligner Hauttumoren epithelialer oder mesenchymaler Genese ist erwiesen. So wurde z. B. unter etwa 2000 genau kontrollierten, unbehandelten Tieren kein spontaner „Hauttumor“ beobachtet. Für den Versuch wurden Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g, in einem Alter von 3—4 Monaten ausgewählt. Die Tiere wurden, nach Geschlechtern gesondert, zu je vieren in Gläsern gehalten. Die Ernährung bestand aus einem üblichen qualitativ und quantitativ ausreichenden Mischfutter, wie es allen Mäusen des Zucht- und Versuchstierstalles gefüttert wird. Jedes Tier bekam eine einmalige subcutane Injektion von 2 mg  $\beta$ -N, und zwar des gereinigten Präparates der Firma Merck-Darmstadt, in 0,2 cm<sup>3</sup> Klauenöl gelöst (entsprechend einer 1%igen Lösung), unter die Rückenhaut. Die Mäuse wurden bis zum Ableben beobachtet und anschließend seziert. Beim Tod wiesen alle Tiere allgemeine Kachexie und Blässe der Organe auf. Da bei der Mehrzahl der Mäuse makroskopisch keine wesentlichen Befunde erhoben werden konnten, wurden 19 Tiere leider voreilig von nicht sachverständiger

Seite vernichtet. 31 Mäuse des Versuches wurden einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen.

Alle untersuchten Organe (Hals-, Brust- und Bauchorgane, Nieren, Harnblase, Lymphknoten, Thymus, Milz, gelegentlich auch Hypophyse, Nebennieren, Gehirn und Knochenmark) wurden zunächst mit Hämatoxylin-Eosin, Leber, Herz, Nieren und Nebennieren ebenfalls mit Scharlachrot gefärbt. Vielfach erwies es sich als notwendig, zur weiteren Klärung der Befunde zusätzlich Spezialfärbungen anzuwenden, und zwar die Azanfärbung, die Färbungen nach GOLDNER, VAN GIESON (-Elastica), McMANUS-HOTCHKISS, sowie die Einschlußfärbung nach FEYRTER und die Versilberung nach GÖMÖRI.

### *Lokalbefunde und Neoplasien verschiedener Organe*

Bei 5 Tieren war die Haut an der Injektionsstelle minimal verdickt. In diesen Fällen konnten mikroskopisch Epithelproliferationen mit Hyper- und Parakeratose, zweimal Adenome der Hautanhangsgebilde nachgewiesen werden. Bei 2 Mäusen waren ein einzelner bzw. 2 bis kirschengroße, teils cystisch, teils hämorrhagisch erweichte, gut isolierte Tumoren in der Region der Milchleiste an der Brustwand bzw. caudal entwickelt, die histologisch als Brustdrüsenadenome mit der für die Laboratoriumsmaus charakteristischen Feinstruktur diagnostiziert wurden. Bei keinem dieser 7 Tiere war eine carcinomatöse bzw. sarkomatöse Entartung der Neoplasien festzustellen. Bei weiteren 2 Mäusen wurden gut abgegrenzte, solide Adenome der Schilddrüse beobachtet, bei einem dieser Tiere und bei einem weiteren teils tubuläre, teils solide Lungenadenome. In der Harnblase wurde bei 2 Mäusen eine papilläre Hyperplasie der Schleimhaut gefunden, niemals gutartige oder bösartige Tumoren.

Während die regenerativen Veränderungen am Epithel und an den Hautdrüsen, begleitet von chronischer Entzündung, wahrscheinlich in unmittelbarem Zusammenhang mit der subcutanen Injektion von  $\beta$ -N stehen, scheint die Entwicklung der Brustdrüsenadenome unabhängig davon abzulaufen. Im vorliegenden Versuch war keine wesentliche Erhöhung der Tumorrare und kein verfrühtes Auftreten der bei dem Stamm „Riems“ etwa in 3—4% vorkommenden, hämorrhagischen Brustdrüsenadenome festzustellen. Hinsichtlich der Schilddrüsen- und Lungenadenome, die gelegentlich auch bei unbehandelten Zuchtmäusen sowie bei Mäusen aus Versuchen mit andersartigen Substanzen beobachtet worden sind, liegen keine gesicherten Vergleichswerte vor. Obgleich eine endgültige und sichere Beurteilung nicht möglich ist, zumal auch die kleine Zahl von 50 Versuchstieren eine solche nicht gestattet, darf doch die Vermutung ausgesprochen werden, daß Adenome der Schilddrüse und Lunge — im allgemeinen seltene Blastome bei dem Stamm „Riems“ — relativ gehäuft vorkamen. Im Hinblick auf die folgenden Ausführungen, aus denen hervorgeht, daß die morphologi-

schen Befunde wahrscheinlich mit Störungen im Eiweißstoffwechsel zusammenhängen, sei eine Annahme WUHRMANNs kurz erwähnt. Auf Grund klinischer Beobachtungen hat WUHRMANN darauf hingewiesen, daß zwischen länger dauernder Dysproteinämie und der Entwicklung von Blastomen wahrscheinlich Zusammenhänge bestehen.

Subcutane Sarkome, wie sie nach  $\beta$ -N-Injektion am Applikationsort von HACKMANN beschrieben worden sind, kamen in den eigenen Versuchen nie vor.

## 2

### *Reaktionen an Capillaren, arteriellen Gefäßen, am Bindegewebe und am RES*

Bei allen histologisch untersuchten Mäusen waren regelmäßig pathologische Umbildungen an Capillaren und arteriellen Gefäßen, besonders an Arteriolen und kleinen Arterien, am Mesenchym und am RES vorhanden. Die Ausbreitung auf verschiedene Organe und die Intensität der Prozesse bzw. der Grad der Erkrankung wiesen bei den einzelnen Tieren gewisse Schwankungen auf.

Die wesentlichen Kennzeichen der pathologischen Veränderungen sollen an Hand der Protokolle einzelner Versuchstiere (Maus 367, 320, 634, 1059, 1114, 477), durch Mikrophotographien erläutert, beschrieben werden.

*Maus 367* (Tod nach 148 Tagen): Injektionsstelle: Am Epithel keine pathologischen Veränderungen. Das subcutane Bindegewebe ist teils wabig aufgelockert, teils durch Verquellung der kollagenen Fasern verbreitert. Geringe entzündliche Infiltration mit Histio- und Lymphocyten. In den tieferen Schichten des subcutanen Binde- und Fettgewebes und in der angrenzenden Muskulatur weisen Capillaren und kleine Arterien breite, homogen verquollene Wände auf. In der Intima und Media ist fibrinoide Substanz abgelagert, die sich bei Azanfärbung blaßbläulich oder bläulich violett anfärbt. Die Elastica ist aufgesplittert oder zerstört. Die Endothelien sind geschwollen, manchmal auch vermehrt. In der Adventitia sind breite, perivaskuläre Zellmäntel, gelegentlich auch knötchenförmige Infiltrate entwickelt, die aus großen, meist plasmareichen adventitiellen Zellen mit hellem bläschenförmigen Kern, aus Plasmazellen und Lymphocyten bestehen. Bei manchen Gefäßen sind die morphologischen Veränderungen im perivaskulären Gewebe geringer, bei anderen weisen die Gefäßwände Kollagenose oder breitfaserige Sklerosierung auf, wobei die celluläre Infiltration zurücktritt. Meistens sind die Gefäßlichtungen eingengt. Gelegentlich finden sich thrombotische Abscheidungen an der Gefäßinnenhaut. Oft greift der Prozeß an mehreren Gefäßen in erheblicher Ausdehnung auf das umgebende Bindegewebe über (Abb. 1). Dabei finden sich in breiter Ablagerung homogene Massen und in diffuser Ausbreitung, seltener in knötchenförmiger Anhäufung Histio- und Lymphocyten. Auch faserig differenzierte Abschnitte kollagenen Bindegewebes und Neubildung von Silberfibrillen kommen vor. Die Histocyten sind meist groß, plasmareich, die Kerne pyknotisch oder bläschenförmig und locker. Vereinzelt kommen Riesenzellen vor, die zum Teil von den Endothelien, häufiger aber von den adventitiellen Mesenchymzellen ausgehen.

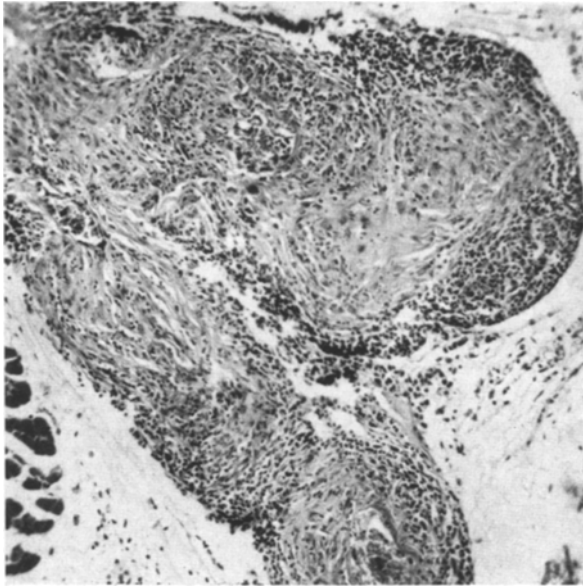


Abb. 1. Periarteriitis nodosa. Vergr. 100fach



Abb. 2. Panarteriitis. (Subcutanes Fettgewebe.) Vergr. 100fach

*Maus 1114 (Tod nach 359 Tagen)*

Bei diesem Tier ist der Gefäßprozeß ähnlich entwickelt. Auch hier sind im subcutanen Bindegewebe der Injektionsstelle Intima und Media der Gefäße durch Einlagerung einer homogenen, fibrinoiden Substanz breit verquollen. Die Endothelien sind vergrößert und weisen blasige Auftreibung oder Pyknose der Kerne auf; wandständige Thrombosierung. In den Außenschichten der Media und in der Adventitia sind Histocyten proliferiert und Lymphocyten locker infiltriert. Manchmal ist ein zartfasriges, wabig aufgelockertes oder ein derbes kollagenes Bindegewebe perivascular entwickelt (Abb. 2). Die Gefäßveränderungen sind in ähnlicher Form auch im Pankreas, in den Lymphknoten und im cervicalen Bindegewebe

vorhanden. Im Pankreas findet sich an einigen Arterien eine breite Kollagenose der Wand mit lockerer cellularer Infiltration. In den Lymphknoten sind die Wände der arteriellen Gefäße vorwiegend homogen, fibrinoid verquollen. Die venösen Gefäße sind dünnwandig, erweitert und gestaut.

*Maus 1059 (Tod nach 357 Tagen)*

Die gleichen Formen der Gefäßerkrankung sind bei diesem Tier auch in den Arterien am Hilus des Eierstockes, in den Speicheldrüsen und in der Magenwand (Abb. 3) nachzuweisen. Der Prozeß ist hier wiederum gekennzeichnet durch

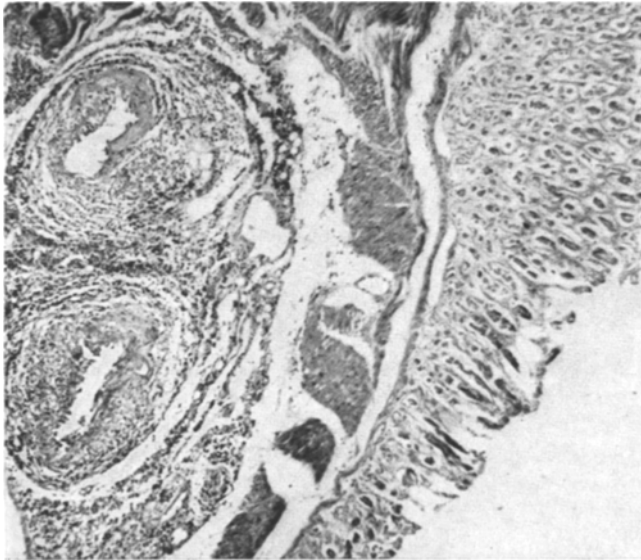


Abb. 3. Periarteriitis nodosa. (Magen.) Vergr. 60fach

fibrinoide Einlagerungen, Hyalinose von Intima und Media oder durch Sklerose der Gefäßwand. In den Gefäßscheiden sind auch in diesem Falle mehr oder weniger dichte, meist diffuse, seltener herdförmige, lympho-histiocytäre Infiltrate vorhanden.

Die Nieren sind bei der Mehrzahl der Tiere krankhaft verändert. Von einer Verquellung der Glomerulumcapillaren mit Schlingenverklebung, Transsudation in den Kapselraum, Verklebung mit der BOWMANschen Kapsel und Verödung des Kapselraumes bis zur völligen Hyalinose der Glomerula finden sich alle Übergänge. Während die Vasa afferentia, interstitielle Capillaren und Arteriolen häufig mitbetroffen sind, sind Veränderungen der Gefäßwand an großen Arterien selten. Bei weit fortgeschrittenen Fällen (wie bei Maus 634, Tod nach 329 Tagen) ist das Harnkanälchensystem gleichzeitig hochgradig geschädigt. Die Epithelien sind geschwollen, abgelöst, die Lichtungen oft durch homogene Zylinder ausgefüllt. Das Zwischengewebe ist für gewöhnlich verbreitert

und homogenisiert. Die homogene Substanz in den Glomerula sowie im Zwischengewebe gibt bei McManus-Färbung meist blauviolette bis rotviolette Metachromasie. Spezielle Amyloidfärbungen fallen negativ aus. Die histologischen Bilder erinnern sehr an Befunde wie bei paraproteinämischer Nephrose (Abb. 4).

Im interstitiellen Bindegewebe der Organe ist in vielen Fällen eine Verquellung und Verbreiterung durch homogene Niederschläge zu be-

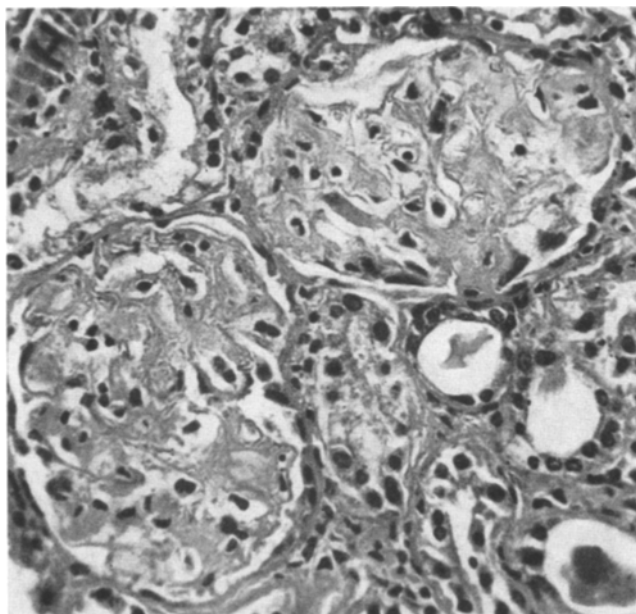


Abb. 4. Paraproteinämische Nephrose. Vergr. 400fach

obachten. Als Beispiel sei auf die Abb. 5 hingewiesen, die derartige Umwandlungen des Mesenchyms in der Wand der Trachea zeigt. Diese homogenen Substanzen färben sich mit Methylviolett und Kongorot nicht an, sind bei Azanfärbung blaßbläulich oder blaßviolett und geben bei Färbung nach McMANUS und FEYRTER positive Metachromasie. Gelegentlich findet sich auch eine Hyperplasie kollagenen Bindegewebes.

Bei mehreren Tieren sind (wie bei Maus 634) amyloidähnliche Einlagerungen in großem Ausmaß in Milz und Leber beobachtet worden. Diese geben keine positive Jodreaktion und färben sich mit Kongorot oder Methylviolett nicht an. Bei Färbung nach McMANUS nehmen sie einen kräftig violetten Farbton an, bei Einschlußfärbung nach FEYRTER erscheinen sie rot (Abb. 6 und 7). Es handelt sich offensichtlich um Paramyloid. Bei denjenigen Tieren, deren Leber und Milz Paramyloidose



aufweisen, finden sich meistens auch pathologische Veränderungen an Nieren und Gefäßsystem, wie sie oben beschrieben worden sind. Die paramyloide Substanz liegt in der Leber im Dissekteschen Raum und führt zu starker Verschmälerung der Leberzellbalken bzw. zu völliger

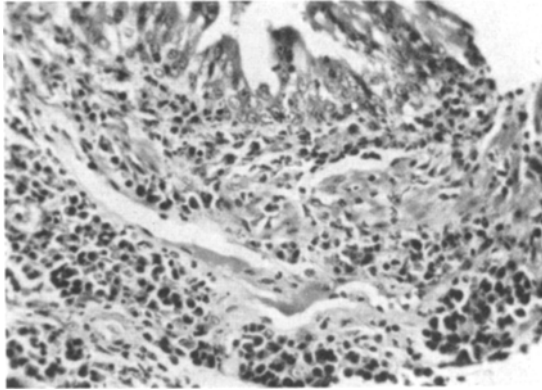


Abb. 5. Homogenisierung und Hyalinose des Zwischengewebes. Plasmazellhyperplasie. (Wand der Trachea.) Vergr. 200fach

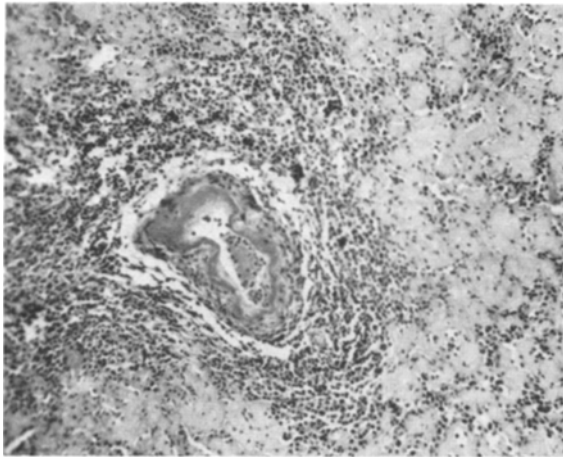


Abb. 6. Paramyloidose. Involution der Lymphfollikel. Panarteritis. Hyalinose der Gefäßwand (Milz.) Vergr. 100fach

Atrophie und Nekrose der Leberzellen. In der Milz erfüllt sie die gesamte rote Pulpa. Im Anfangsstadium können die Ablagerungen oft in der Randzone der Lymphfollikel nachgewiesen werden. Die Sinusoide sind meist eingengt.

Das lymphatische Gewebe in Lymphknoten, Thymus und Milz ist weitgehend reduziert, während das reticuloendotheliale Gewebe Hyperplasie aufweist. Dabei sind die Retothelien sehr plasmareich und ähneln

Speicherzellen (Abb. 8). Oft treten in der Milz vermehrt Riesenzellen mit massigem Plasma und hellen segmentierten oder mit mehreren

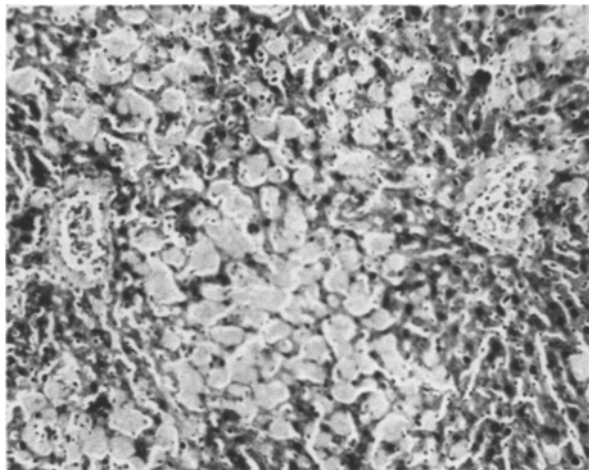


Abb. 7. Paramyloidose. Dissoziation und Atrophie der Leberzellbalken. Hyalinose der Zentralvenen. (Leber.) Vergr. 100fach

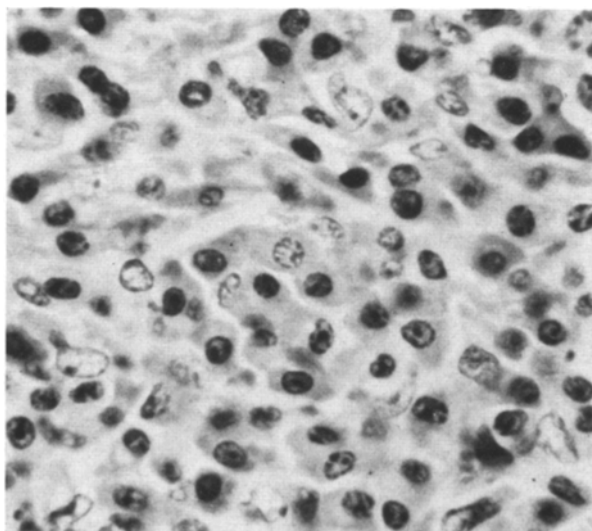


Abb. 8. Hyperplasie von Retothelien und Plasmazellen. (Milz.) Vergr. 900fach

Kernen auf. Gelegentlich finden sich auch homogene Plasmaschollen, die in der Form Riesenzellen ähnlich sind, aber keinen Kern oder lediglich einzelne Kernreste aufweisen. Sie zeigen meist abartige Farb-reaktion. Vielfach sind auch größere, konfluerte, homogene Schollen

von Paraprotein vorhanden. Neben der erheblichen Hyperplasie des reticuloendothelialen Gewebes, die auch im Gefäßbindegewebe der Lunge, in der Wand der Trachea, im Pankreas, in Nieren und Leber fest-

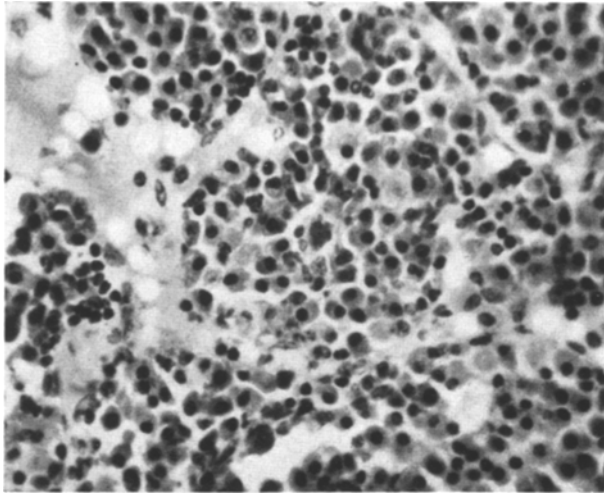


Abb. 9. Plasmazellhyperplasie. Homogene Substanz in den Sinus. (Lymphknoten.)  
Vergr. 400fach

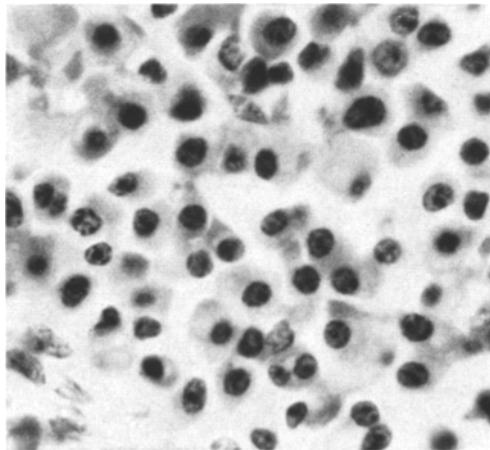


Abb. 10. Ausschnitt aus Abb. 9. Vergr. 900fach

zustellen ist, kommen häufig proliferative Herde von Plasmazellen und Mononucleären in diesen Organen, besonders reichlich aber in Milz und Lymphknoten vor. Das Feingefüge der Lymphknoten ist völlig umgewandelt in plasmacelluläres Gewebe (Abb. 9). Die histologischen Bilder erinnern an Plasmocytom (Abb. 10). Die meist stark erweiterten

Sinusoide sind häufig mit einer homogenen Masse, ähnlich wie in Milz und Leber, angefüllt. Vielfach färben sich diese homogenen Abscheidungen bei Scharlachrotfärbung ganz oder teilweise an.

Bei den Versuchstieren sind fast ohne Ausnahme Myokardose und eine mehr oder weniger weit fortgeschrittene interstitielle lymphohistiocytäre Myokarditis zu beobachten. An den capillären Aufzweigungen der Coronararterien finden sich häufig Endothelschwellung und Endotheliolyse.

In den Lungen weisen die Gefäße keine Wandveränderungen auf. Am Gehirn und der Hypophyse sind keine bemerkenswerten Befunde erhoben worden.

Die Nebenniere zeigt bei der Mehrzahl der Versuchstiere regelrechte Beschaffenheit von Rinde und Mark. Für gewöhnlich sind Capillaren und Venen in der Zona reticularis und im Mark stark dilatiert. Manchmal sind in der Kapsel und in der Zona glomerulosa kleine lymphocytäre Infiltrate vorhanden. Bei 2 Tieren haben sich große Komplexe wabiger, plasmareicher, vacuolisierter Zellen entwickelt, deren Plasma sich bei Fettfärbung blaßbräunlich anfärbt. Sie liegen in der Zona reticularis und wölben sich breit gegen das Mark vor. Wahrscheinlich handelt es sich um adenomartige Hyperplasien der Rinde.

In einigen Fällen, besonders bei Tieren mit längerer Überlebenszeit, ist eine heterotope Leukopoese mit überwiegend unreifen Zellformen in Milz, Leber und Lymphknoten zu beobachten. Bei 2 Tieren (Maus 160 und 132) sind myeloische Metaplasien auch im Gefäßbindegewebe anderer Organe nachgewiesen worden, so daß der Verdacht naheliegt, daß es sich in diesen Fällen bereits um myeloische Leukämien handelt. Bei einzelnen Mäusen besteht daneben auch eine heterotope Erythropoese.

Wenn man die beschriebenen Befunde in ihrer Gesamtheit überschaut, erscheint es zweckmäßig, nochmals auf die charakteristischen Merkmale der pathologischen Veränderungen zusammenfassend hinzuweisen.

An den Gefäßen spielen sich generell krankhafte Vorgänge ab, die besonders Capillaren, Arteriolen und kleine Arterien ergreifen und sich in allen Organen manifestieren können. Dabei bestehen unter den einzelnen Tieren und hinsichtlich der Organdisposition gewisse Schwankungen in der Empfindlichkeit und dem Grad der Erkrankung. An den Capillaren kommen Plasmastase, Wandverquellung und Endothelproliferation vor. Die Arteriopathie besteht in einer Auflockerung und Desorganisation der Gefäßwand mit degenerativen und proliferativen Erscheinungen wie: partieller Zerstörung der Intima, subendothelialen Niederschlägen einer homogenen, teils scholligen Substanz, fibrinoider Verquellung von Intima und Media, Kollagenose, seltener Sklerose, Proliferation endothelialer, besonders aber adventitieller Zellen mit Riesenzellbildung, intimaler Gerinnselbildung sowie exsudativ-proliferativen

Vorgängen am umgebenden Gefäßbindegewebe. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich um einen rezidivierenden Prozeß handelt, der als Arteriitis granulomatosa oder als Panarteriitis bzw. als Periarteriitis bezeichnet werden kann. Eine Lipoidose der Gefäßwand ist nicht beobachtet worden.

Am Mesenchym der Organe haben degenerative und exsudative Umbildungen stattgefunden mit Erscheinungsformen, wie sie am Bindegewebe prinzipiell möglich sind. Sie treten als Paraproteinose bzw. als Paramyloidose, als Hyalinose und Kollagenose auf. Zu einer Sklerosierung des Bindegewebes ist es nicht gekommen. Von diesen Veränderungen können viele oder alle Organe betroffen sein. Aber auch hier zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Tiere und Organe im Hinblick auf Ausdehnung und Grad des Krankheitsprozesses.

An den lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Thymus) findet ein Umbau des Feingefüges statt. An Stelle des weitgehend reduzierten lymphatischen Gewebsanteiles breitet sich hyperplastisches retotheliales und plasmacelluläres Gewebe aus. Vielfach kommt es zu einer gleichmäßigen Plasmazellhyperplasie und -metaplasie, so daß sich ähnliche Bilder wie bei Plasmocytom ergeben. Hierzu ist zwar einschränkend zu bemerken, daß es weder in Lymphknoten, noch in anderen Organen zu einer generellen atypischen Plasmocytose kommt. Bei der Hyperplasie des Retothels und der Plasmazellen entwickeln sich große „Speicherzellen“-ähnliche Zellformen, über deren Funktion jedoch aus dem morphologischen Zustandsbild keine sicheren Angaben gemacht werden können. Auf Grund der histologischen Befunde in Milz und Lymphknoten liegt die Vermutung nahe, daß die Funktion dieser Zellen eher in einer vermehrten Produktion plasmatischer Eiweißsubstanzen als in einer Speicherung besteht. In Milz und Lymphknoten findet man nämlich teils noch Kernreste enthaltende Riesenzellen, teils kernfreie Plasmaschollen, die zu größeren Komplexen verschmelzen und zum Bild der Paramyloidose überleiten. Die Beobachtungen stehen in Analogie zu denen SMETANAS und legen eine gleichartige Deutung nahe. Inwieweit es sich bei den vermehrt gebildeten Eiweißsubstanzen um „Dysproteine“ bzw. schon um „Paraproteine“ (APITZ, WUHRMANN, RANDERATH, LETTERER) handelt, bleibt fraglich. Bei den weiteren Ausführungen soll der Terminologie von RANDERATH gefolgt werden.

Besonders zu erwähnen sind die Fälle, wo in Milz, Leber und Lymphknoten Ablagerungen von Paramyloid bzw. Paraprotein in großer Menge vorhanden sind. Wie aus dem tinktoriellen Verhalten dieser Substanz zu schließen ist, handelt es sich nicht um echtes Amyloid.

Die morphologischen Befunde an den Nieren, die unter der Diagnose „Paraproteinämische Nephrose“ zusammengefaßt werden können, zeigen sich bei Tieren, die gleichzeitig Paramyloidose von Leber und Milz

aufweisen, werden aber auch bei Mäusen beobachtet, bei denen Milz und Leber kein Paramyloid enthalten und das Gefäßsystem der Organe im Sinne einer Periarteriitis nodosa nur wenig verändert ist. In solchen Fällen sind die Glomerula hochgradig geschädigt und weisen paramyloide Abscheidungen in den Schlingen oder vollkommene Hyalinose auf. Das tubuläre System ist degenerativ verändert, in den Lichtungen finden sich homogene Zylinder. Das interstitielle Bindegewebe ist verbreitert, homogenisiert und enthält Niederschläge von Paraprotein. Bei vielen Tieren beobachtet man an Glomerula, Harnkanälchensystem und Interstitium gleichartige pathologische Veränderungen geringeren Grades, die als Vorstufen der Erkrankung gedeutet, aber noch nicht als paraproteinämische Nephrose bezeichnet werden dürfen.

Beinahe ohne Ausnahme sind bei den Mäusen dieses Versuches Myokardose und lympho-histiocytäre Myokarditis beobachtet worden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß nicht selten bei dysproteinämischen Zuständen Myokardose auftritt (SCHNEIDER, LOTTENBACH und WUHRMANN).

Vielfach ließ sich in den Organen, besonders in Milz, Lymphknoten und Leber Lipämie nachweisen.

Über die Funktion der Nebennierenrinde kann auf Grund des feingeweblichen Befundes keine sichere Aussage gemacht werden, und es bleibt ungeklärt, ob die adenomartigen Hyperplasien in der Rinde mit Sekretionsstörungen in Zusammenhang stehen.

Abschließend seien noch die aktivierte heterotope Leuko- und Erythropoese erwähnt. Diese werden als Begleiterscheinung gedeutet und sind nicht charakteristisch für das Krankheitsbild, da sie bei Mäusen unter der Einwirkung verschiedener toxischer Noxen relativ häufig vorkommen.

Bevor eine weitere Besprechung des Krankheitsprozesses erfolgt, sei nochmals darauf hingewiesen, daß die beschriebenen pathologischen Veränderungen bisher ausschließlich bei Mäusen aufgetreten sind, denen subcutan  $\beta$ -N (Merck) injiziert worden ist. Bei zahlreichen unbehandelten Mäusen verschiedenen Alters des Zuchtstammes „Riems“, z. B. bei Tieren, die interkurrent an bakteriellen Infektionen oder mit Spontantumoren erkrankten und verstarben, bei Kontrolltieren, die lediglich Klauenöl subcutan erhalten hatten, ferner bei Hunderten von Mäusen anderer Versuche beispielsweise mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen ist dieses Krankheitsbild bisher niemals beobachtet worden. Demnach handelt es sich weder um eine Spontanerkrankung noch um eine konstitutionell bedingte oder durch endogene oder exogene Noxen ausgelöste Krankheit, wie sie für alle unter den gleichen Bedingungen lebenden Mäuse des Zucht- und Versuchstierstalles wirksam sind. Es drängt sich vielmehr die Vermutung auf, daß dem  $\beta$ -N für

die Pathogenese der Krankheitserscheinungen eine wesentliche, wahrscheinlich spezifische Bedeutung zukommt.

Bei dem Versuch, die pathologischen Veränderungen zu bewerten, in einen Zusammenhang zu bringen und einem einheitlichen Krankheitsgeschehen einzuordnen, ergaben sich aus dem Vergleich mit ähnlichen morphologischen Befunden bei anderen Krankheitsbildern aus der Human- und Tierpathologie folgende Hinweise:

Die wesentlichen Merkmale der beobachteten Gefäßerkrankung stehen in Übereinstimmung mit Befunden, wie sie bei allergischen Prozessen beschrieben worden sind (RÖSSLE, GERLACH, DIETRICH, SIEGMUND, KLINGE, APITZ, PAGEL, BERGSTRAND, HARKAVY, MASUGI und Mitarbeiter, CHURG und STRAUSS, TEILUM u. a.). Bei experimentellen Sensibilisierungsversuchen mit verschiedenartigen Stoffen entwickelten sich derartige Gefäßveränderungen (APITZ, RICH, GERLACH, SATO, HAWN, HAWN und JANEWAY, FLEISHER und JONES, FOX und JONES, RINTELEN u. a.). Daß beim Zustandekommen der Gefäßerkrankung auch konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen, ergab sich aus verschiedenen Beobachtungen. So erkrankten beispielsweise in einer Versuchsreihe nicht alle Tiere gleichmäßig (METZ, DEAN und WEBB). Aber nicht nur durch wiederholte Allergendosen, sondern auch durch eine einzige Injektion heterologen Serums gelang es, beim nichtsensibilisierten Kaninchen Periarteriitis nodosa zu erzeugen (RICH, HEKTOEN und COLE, CANNON und MARSHALL). Die meisten Untersucher sind der Meinung, daß die experimentell erzeugten Gefäßschäden bei Allergie bzw. Anaphylaxie in jeder Weise den als Periarteriitis nodosa bezeichneten beim Menschen gleichen (GRUBER, BERGSTRAND, HARKAVY u. a.). Auch bei Serumpferden wurden derartige Reaktionen am Gefäßsystem beobachtet (DOERKEN, ARNDT). Häufig kommen sie bei bakterieller oder durch andersartige Noxen ausgelöster Hyperergie vor (STOEGER, VOLLAND u. a.). Weiterhin sei ihr Auftreten beispielsweise bei Serumkrankheit, Lupus erythematosus und BOECKSchem Sarkoid erwähnt (RICH, BAEHR und Mitarbeiter, TEILUM, EHRRICH). Ein kombiniertes Vorkommen von Periarteriitis nodosa und Amyloidose wurde von DOERKEN und ARNDT bei Serumpferden beobachtet.

TEILUM beschrieb eine Koincidenz von Paramyloidose, Hyalinose, Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems, Periarteriitis nodosa und Vermehrung von Plasmazellen sowie Hyperglobulinosie bei Fällen von Lupus erythematosus und BOECKSchem Sarkoid. Er vermutete, daß diesen Erscheinungen eine Hyperglobulinosie des reticuloendothelialen Systems zugrunde liegt, die allergischer Natur ist und nach seiner Anschauung durch wiederholte Reizung von Immunitätsmechanismen hervorgerufen wird. Die dabei auftretende Plasmazellvermehrung bezeichnete er als „allergische Plasmocytosis“.

Daß den Plasmazellen bei der Sensibilisierung des Organismus eine besondere Bedeutung zukommt, wurde bereits von HUEBSCHMANN

angenommen. Zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen haben bewiesen, daß enge Beziehungen zwischen Plasmazellvermehrung und Hyperglobulinämie bestehen (BING und Mitarbeiter, BJØRNEBOE und GORMSEN, MOESCHLIN und Mitarbeiter, TEILUM, SABIN u. a.). Für die Annahme, daß die Plasmazellen nicht nur eine Rolle im normalen Eiweißstoffwechsel spielen, sondern auch bei der Bildung pathologischer Seroglobuline und bei der Bildung von Antikörpern beteiligt sind, liegen zahlreiche Beweise vor (BING und Mitarbeiter, BJØRNEBOE und Mitarbeiter, EHRLICH, HARRIS und MERTENS). Bei aktiver Immunisierung von Tieren (BERGER und BLEYER) sowie bei experimentell erzeugter Serumkrankheit und bei der Serumkrankheit des Menschen wurde auf das gleichzeitige Vorkommen von Plasmazellhyperplasie und Hyperglobulinämie u. a. von RICH sowie von CLARK und KAPLAN aufmerksam gemacht.

Als pathologische Erscheinung, die mit einer Dysfunktion im Eiweißstoffwechsel in Zusammenhang steht, bzw. der eine Bildung abartiger Eiweißkörper vorausgeht, wird die Paraproteinose der Organe gedeutet (RANDERATH, WUHRMANN, LETTERER, OTT und SCHNEIDER), die sich beispielsweise als Paramyloidose von Leber und Milz, als paraproteinämische Nephrose und als Mesenchymdegeneration manifestieren kann. Die krankmachende Noxe, in deren Gefolge es zu einer Störung des Eiweißstoffwechsels kommt, stellt häufig ein allergisch-hyperergisches Geschehen dar.

Eine Reihe von Krankheiten wie beispielsweise die Serumkrankheit, die Periarteriitis nodosa, der Rheumatismus, das BOECKSCHE Sarkoid, Lupus erythematosus u. a., die durch morphologisch ähnliche Veränderungen an den Gefäßen, am reticulo-endothelialen System und am Mesenchym gekennzeichnet sind, und bei denen eine Dysfunktion im Eiweißstoffwechsel mit Verschiebung der Serumweißzusammensetzung nachzuweisen ist, werden von KLEMPERER, POLLAK und BAEHR, EHRLICH und anderen nordamerikanischen Autoren als sog. „collagen diseases“ zusammengefaßt. Ohne die Ätiologie im einzelnen zu klären, wird von ihnen darauf hingewiesen, daß diesen Krankheitsformen ähnliche pathogenetische Vorgänge zugrunde liegen müssen.

An dieser Stelle sei auch auf die von SELYE beim sog. „allgemeinen Adaptationssyndrom“ beobachteten Erscheinungen hingewiesen. Bei Entgleisung der Hormonsekretion der Nebennierenrinde unter der Einwirkung krankmachender Reize sowie durch Verabreichung prophlogistischer Corticoide gelang es im Experiment, beispielsweise Plasmazellvermehrung, Periarteriitis nodosa und Glomerulumhyalinose hervorzurufen (SELYE, SCHELIN und Mitarbeiter) und einen Einfluß auf die lymphatischen Organe auszuüben. Zu den Krankheiten, die infolge mangelnder Adaptation entstehen, werden von SELYE, ERIKSSON-LIHR, SALÉN u. a. auch die allergisch-hyperergischen Zustände gerechnet.

Aus der vergleichenden Betrachtung kommt man zu dem Ergebnis, daß die bei Mäusen nach  $\beta$ -N-Injektion beobachteten pathologischen Veränderungen als Ausdruck einer Allergie bzw. als Adaptationskrankheit gedeutet werden müssen, in deren Verlauf es zu Hypersensibilitäts-



erscheinungen an den Gefäßen und zu einer Störung des Eiweißstoffwechsels kommt, die sich morphologisch in pathologischen Befunden am reticuloendothelialen System, in Plasmazellhyperplasie und Paraproteinose der Organe äußert. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die pathologischen Veränderungen infolge einer unmittelbaren toxischen Wirkung des  $\beta$ -N entstanden sind.

Anschließend ist nun zu erörtern, welche Substanz unter den vorliegenden Versuchsbedingungen als Allergen in Frage kommt. Als Ursachen für das Zustandekommen einer Allergie können in diesem Fall bakterielle Infektionen, Parasiten, heterologe Eiweiße oder irgendwelche Drogen ausgeschlossen werden. Es erhebt sich die Frage, ob mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß es bei der entzündlichen Gewebsreaktion am Injektionsort zur Bildung von Eiweißzerfallsgiften kommt, die als Permeabilitätsgift wirken (EPPINGER) und als heterologer Reiz zur Auslösung von Adaptationsmechanismen führen können. Daß es infolge subcutaner Injektion zu einer Zerstörung körpereigenen Gewebes und zu einem autolytischen Abbau von Wirtszellen kommt, ist unvermeidbar. Aus dem Vergleich mit zahlreichen anderen Versuchen, in denen Fremdstoffen ebenfalls subcutan injiziert wurden und lokal Entzündung und Autolyse zur Folge hatten, hat sich aber ergeben, daß pathologische Veränderungen derart, wie sie beschrieben worden sind, niemals entstanden. Daher ist unwahrscheinlich, daß durch Autolyse körpereigenen Gewebes entstandene Eiweißverbindungen einen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung der beschriebenen Krankheitserscheinungen hatten oder die allergische Noxe darstellen.

Es ist weiterhin zu klären, ob es sich beim  $\beta$ -N selbst um eine Substanz mit allergener Wirkung handelt. Aus diesem Grunde wurden Sensibilisierungsversuche vorgenommen. Durch wiederholte Gaben von  $\beta$ -N gelang es nicht, Mäuse zu sensibilisieren bzw. durch die Erfolgsdosis anaphylaktische Erscheinungen auszulösen. Aus dem negativen Ausfall dieses Versuches hat sich ergeben, daß das  $\beta$ -N allein nicht als Allergen wirken kann. Es ist vielmehr an die Möglichkeit zu denken, daß sich von dem subcutanen Reservoir aus allmählich eine Sensibilisierung entwickelt, indem eine Umwandlung des  $\beta$ -N erfolgt und ein komplexes Allergen entsteht. Man weiß, daß eine Vielzahl von Allergenen komplexe Verbindungen sind (LANDSTEINER, ZINSSER, HEIDELBERGER und AVERY, BURKY). So konnte z. B. gezeigt werden, daß komplexe Antigene durch Vereinigung von Sulfonamiden mit gewissen Proteinkomponenten entstehen (DAVIS, SCHÖNHOLZER). Diese können hyperergische Reaktionen auslösen (RICH, MERKEL und CRAWFORD, HORNBOSTEL, SCHEUER-KARPIN), was auch im Tierexperiment nachgewiesen werden konnte (WEDUM). Wie z. B. bei dem komplexen Antigen „Sulfonamid-Protein“ das Sulfonamid das Hapten darstellt, ist im vorliegenden

Fall anzunehmen, daß das  $\beta$ -N als Hapten wirkt. Die feinere Spezifität in der Wirkung eines komplexen Antigens wird aber vom Hapten bestimmt, wie LANDSTEINER u. a. nachweisen konnten.

Ich möchte also annehmen, daß es sich bei den beobachteten Veränderungen um ein allergisch-hyperergisches Zustandsbild mit seinen Folgeerscheinungen handelt, wobei dem  $\beta$ -N als auslösendem Agens eine spezifische Bedeutung in Form eines komplexen Antigens zukommen würde.

### Zusammenfassung

Nach subcutaner Injektion von  $\beta$ -Naphthylamin wurde bei weißen Mäusen ein Krankheitsbild beobachtet, das durch gleichzeitiges Auftreten von Periarteriitis nodosa, Aktivierung des reticuloendothelialen Systems, Plasmazellhyperplasie, Paramyloidose, paraproteinämische Nephrose und Mesenchymdegeneration charakterisiert war.

Die morphologischen Befunde werden als allergisch-hyperergisches Zustandsbild gedeutet.

Bei Erörterung der Ätiologie wird in Erwägung gezogen, ob dem  $\beta$ -Naphthylamin in Form eines komplexen Antigens die Rolle eines Allergens zukommt.

### Literatur

*Zu Teil 1. Zusammenfassende Darstellung bei:* HARTWELL, J. L. (siehe 3. Zeile): BONSER, G. M., D. B. CLAYSON and J. U. JULL: *Lancet* **1951**/II, 286. — HACKMANN, CHR.: *Z. Krebsforsch.* **58**, 56 (1951/52). — HARTWELL, J. L.: Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity. *Nat. Cancer Inst.*, 2. Aufl., S. 101. 1951. — REHN, L.: *Arch. klin. Chir.* **50**, 588 (1895). — *Verh. dtsh. Ges. Chir.* **1905**, 220.

*Zu Teil 2.* APITZ, K.: Über anaphylaktische Organveränderungen bei Kaninchen. *Virchows Arch.* **289**, 46 (1933). — ARNDT, H. J.: Retikuloendothel und Amyloid. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **1931**, 243. — BÄHR, G., P. KLEMPERER and A. SCHIFRIN: A diffuse disease of the peripheral circulation . . . *Trans. Assoc. Amer. Physicians* **50**, 139 (1935). — BERGER, W., u. L. BLEYER: Beiträge zur Chemie pathologischer Organe und zu den Beziehungen zwischen Organen und Körpersäften. *Z. exper. Med.* **45**, 385 (1925). — BERGSTRAND, H.: Vascular lesions in allergic diseases. *Acta path. scand. (Copenh.) Suppl.* **91**, 11 (1950). — The pathology of hypersensitivity reactions in man. *Brit. Med. J.* **1950** **I**, 89. — BING, J.: Further investigations on hyperglobulinemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **103**, 547 (1940). — BING, J., u. A. PLUM: Serum proteins in leucopenia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **92**, 413 (1937). — BJØRNEBOE, M., u. H. GORMSEN: Experimental studies on the role of plasma cells as antibody producers. *Acta path. scand. (Copenh.)* **20**, 649 (1943). — BJØRNEBOE, M., H. GORMSEN and F. LUNDQUIST: Further experimental studies on the role of plasma cells as antibody producers. *J. of Immun.* **55**, 121 (1947). — CHURG, J., u. L. STRAUSS: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Amer. J. Path.* **27**, 277 (1951). — CLARK, E., and B. J. KAPLAN: Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man. *Arch. of Path.* **24**, 458 (1937). — DAVIS, B.: Binding of sulfonamides by plasma proteins. *Science (Lancaster, Pa.)* **95**, 78 (1942). — DOERKEN, E.: Histologische Untersuchungen bei Serumperden mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidablagerungen. *Virchows Arch.* **286**, 487 (1932). — EHRICH,

E.: Nature of collagen diseases. Amer. Heart. J. **43**, 121 (1952). — ERIKSSON-LIHR, Z.: La fonction de la glande corticosurrénale dans les états allergiques. Acta allergol. (Københ.) **4**, 158 (1951). — FLEISHER, M. S., and L. JONES: Serum sickness in rabbits. J. of exper. Med. **54**, 597 (1931). — FOX, R. A., and L. R. JONES: Vascular pathology in rabbits following administration of foreign proteins. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **55**, 294 (1944). — GRUBER, G. B.: Periarteriitis nodosa. Klin. Wschr. **1925 II**, 1972. — HARKAVY, J.: Vascular allergy. Arch. Int. Med. **67**, 700 (1941). — HAWN, C. V., and C. A. JANEWAY: Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity. J. of Exper., Med. **85**, 571 (1947). — HUEBSCHMANN, P.: Das Verhalten der Plasmazellen in der Milz bei infektiösen Prozessen. Verh. dtsh. Ges. Path. **1913**, 110. — LANDSTEINER, K., and J. JACOBS: J. of Exper. Med. **61** (1935); **64** (1936). Ref. bei SALÉN, E. B., M. MASUGI u. T. ISIBASI: Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektionen vom Standpunkt der experimentellen Forschung. Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — MERKEL, W. C., and C. R. CRAWFORD: Pathologic lesions produced by sulfathiazol. J. Amer. Med. Assoc. **119**, 770 (1942). — METZ, W.: Die geweblichen Reaktionserscheinungen an der Gefäßwand bei hyperergischen Zuständen. Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1932). — OTT, H., u. G. SCHNEIDER: Plasmaeiweißveränderungen bei experimenteller Amyloidose. Ärztl. Forsch. **1950**, 345. — PAGEL, W.: Pathologie und Histologie allergischer Erscheinungen. In Fortschritte der Allergielehre, herausgeg. von P. KALLÓS. Basel u. New York: S. Karger 1939. — RANDEKATH, E.: Über die Morphologie der Paraproteinosen. Verh. dtsh. Ges. Path. **1948**, 27. — RICH, H. R.: The rôle of hypersensitivity in periarthritis nodosa. Bull. Johns Hopkins Hosp. **71**, 123, 375 (1942). — The experimental demonstration that periarthritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp. **72**, 65 (1942). — RINTELEN, W.: Über die experimentelle allergisch-hyperergische Arteriitis. Virchows Arch. **299**, 629 (1937). — RÖSSLER, R.: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932**, 609, 648. — SALÉN, E. B.: Allergy and infection. Acta allergol. (Københ.) **3**, 84 (1950). — SCHELN, U., R. HESSELSJO, F. PAULSEN u. J. MELLGREN: Plasma cell production by pituitary somatotrophic hormone in the adaptation syndrome. Acta path. scand. (Copenh.) **35**, 503 (1954). — SCHNEIDER, G., K. LOTTENBACH u. F. WUHRMANN: Dysproteinämie und Myokardose. Z. exper. Med. **118**, 377 (1952). — SCHÖNHOLZER, G.: Die Bindung von Prontosil an die Bluteiweißkörper. Klin. Wschr. **1940**, 790. — SELYE, H.: Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinol. Publ. Montreal 1949, 2. Aufl. — SMETANA, H.: Experimental study of amyloid formation. Bull. Johns Hopkins Hosp. **37**, 383 (1925). — STOEGER, E.: Betrachtungen über die sog. genuine Amyloidose. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 642 (1934). — TEILUM, G.: Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis (paramyloidosis) in the reticular-endothelial system in BOECK's sarcoid and other conditions. A morphologic immunity reaction. Amer. J. Path. **24** (I), 389 (1948). — Hyperglobulinemia, periarthral fibrosis of the spleen and the wire loop lesions in the disseminated lupus erythematosus in relations to allergic pathogenesis. Amer. J. Path. **24** (I), 409 (1948). — VAUBEL, E.: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes. Beitr. path. Anat. **89**, 375 (1932). — VOLLAND, W.: Periarteriitis nodosa mit atypischer Amyloidose nach luischer Infektion. Beitr. path. Anat. **96**, 81 (1935). — WEDUM, A. G.: Immunological specificity of sulfonamide azoproteins. J. Inf. Dis. **70**, 173 (1942). — WUHRMANN, F.: Über Dysproteinämie und Paraproteinämie, wie der Kliniker sie heute sieht. Verh. dtsh. Ges. Path. **32**. Tagg, p. 5, 1948.

*Weiteres Schrifttum zu erfragen beim Verfasser.*

Dr. med. ILSE KÜHL, Jena,  
Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie