

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. A. LINDNER)

Zur Histologie des experimentell erzeugten Rattenpfotenödems

Von

K. FORMANEK, H. J. A. HÖLLER und W. KOVAC

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. November 1962)

Zur Prüfung antiphlogistisch wirksamer Substanzen wird häufig das experimentell erzeugte Ödem der Rattenpfote herangezogen. Als entzündungserregendes Agens wurde erstmals von SELYE (1949) Formaldehydlösung verwendet; in den folgenden Jahren wurden auch Dextran, Hyaluronidase, 5-Hydroxytryptamin, artfremdes Eiweiß und Histamin zur Ödemauslösung herangezogen.

In der uns bekannten Literatur scheint eine vergleichende Darstellung der Morphologie der verschiedenen experimentell erzeugten Rattenpfotenödeme nicht auf. NEUMANN und SIEBENMANN bringen eine Beschreibung der „Formaldehydarthritis“ und KRAMER weist auf histologische Befunde beim Dextranödem hin. Die vorliegende Arbeit hatte deshalb das Ziel, neben den makroskopisch erkennbaren Unterschieden nach Applikation entzündungserregender Substanzen auch die mikroskopisch im Gewebe der Pfoten erfaßbaren Veränderungen zu untersuchen.

Methodik

Versuchstiere waren männliche Albinoratten im Gewicht von 180—220 g. Das Futter bestand aus Rattenkeks. Wasser wurde den Tieren ad libitum gegeben.

Die einzelnen ödemauslösenden Stoffe injizierten wir in die tieferen Gewebsschichten der Hinterpfoten, wobei wir eine Injektionsnadel Nr. 20 mit kurzer Spitzne zwischen zweiter und dritter Zehe einstachen und sie dann etwa 5 mm weit vorschoben. Die Konzentrationen der ödemauslösenden Substanzen waren die in der Literatur üblichen; es wurde streng auf Sterilität geachtet, d. h. die verwendeten Lösungen, die Injektionsspritzen und Nadeln wurden vor der Injektion sterilisiert und die Pfoten der Versuchstiere mit Äther abgerieben. Die genannten Vorkehrungen wurden getroffen, um eine Beeinflussung der Ödeme durch Mikroorganismen zu verhindern. Verwendet wurden: Formaldehyd 1%; Histamindihydrochlorid 1%; 5-Hydroxytryptamin 0,005%; Dextran 6%; frisches Rattenserum 1:1 mit destilliertem Wasser verdünnt. Es wurde jeweils 0,1 ml der genannten Lösungen in die Pfoten der Versuchstiere injiziert.

Die Tiere töteten wir zu einem Zeitpunkt, an dem die Schwellung ihren Höhepunkt erreicht hatte. Diese Schwellungsmaxima traten bei unseren Versuchen in folgenden Zeiten nach Applikation der ödemauslösenden Stoffe ein.

1. 5-Hydroxytryptamin nach 4 Std.
2. Frisches Rattenserum nach 30 min.
3. Histamin-Dihydrochlorid nach 30 min.
4. Dextran nach 30 min.
5. Formaldehyd nach 5 Std.

Die angegebenen Ödemarten wurden an je sechs Rattenpfoten untersucht. Die Pfoten wurden sofort nach dem Tode des Tieres in 10%iger neutralisierter Formaldehydlösung fixiert und Hautstücke von der Dorsal- und Plantarseite der Extremität so gewonnen, daß in einem Präparat jeweils Epidermis, Cutis, Subcutis, sowie ein Teil der quergestreiften Muskulatur mit Sehnen erhalten wurde. Knochengewebe wurde nicht untersucht.

Schnitte des in Paraffin eingebetteten Materials wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Toluidinblau (gepuffert auf pH = 5,0) nach GIEMSA, sowie nach GIESON mit gleichzeitiger Elastikadarstellung gefärbt.

Ergebnisse

Die durch die verschiedenen Stoffe hervorgerufenen Ödeme lassen sich mit Erfolg nur an Schnitten der Dorsalseite der Rattenpfote unterscheiden, da sich

hier infolge der relativ lockeren Textur sowohl das Ödem als auch eine charakteristische Reaktion deutlicher ausbilden. Auch die Epidermis dieser Seite ist so dünn und besitzt ein so schmales Stratum corneum, daß sie eventuell mitreaktiert und ein weiteres Kriterium für die Differenzierung darstellen kann. Selbstverständlich wurden bei allen Tieren Schnitte durch die Plantarseite untersucht; diese Region ist in der folgenden Beschreibung nur dann berücksichtigt, wenn auch die Sohlenhaut in charakteristischer Weise verändert war.

Die Reihenfolge der Darstellung wurde nach der Art und Schwere der Entzündung gewählt.

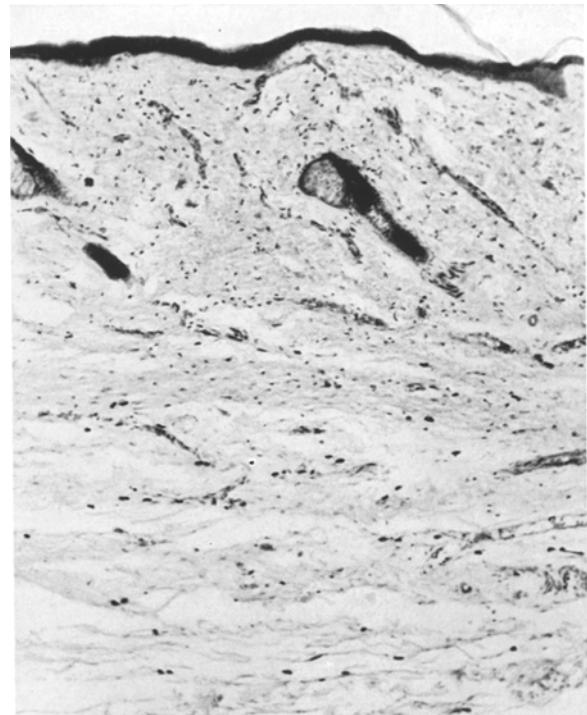
1. Die Injektion von 5-Hydroxytryptamin (Abb. 1)

Abb. 1. PH 6442. Ratte. Dorsalseite der hinteren Pfote. Hämatox.-Eos. 5-Hydroxytryptaminödem. Vier Stunden nach Injektion von 0,1 ml 0,005%_{oo}igem Serotonin. Ödem der Subcutis und der unteren Cutis. Keinerlei zellige Reaktion.
Reichert Zetopan 100 ×

verursacht innerhalb von 4 Std eine vollkommen zellfreie Flüssigkeitsansammlung, die zwar ihr Maximum im Unterhautbindegewebe besitzt, aber auch die Cutis-Subcutisgrenze überschreitet und zu einer Auflockerung der unteren Ledershichten führt. Die größeren Gefäße sind etwas dilatiert, jedoch nur gering mit Blut gefüllt und führen auch nur wenig Leukocyten. (Die kleineren und capillaren Gefäße sind nicht erweitert.) Auffallend ist vor allem, daß in der ganzen Breite der Haut bis zur unveränderten Epidermis keinerlei zellige Reaktion zu sehen ist. Die schon normalerweise reichlich vorhandenen Mastzellen sind dicht und nicht alteriert.

2. Ein vom Serotoninödem vollkommen differentes Bild ist nach Injektion von homologem Serum zu beobachten (Abb. 2).

Das Ödem scheint einerseits bedeutend hochgradiger, andererseits läßt sich bereits bei schwacher Vergrößerung der beträchtliche Zellreichtum der Verände-



rung erkennen (Abb. 2a). An den durch die ungefärbte Flüssigkeit weit auseinandergedrängten giesonpositiven Bindegewebsfasern sind ziemlich gleichmäßig wie Trauben Leukocyten und bewegliche Bindegewebsfasern aufgereiht (Abb. 2b). Die Ödemflüssigkeit dagegen ist sehr arm an zelligen Elementen. Die Gefäße an der Cutis-Subcutisgrenze, sowie im Unterhautbindegewebe sind erweitert und

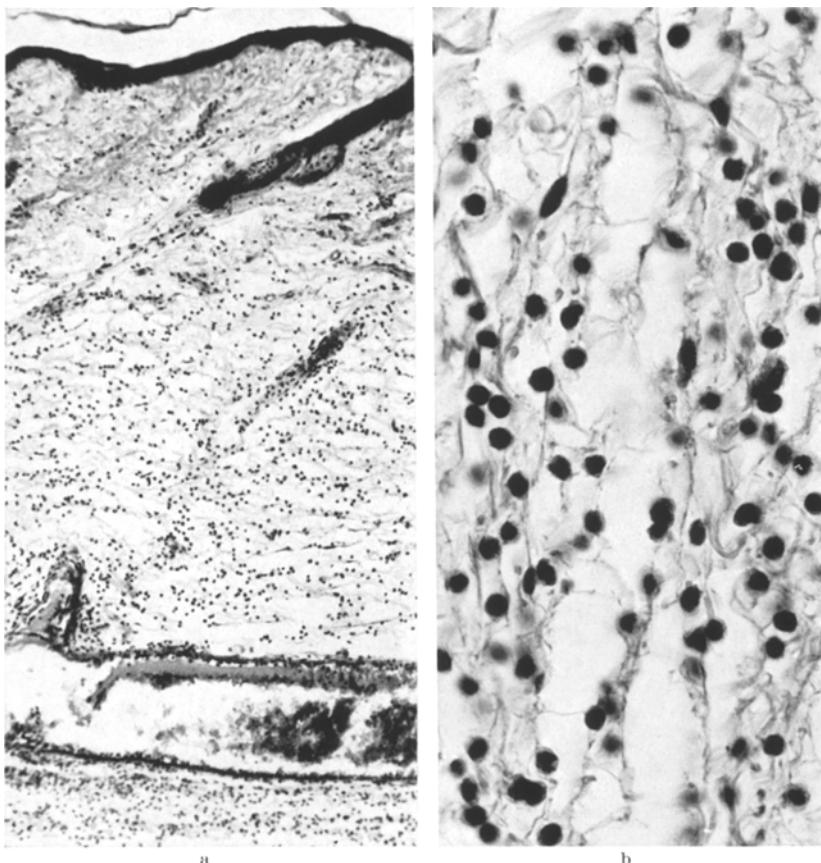


Abb. 2a u. b. PH 6450 und 6452. Ratte. Dorsalseite der hinteren Pfote. Hämatox.-Eos. Serumödem. 30 min nach Injektion von 0,1 ml Rattenserum. a Ödem der Subcutis und unteren Cutis mit deutlicher zelliger Reaktion. b Stärkere Vergrößerung der Subcutis. An den durch das Ödem auseinandergedrängten Bindegewebsfasern zahlreiche Leukocyten aufgereiht. Reichert Zetopan a 100×, b 630×

weisen im Lumen reichlich Rundzellen und polynucleäre Leukocyten auf, die bisweilen Randstellung zeigen und in mäßigem Grade die Wand durchsetzen. An den sonst nicht auffälligen kleineren Gefäßen proliferieren die adventitiellen Zellen und lösen sich anscheinend auch ab. Die Mastzellen sind auch bei diesem Ödem dicht und nicht verändert. Auch die Epidermis ist vollkommen unauffällig.

3. Nach Injektion von *Histamin* kommt es allerdings auch zu einem deutlichen Ödem der Subcutis und zu einer leichten Auflockerung der Cutis (Abb. 3a), jedoch liegt der Schwerpunkt der morphologischen Veränderungen deutlich am Gefäßsystem. Während die großen Arterien und Venen meist unterschiedlich gefüllt sind und sich somit nicht abnorm verhalten, weisen die Arteriolen und

Venolen durchwegs eine beträchtliche Dilatation auf und sind prall mit Blut gefüllt, ohne daß es irgendwo zu Blutaustritten kommt.

Dieser Prozeß erstreckt sich auch bisweilen auf die Capillaren in der Cutis und im Papillarkörper. Daneben findet man leukocytäre Infiltrate, die vor allem an die erweiterten Gefäße gebunden sind (Abb. 3 b). Die Mastzellen sind hier

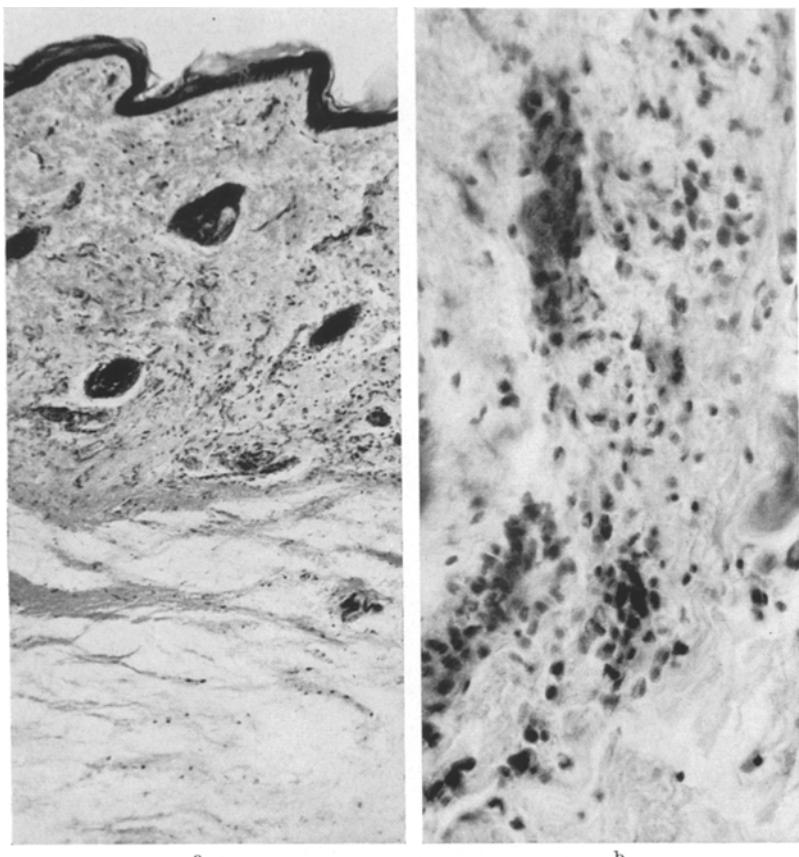


Abb. 3 a u. b. PH 6434 und 6437. Ratte. Dorsalseite der hinteren Pfote. Hämatox.-Eos. Histaminödem. 30 min nach Injektion von 0,1 ml 1% Histamin. a Ödem der Subcutis. Perivasculäre leukocytäre Infiltrate in der Cutis. Übersicht. b Stärkere Vergrößerung. Reichert Zetopan a 100×, b 400×

durchwegs klein und im Toluidinblaupräparat dunkel gefärbt, zeigen aber auch langgestreckte, hie und da sogar bizarre Form. Lediglich an der Stelle, wo infolge des Injektionsstiches eine starke Entzündung abläuft, kommt es zur Ausschüttung metachromatischer Granula.

Die Epidermis und ihre Anhangsgebilde lassen keine Besonderheiten erkennen.

4. Das Einbringen von *Dextran* in das Unterhautzellgewebe führt, gegenüber allen anderen untersuchten Substanzen, nicht nur zur weitaus stärksten Schwellung der Pfote, sondern auch zu den ausgeprägtesten histologischen Veränderungen.

In der stark mit einer im HE sich rötlich färbenden Flüssigkeit durchtränkten Subcutis läßt sich eine diffuse Durchsetzung mit polynukleären Leukocyten fest-

stellen, die in dieser Schicht zwar noch nicht sehr intensiv, aber doch deutlich ausgeprägt ist. Diese entzündliche Infiltration verstärkt sich an der Subcutisgrenze und durchsetzt schließlich die gesamte, ebenfalls durch das Ödem aufgelockerte Lederhaut (Abb. 4a). Die mittleren und kleinen Gefäße führen reichlich neutrophile Granulocyten, die auch perivasculär breite Säume bilden.

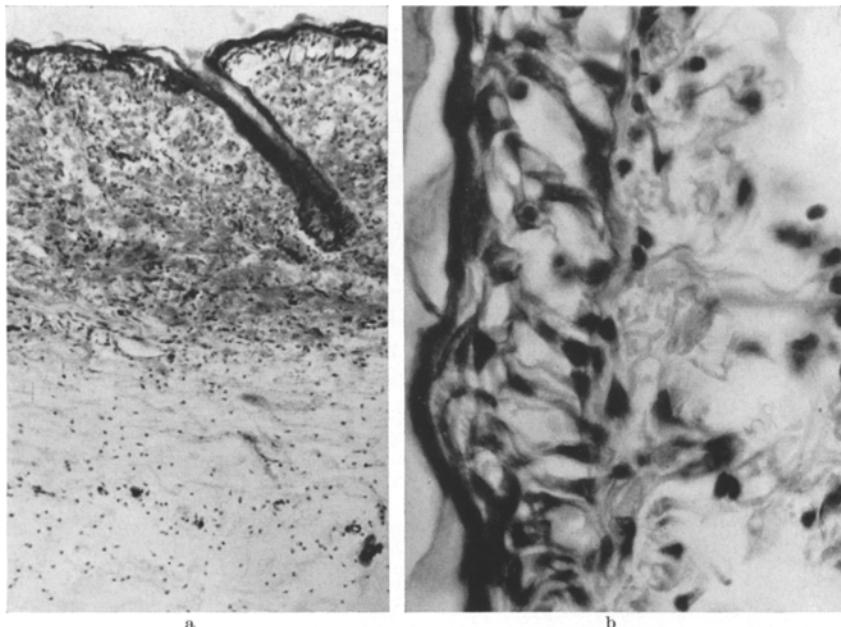


Abb. 4 a u. b. PH 6414 und 6416. Ratte. Dorsalseite der hinteren Pfote. Hämatox.-Eos. Dextransödem. 30 min nach Injektion von 0,1 ml 6%igem Dextran. a Übersicht. Entzündliche Reaktion in der Subcutis und Cutis, besonders an der Subcutis-Cutis-Grenze. Eigentümliche Veränderungen der Epidermis. b Die Epidermis besteht über der Basalzellschichte aus großen vacuolisierten Zellen.
Reichert Zetopan a 100×, b 630×

Eine weitere Eigentümlichkeit ist das bereits bekannte Zerplatzen der Mastzellen. Cutis und Subcutis sind übersät mit den sich metachromatisch färbenden Granula dieser Zellen. Zu einer besonderen Anhäufung dieser Körnchen kommt es um die Gefäße. Endlich ist auch die Epidermis der Dorsalseite in ganz charakteristischer Weise verändert.

Schon bei schwacher Vergrößerung (Abb. 4a, rechts) fällt auf, daß die Epidermis erheblich verbreitert ist und zwischen der ödematos aufgelockerten Cutis und dem Stratum corneum eine wabige Schichte liegt. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 4b) erkennt man, daß die Zellen des Stratum basale ihre kubische Gestalt zum Teil verlieren, und sich parallel zur Oberfläche einstellen. Die übrigen Schichten der Epidermis bestehen aus ziemlich einheitlich großen polygonalen Zellen, deren Cytoplasma auf einen kleinen Randsaum beschränkt ist, in dem auch der mehr oder weniger platte Kern liegt. Der übrige Zellraum wird von einer großen Vacuole eingenommen, die im HE-Präparat bisweilen leer ist, meist jedoch einen rosa bis blauroten Inhalt besitzt. Manchmal findet man zwei Vacuolen, ganz selten ist eine Zelle multivacuolär. Die beschriebenen Veränderungen betreffen nicht die Anhangsgebilde, auch die Epidermis der Planta pedis zeigt keine Veränderungen.

5. Die Injektion von *Formaldehydlösung* in das Unterhautbindegewebe der Pfote führt innerhalb von 5 Std zu einer Schwellung der Extremität, die, wie bereits erwähnt, hohe Konsistenz besitzt. Diese ist histologisch durch eine beträchtliche Dichte der Cutis bedingt, die nur herdförmig etwas aufgelockert ist (Abb. 5a). Die Subcutis ist ödematos, weist aber an verschiedenen Stellen Nekroseherde auf, an

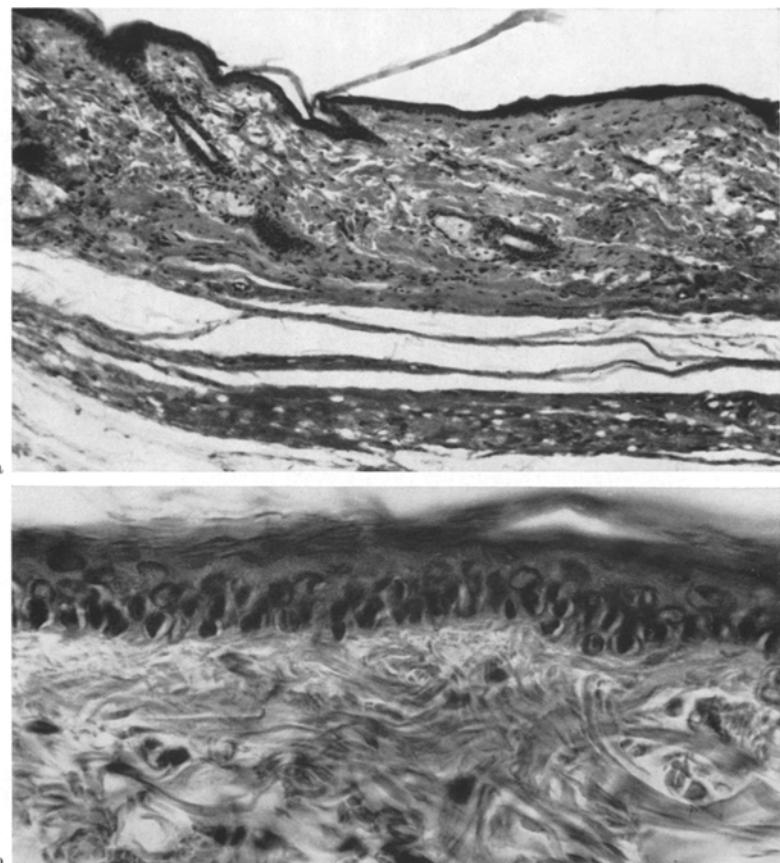


Abb. 5 a u. b. PH 6421 und 6424. Ratte. Dorsalseite der hinteren Pfote. Hämatox.-Eos. Formaldehyd. Fünf Stunden nach Injektion von 0,1 ml 1 %igem Formaldehyd. a Übersicht. Auffallend dichte Cutis. b Veränderte Basalzellschicht mit eigenartig stiftförmigen Kernen. Reichert-Zetopan a 100 ×, b 630 ×

deren Peripherie sich eine entzündliche Reaktion findet. Die Arteriolen und Venolen zeigen mitunter eine beträchtliche Endothelschwellung, während die großen Gefäße eine starke Dilatation und Blutfülle aufweisen. Zu dem Zeitpunkt der Untersuchung findet man keine Blutextravasate.

Die quergestreifte Muskulatur in der Tiefe ist ziemlich schwer geschädigt. Zahlreiche Muskelfasern sind abgebläfft, zum Teil aufgebläht; die Querstreifung fehlt und ein Teil der Kerne ist zugrunde gegangen. Entzündliche Alterationen fehlen.

Auffallend ist das Aussehen der Mastzellen: die Granula zahlreicher dieser Elemente zeigen eine starke Eosinophilie.

Auch in der Epidermis finden sich charakteristische Veränderungen (Abb. 5 b); sie weist an der Dorsalseite eine zerworfene Basalzellsschichte auf, in der man nur mehr selten die typischen großen hellen Kerne nachweisen kann. Der Großteil der Zellkerne des Stratum germinativum ist dermaßen verändert, daß sich anstelle des ursprünglichen Kernraumes ein helles Areal (Vacuole) findet, an deren Wand eine meist senkrecht zur Oberfläche orientierte stiftförmige oder manchmal sogar bizarr geformte Chromatinanhäufung liegt. Durch das Auftreten dieser stäbchenförmigen Chromatinverdichtungen über größere Areale, entsteht vor allem bei flüchtiger Betrachtung der Eindruck, als ob die basale Zellschichte der Epidermis palisadenförmig angeordnete Kerne besäße.

Diese Kernveränderungen, die offenbar degenerativer Natur sind, finden sich in gleicher Weise auch in den Zellen der Haarscheiden, wobei anscheinend auch das Haar selbst zugrunde geht. Ganz ähnliche Alterationen weist die Basalzellsschichte der Planta pedis auf.

Diskussion

Um die morphologischen Veränderungen vergleichen zu können, war es erforderlich, die einzelnen Ödemarten im gleichen Stadium zu untersuchen. Wir wählten das Stadium der maximalen Schwellung, dessen zeitliches Auftreten uns von früheren Untersuchungen her bekannt war. Selbstverständlich spielt auch die Dosierung der entzündungserregenden Agentien eine bedeutende Rolle. Wir verabreichten daher jene Dosis der genannten Stoffe, die in der Literatur als die am häufigsten verwendete erschien. Es ist leicht verständlich, daß unsere Untersuchungsergebnisse nicht mit denjenigen anderer Autoren im Einklang stehen, welche die Gewebe in anderen Stadien der Entzündung untersuchten und eine andere Dosierung und Applikationsart der entzündungserregenden Substanzen verwendeten. So findet KRAMER in den Extremitäten der Versuchstiere nach intraperitonealer Injektion von Dextran hochgradige Ödeme, die völlig zellfrei waren und schließt aus Blutungen in den Scheiden der Haare, daß eine initiale starke Hyperämie und Läsion der Capillaren vorhanden gewesen sein mußte. Nach Meinung dieses Autors könnte man die Gewebsreaktion nach Gabe von Dextran als Grenzfall einer rein serösen Entzündung auffassen. Demgegenüber finden wir nach lokaler Applikation von Dextran Veränderungen, bei welchen offenbar die Exsudation cellulären Materials im Vordergrund steht. Somit kann man das *Dextranödem* eher als typisches *entzündliches Ödem* bezeichnen.

Bei Verwendung von *Formaldehyd* als entzündungserregendes Agens kommt es zu Veränderungen, die dem *Vorstadium einer nekrotisierenden Entzündung* nahekommen. Erwartungsgemäß werden die mit Formaldehyd in Kontakt kommenden Gewebeanteile fixiert, während sich um diese Fixationszone ein Nekrosestreifen und um diesen eine entzündliche Reaktion findet. Ein „rheumatismusähnliches“ Bild, wie es nach SELYE im akuten Stadium der Formaldehyd-arthritis auftreten soll, konnten wir ebensowenig wie NEUMANN beobachten. Der zuletzt genannte Autor beschreibt nach Formaldehyd-Injektion streifenförmige Infiltrate entlang den Sehnen, den Muskelinterstitien und dem subcutanen Fett-Bindegewebe, wobei immer wieder eosinophile Leukocyten zu beobachten waren.

Auffallend ist das Verhalten der Epidermis. Veränderungen in dieser Schicht sind nur nach Gabe von Dextran und Formaldehyd feststellbar; nach Injektion aller anderen untersuchten ödemauslösenden Agentien bleibt die Epidermis unauffällig. Beim Formaldehydödem kommt es zu einer Schädigung der Basalzellschicht mit eigentümlichen Kernpyknosen, während nach Dextranapplikation die Epithelzellen anscheinend das injizierte Agens speichern, wodurch sie dann das beschriebene siegelringartige Aussehen annehmen.

Die Mastzellen sind ebenfalls nur beim Formaldehyd- und Dextranödem in stärkerem Ausmaß verändert. Die Dextranapplikation bewirkt, wie schon von ROWLEY und BENDITT beschrieben, eine Zerstörung der Mastzellen und damit ein Freiwerden der Granula dieser Elemente; nach Formaldehydinjektion kommt es zu einer auffallenden Eosinophilie der Mastzellgranula.

Die Reaktion des Ptotengewebes auf die *Injektion von homologem Serum*, welche ebenfalls zu deutlichen Ödemen führt (K. FORMANEK, H. HÖLLER), ist recht eigenartig und ähnelt stark der *ersten entzündlichen Reaktion nach einer Wundsetzung* (W. KOVAC, B. RUDAS). Hier findet man neben einem starken Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen in Reihen angeordnete Leukocyten, die meist auf feinen kollagenen Bündeln liegen und möglicherweise z. T. der Adventitia von Gefäßen entstammen. Nach Injektion von homologem Serum in die Pfoten von Ratten kann man ebenfalls gleichmäßig in Reihen liegende Leukocyten beobachten. Weder in den Gefäßlumina, noch perivasculär sieht man eine entsprechende Leukocytenvermehrung, so daß es sich auch hier um sog. Gewebsleukocyten handeln könnte. Jedenfalls besitzt auch das Serumödem durch diese Reaktion ein ganz bestimmtes morphologisches Bild, welches eine Differenzierung gegenüber den anderen Ödemarten ermöglicht.

Als eine der typischen pharmakologischen Wirkungen des Histamins ist die starke Erweiterung von Arteriolen und Capillaren bekannt. Dementsprechend sind nach Verwendung von *Histamin* als ödemauslösendes Agens die *charakteristischen Veränderungen am Gefäßsystem* zu beobachten. Bei keiner anderen Ödemart kann eine Erweiterung von Arteriolen, Venolen und Capillaren beobachtet werden.

Am wenigsten charakteristisch ist die Gewebsreaktion nach Gabe von *5-Hydroxytryptamin*. Es scheint hier lediglich zu einer *vermehrten Flüssigkeitsansammlung* im Gewebe der Pfoten zu kommen; eine entzündliche Reaktion mit Exsudation cellulären Materials fehlt vollkommen. Man könnte deshalb diese Veränderung am ehesten als seröse Entzündung im Sinne RÖSSLERS bezeichnen.

In früheren Untersuchungen über das Verhalten der Eiweißkörper im Serum und in der Ödemflüssigkeit bei Ratten mit Pfotenödem konnten bei Anwendung verschiedener entzündungserregender Agentien Abweichungen des Eiweißspektrums im Serum der Versuchstiere gegenüber Kontrolltieren und auch Unterschiede in der Zusammensetzung der Eiweißkörper in der Ödemflüssigkeit festgestellt werden. Prinzipielle Unterschiede sowohl im Verhalten der einzelnen Fraktionen der Serumeiweißkörper als auch der Eiweißkörper der Ödemflüssigkeiten bestanden nur zwischen dem Formaldehydödem einerseits und allen anderen Ödemarten andererseits, so daß man der Meinung sein könnte, die verschiedenen ödemauslösenden Agentien, ausgenommen Formaldehyd, bedingen einander ähnliche Veränderungen im Ptotengewebe. Demgegenüber zeigen die histologi-

schen Befunde, daß jede Ödemart ihr charakteristisches morphologisches Bild besitzt und somit auch der Entstehungsmechanismus der einzelnen experimentell erzeugten Ödeme verschieden sein dürfte.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, daß die besprochenen histologischen Befunde nur für die von uns verwendete Dosierung und Applikationsart der entzündungserregenden Substanzen Gültigkeit besitzen. Es wäre denkbar, bei Verabreichung höherer oder niedrigerer Dosen andere morphologische Veränderungen zu erhalten.

Zusammenfassung

Die Pfoten von Ratten nach lokaler Applikation von Dextran, Formaldehyd, Histamin, 5-Hydroxytryptamin und arteigenem Serum wurden histologisch untersucht und für jeden der genannten Stoffe charakteristische Veränderungen gefunden.

Nach Dextraninjektion kommt es zu einer Reaktion des Pfotengewebes, die am ehesten einem akut-entzündlichen Prozeß entspricht (Exsudation flüssigen und cellulären Materials); nach Histamininjektion steht eine bis ins Capillargebiet reichende Gefäßerweiterung im Vordergrund, während die 5-Hydroxytryptamin-Gabe zu Erscheinungen führt, die einer serösen Entzündung (nur Exsudation flüssigen Materials, Fehlen jeglicher Exsudation cellulären Materials) entsprechen; die Verwendung von Formaldehyd als ödemauslösendes Agens bewirkt erwartungsgemäß schwere Gewebsschädigungen; nach Injektion von homologem Serum findet man auf kollagenen Bündeln liegende, in Reihen angeordnete Leukocyten.

The Histology of the Experimentally Induced Edema of the Rat Footpad Summary

The footpad of rats were studied histologically after local injection of dextran, formaldehyde, histamine, 5-hydroxytryptamine, and homologous serum. Characteristic changes were found for each substance. After the injection of dextran the reaction in the footpad resembled most closely an acute inflammatory process (exudation of both fluid and cells). After histamine injection a generalized vascular dilatation was most prominent, and included the capillary bed, whereas 5-hydroxytryptamine led to a serous inflammation (only an exudation of fluid, without cells). The formaldehyde, as an edema-producing substance, caused as expected severe destruction of tissue. After the injection of homologous serum rows of polymorphonuclear leukocytes were found lying along bundles of collagen.

Literatur

- FORMANEK, K., u. H. HÖLLER: Über ein experimentell erzeugtes Ödem der Rattenpfote durch Injektion von homologem Serum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **237**, 430—437 (1959).
- FORMANEK, K., H. J. A. HÖLLER u. E. STOKLASKA: Das Verhalten der Eiweißkörper im Serum und in der Ödemflüssigkeit bei Ratten mit Pfotenödemen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **242**, 228—237 (1961).
- KOVAC, W., u. B. RUDAS: Experimentell-histologische Untersuchungen über die Dynamik des Granulationsgewebes. Virchows Arch. path. Anat. **333**, 81—96 (1960).

- KRAMER, M.: Pharmakologische Differenzierung des Eiklar- und Dextranödems der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **228**, 302 (1956).
- NEUMANN, W., u. A. STRACKE: Untersuchungen mit Bienengift und Histamin an der Formaldehydarthritis der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **213**, 8—17 (1956).
- ROWLEY, D. A., and E. P. BENDITT: 5-Hydroxytryptamine and histamin as mediators of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats. J. exp. Med. **103**, 399—412 (1956).
- SELYE, H.: Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis. Brit. med. J. **1949**, 1129—1135.
- SIEBENMANN, R.: Die Wirkung von DCA, Ascorbinsäure und Cortison (Compound E) auf die Formalinarthritis der Ratte. Schweiz. Z. allg. Path. **15**, 174 (1952).

Dr. K. FORMANEK, Doz. Dr. W. KOVAC, Mr. H. J. A. HÖLLER,
Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien,
Wien 9, Währingerstr. 13