Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 5 (1949)

Heft: 2-3

Artikel: Die entzündungsbeeinflussenden Faktoren

Autor: Rondoni, P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309171

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 616.002

Die entzündungsbeeinflussenden Faktoren

Von **P. Rondoni**

Direktor des Institutes für allgemeine Pathologie, Universität Mailand

Die Entzündung ist eine lokale, komplexe Reaktion des Bindegewebsgefäßapparates auf schädigende Agentien, die durch sie beseitigt, zerstört oder in ihrer Wirkung eingeschränkt werden. Sie entspricht einer verdauenden und abräumenden Funktion des primitiven Gefäßmesenchyms, die sich an dem Orte äußert, wo gewisse Schädigungen mit einer bestimmten Intensität einwirken: man kann darin also eine potentielle physiologische Funktion erblicken, die durch adäquate Reize in Gang gesetzt wird. Diese lokale Reaktion hat allgemeine, sich auf den ganzen Organismus ausdehnende Auswirkungen, die zum Teil direkte Folge der lokalen Gewebsveränderungen sind (Resorption von Abbauprodukten der geschädigten Gewebe), zum Teil aber auf die Verbreitung der entzündungserregenden Agentien selbst, z. B. Bakterien oder deren Gifte auf dem Lymph- und Blutwege zurückzuführen sind. Trotz diesen allgemeinen Erscheinungen bleibt die Entzündung als eine lokale Reaktion zu betrachten: Fieber, Blutleukocytose, Gefäßendothelwucherungen, Blutplasmaveränderungen und Antikörperbildung (d. h. spezifische Prägung gewisser Blutplasmaproteinfraktionen) begleiten wohl sehr oft die entzündlichen Krankheiten, sie gehören aber nicht zur Entzündung selbst: der Begriff der Blutentzündung oder *Hämitis* nach *Piorry* ist heute nicht mehr haltbar.

Auf der anderen Seite haben gewisse allgemeine, den Organismus betreffende Faktoren auf den Grad und auf den Verlauf der Entzündung einen sicheren Einfluß: die *Entzündungsbereitschaft* kann nämlich vom allgemeinen Zustand des Organismus abhängig sein, sie kann durch verschiedenartige örtliche oder entfernte Eingriffe in positivem oder negativem Sinne verändert werden, sie entspricht also der sehr verschiedenen *Reaktionslage* des Körpers. Einige der Hauptveränderungen der Entzündungsbereitschaft sollen eben Gegenstand dieses Vortrages sein: das Thema erleidet insofern eine Einschränkung, als die rein pharmakologischen Fragen nicht in Betracht gezogen werden.

Es sei hier eingeschaltet, daß die allgemeinen Auswirkungen des loka-

len Vorganges ebenso wie die Beeinflussung desselben durch generell-körperliche Momente den Ausdruck eines im Organismus herrschenden *Ganzheitsprinzips* darstellen. Die übliche Einteilung der pathologischen Erscheinungen in lokale und allgemeine Veränderungen entspricht wohl dem systematisierenden Bedürfnisse unseres Geistes: in der Natur gibt es aber fließende Übergänge und im Organismus dynamische Gleichgewichte, weshalb jede, auch leichte Störung eine Verschiebung im ganzen System zur unvermeidlichen Folge hat und, um es mit *Goethe* auszudrücken, «Alles sich zum Ganzen webt», «Eins im Andern wirkt und lebt».

Die Entzündungsbereitschaft wird von genetischen (genotypischen) und von äußeren (Umwelt-)Faktoren beeinflußt. Die Bedeutung der ersteren erhellt, wenn man an die Verschiedenheit der klinischen Bilder der entzündlichen Erkrankungen denkt, wobei genotypisch-konstitutionelle Faktoren sicherlich eine Rolle spielen. Ein extremer, paradigmatischer Fall ist das *Xeroderma pigmentosum*: hier besteht eine äußerst starke Empfindlichkeit der Haut, die sich einem physikalischen Reize der Lichtstrahlung gegenüber in entzündlichen und distrophischen Veränderungen äußert; die äußerst starke und für den Lichtreiz spezifische Entzündungsbereitschaft ist *genotypisch* bedingt und als rezessiver Faktor vererbbar. Es ist sehr wahrscheinlich, daß andere, nicht so leicht analysierbare Fälle existieren, wo ähnliche Koppelungen zwischen bestimmten Reizen und der Reaktionsfähigkeit gewisser Gewebekomplexe bestehen.

Was nun die *äußeren Faktoren* anbetrifft, so wollen wir mit der kurzen Betrachtung der Ernährung anfangen: die Ernährung bestimmt zweifelsohne eine ganze Menge von Reaktionsfähigkeiten, so z. B. vielen pharmakologischen und toxischen Reizen gegenüber. Als Paradigma darf dabei der von *R. Abderhalden* (Klin. Wschr. **18,** 171 [1939]; Pflügers Arch. **242,** 199 [1939]; **243,** 133 [1939]; Dtsch. med. Wschr. **68,** 10 [1942]) beschriebene Fall gelten, in welchem die Diät über die toxische Wirkung (bei Ratten) gewisser Mengen der Pyrimidinkomponente des Aneurins (Vitamin B_1), d. h. des 2-methyl-4-amino-5-oxymethylpyrimidins entscheidet. Hier handelt es sich nicht um entzündliche Reaktionen, eher um schwere funktionelle Störungen des Nervensystems; aber die menschliche und die experimentelle Pathologie liefern auch Beweise einer Beeinflussung echter entzündlicher Vorgänge. So hat vor vielen Jahren *Luithlen* (1911) angenommen, daß eine an sauren Valenzen reiche Diät (acidogene oder säurebildende Diät) die akuten Entzündungserscheinungen verstärkt, während eine an basischen Valenzen reiche (alkaligene) Diät die Exsudatbildung eher zu vermindern vermag. Spä-

ter hat *Andersen* gefunden, daß eine Haferdiät mit NaCl-Zusatz (bei Pflanzenfressern stark säurebildend) chronische Entzündungsvorgänge akutisieren kann. Insbesondere bringt *R. Berg* (Die Vitamine, 2. Aufl., Hirzel, Leipzig 1927) eine große Menge von damals bekannten klinischen Tatsachen und Versuchsergebnissen, welche die Bedeutung des Säurebasengleichgewichtes für die entzündliche Reaktion beweisen sollen. Der Einfluß einer Säuerung (durch perorale Verabreichung von NH_4-Cl und $CaCl_2$) oder Alkalisierung (Verabreichung von Na-Bicarbonat und Na-Citrat) auf viele physiologische Funktionen bei Meerschweinchen und Kaninchen wurde von *A. M. Bonanno* (Giornale di batter. e immunologia **7**, 209 [1931]) gründlich untersucht. Auch der Einfluß auf die Hautreaktion den UV-Strahlen gegenüber, ebenso wie der Einfluß auf die experimentelle Tuberkulose und auf die Abszeßbildung durch subcutane Injektion von Terpentinöl wurden studiert: so sei die eitrige Infiltrierung durch diesen bekanntlich eitererregenden Stoff frühzeitiger und ausgedehnter bei den acidotisch gemachten Meerschweinchen als bei den Kontrolltieren; am schwächsten sei die Reaktion bei den alkalotischen Tieren. Derselbe Autor (ibid. **19**, 748 [1937]) hat an der Haut der (tuberkuloseinfizierten) acidotischen Meerschweinchen eine heftigere Tuberkulinreaktion beobachtet, als an jener der alkalotischen. Die Einführung der sog. Gersonschen Diät in die Behandlung der Tuberkulose beruht hauptsächlich auf der Annahme des Einflusses des Säurebasengleichgewichtes und des Mineralstoffwechsels auf die exsudativen und produktiven Vorgänge.

Nicht alle Erfahrungen sind hier vollständig eindeutig: die Entzündung ist eine komplexe Reaktion, die aus mehreren Teilvorgängen besteht, und eine gleichmäßige und gleichsinnige Beeinflussung der einzelnen Vorgänge ist nicht zu erwarten. So gibt es auch pharmakologisch nicht immer ein paralleles Verhalten der Gefäßpermeabilisierung und der entzündungssteigernden Wirkung: während einige Stoffe, wie Ca- und Mg-Ionen die Entzündungsbereitschaft und die Kapillarenpermeabilität gleichzeitig vermindern, ist bei anderen Stoffen kein solcher Parallelismus vorhanden. Phenylchinolincarbonsäure, ein bekanntes Antiphlogisticum, steigert die Gefäßpermeabilität. Eine antiphlogistische Wirkung besitzen manchmal auch einige Narkotica und gewisse Salze (NH_4-Cl, $CaCl_2$ usw.) die eine acidotische Einstellung des Stoffwechsels hervorrufen. Jede Entzündungsform muß also an und für sich untersucht werden; und der Einfluß auf die komplexe Gewebsreaktion ist stets die Resultante einer Reihe von verschiedenen und verschiedentlich beeinflußbaren Momenten. Der diätetisch hervorgerufene alkalotische Zustand, der die Gewebsreaktion gewissen Reizen gegenüber herab-

setzt, steigert nach *Bonanno* selbst (loc. cit. 1931) die Hautempfindlichkeit den UV-Strahlen gegenüber. Dagegen hätte nach *Wirz* (Krankheitsforsch. **2**, 186 [1926]) die *lokale* Alkalisierung eine hemmende Wirkung.

Vor mehreren Jahren habe ich (Amer. J. Physiol. **90**, 2 [1929], Kongreßverhandl.; Arch. Ist. biochim. ital., Milano **2**, 243 [1930]) bei Ratten eine Diät angewandt, die besonders reich an Eiweiß und Purinen und als acidotisch zu betrachten war; sie bestand aus Kalbsthymus allein oder mit Weizenmehl gemischt. Verschiedene Veränderungen wurden dabei beobachtet: die Tiere zeigten einen Gewichtsverlust, eine Leber- und Nierenhypertrophie, Zeichen der Schilddrüsenhyperfunktion, gewisse regressive und hämorrhagische Erscheinungen an den inneren Organen und bei subcutanen Injektionen von Peptonlösung oder Harnsäureaufschwemmung wohl auch eine gesteigerte Entzündungsbereitschaft. Bei solchen Tieren bestand außerdem eine gesteigerte intravitale Färbbarkeit mit Trypanblau, also eine diffuse Aktivierung des R.E.S., welche zur Steigerung des Eiweiß- und des Purinstoffwechsels in irgendeiner Weise in Beziehung stehen mußte und wahrscheinlich zur erhöhten Ansprechbarkeit des Gefäßbindegewebsapparates auf die phlogogenen Reize beitragen durfte.

Auf eine Veränderung im Säurebasengleichgewicht und im Mineralstoffwechsel ist teilweise auch die bekannte Beeinflussung einiger chronischer, entzündlicher Erkrankungen durch Mineralwasser- und Badekuren, Klimawechsel usw. zurückzuführen. Es gibt auch experimentelle Belege dafür, daß die Entzündungsbereitschaft in der Höhe (über 2000 m) vermindert wird (*Laubender* und *Lipschitz*): eine Alkalose wird dabei gewöhnlich angenommen. Das Vitamin D scheint ebenfalls eine entzündungsmildernde Wirkung zu besitzen: es handelt sich um einen Wirkstoff, der eine Anreicherung des Organismus an Ca hervorzurufen vermag. Ein günstiger Einfluß dieses Vitamins und anderer Steroide, wohl auch der sexuellen Steroide auf Wund- und Geschwürheilung wird manchmal hervorgehoben. Die oestrogenen Hormone scheinen im Stroma von Karzinomen und auch im Haut- und Subcutanbindegewebe sehr verbreitete Veränderungen hervorzurufen bzw. zu begünstigen, Veränderungen, die mit einer chronischen, produktiven, demarkierenden Entzündung eine große Ähnlichkeit haben (*C. Sirtori* und *R. Grattarola*, Tumori **33**, 319 [1947]). Die hormonale Einstellung ist bei der entzündlichen Reaktion sicherlich von Bedeutung: diese scheint bei Hyperthyreoidismus heftiger zu sein, bei kastrierten Tieren milder zu verlaufen. Insbesondere hat man das Verhalten gewisser spezifischer Entzündungsformen im Auge zu behalten, so z. B. jenes der Tuberkulose; mehrere Arbeiten berücksichtigen den Einfluß von hormonalen Behandlungen auf

den Verlauf der experimentellen Tuberkulose; es sei hier nur auf eine Arbeit von *G. Lenti* (Ormoni **2,** 353 [1941]) hingewiesen, welche durch Follikulinbehandlung eine Beschleunigung der Gewebsreaktion (bei Meerschweinchen) auf die subcutane Einführung von durch Erhitzung abgetöteten Tuberkelbazillen annimmt.

Der Einfluß von diätetischen, hormonalen, allgemein-metabolischen Faktoren ist leicht verständlich, wenn wir die moderne Auffassung der Entzündung betrachten: die äußeren Reize bewirken vor allem eine örtliche Gewebsschädigung, wodurch mehrere auf die Gefäße und auf die Gewebe selbst wirksame Wirkstoffe entstehen. Diese Stoffe können auch in die Lymph- und Blutgefäße eintreten und entfernt liegende Auswirkungen haben. *V. Menkin* (Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34,** 570 [1936]; J. exper. Med. **64,** 485 [1936]; **67,** 129 [1938]) hat aus experimentell hervorgerufenen Exsudaten einen Stoff gewonnen, welcher eine histaminähnliche Wirkung besitzt, da er die Kapillaren stark zu erweitern und zu permeabilisieren vermag. Dieser Stoff ist kristallisierbar; enthält eine Indolgruppe, Amino- und Carboxylgruppen, ist dialysierbar, mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung fällbar: es handelt sich um ein Polypeptid. Außerdem hat *Menkin* (J. exper. Med. **67,** 145 [1938]) einen Stoff aus den Exsudaten extrahiert, welcher eine stark anlockende Wirkung auf die Leukocyten ausübt (*Leukotaxin*); dieser Forscher war damals unsicher, ob die zwei Funktionen, die gefäßerweiternde und die permeabilisierende einerseits und die positiv leukocytotaktische anderseits, einem und demselben Stoff oder zwei verschiedenen, noch reiner darzustellenden Körpern zuzuschreiben seien. Leukotaxin konnte auch durch tryptische Verdauung des Serums gewonnen werden. Der histaminähnliche Stoff wäre aber nach *Menkin* kein Histamin, hätte er nicht die dieser Base eigene Wirkung auf den Meerschweinchendarm. Die von früheren Forschern postulierte Bildung von Histamin im Herde wird aber nicht geleugnet. Einen dem Leukotaxin ähnlichen Stoff haben *E. S. Duthie* und *E. Chain* (Brit. J. exper. Path. **20,** 417 [1939]) durch peptische Verdauung von Blutserumproteinen, Edestin, Histon, ebenso wie durch Papainverdauung von Plasmaproteinen erhalten: dieser auf glatte Muskulatur unwirksame Stoff hat starke gefäßpermeabilisierende und insbesondere leukocytenanziehende Wirkung. Histamin oder histaminähnliche Stoffe sollen bei der Entzündung zuerst die Gefäßerweiterung hervorrufen, dann soll eine starke Proteolyse (der Gewebs- oder Exsudatproteine) eintreten, welche das Polypeptid zum Erscheinen bringt; dieser Stoff würde die Gefäßpermeabilisierung *stabilisieren* und die Leukocyten stark anlocken. Später hat *Menkin* (Arch. Path. [Am.] **33,** 188 [1942]) einen neuen Stoff nachzuweisen versucht, dieser soll in die Blut-

bahn eintreten, das Knochenmark stimulieren und eine Blutleukocytose hervorrufen (im Gegensatz zum Leukotaxin, das eher Leukopenie zur Folge hat). Endlich sei in den entzündeten Geweben auch ein nekrotisierender Faktor (*Nekrosin*) vorhanden (globulinartiger Natur?). Nach den Kreislauf- und Gefäßveränderungen mit den migratorischen Vorgängen treten am Bindegewebe bekanntlich Wucherungsvorgänge ein; nun sind wahrscheinlich hier auch Wirkstoffe am Werke, die wenigstens teilweise aus den infiltrierenden Leukocyten stammen. Die Leukocyten können *Trephone* im Sinne *Carrels* freimachen, welche die Wucherung der Bindegewebszellen begünstigen. Auch die histiocytären Zellen, welche die Abräumungsvorgänge besorgen (und als Makrophagen, Polyblasten, Klasmatocyten, epitheloide Zellen vorkommen), können Stoffe abgeben, die ebenfalls die reparatorischen Wucherungserscheinungen stimulieren. Einige noch nicht abgeschlossene Versuche von *Goisis* zeigen, daß Exsudate, die im Meerschweinchenperitoneum durch Paraffinöl hervorgerufen werden und an mononucleären Zellen, wohl hystiocytärer Natur, reich sind, die Wundheilung an der Haut (des Meerschweinchens oder der Ratte) stark zu beschleunigen vermögen. Die betreffenden Stoffe sind thermolabil und mit Äther nur teilweise extrahierbar.

So wäre der gesamte Vorgangskomplex größtenteils als Folge gewisser schädigender Agentien auf die örtliche Entstehung von *körpereigenen* oder *autogenen* Stoffen zurückzuführen, deren Zahl und Natur wahrscheinlich noch nicht vollständig bekannt sind und die sogar je nach der Art der erregenden Agentien und der betroffenen Gewebe verschiedentlich vertreten sein können, was wohl die Verschiedenheit der entzündlichen Erscheinungen und deren verschiedene Beeinflußbarkeit erklären dürfte. Die äußeren Agentien wirken also in vielen Fällen nicht unmittelbar auf die Gewebe, sondern nur mittelbar durch die örtliche Bildung der Wirkstoffe. Es ist selbstverständlich nicht auszuschließen, daß gewisse Erreger belebter Natur (Bakterien) auch direkt wirken, vermittelst eigener Stoffwechselprodukte, die eine gefäßpermeabilisierende, leukocytotaktische und nekrotisierende Funktion besitzen. Auch eine direkte Wirkung auf die vasomotorische Nervenversorgung ist wohl möglich; es sei aber hervorgehoben, daß auch eine nervöse Beeinflussung durch chemische Vermittler stattfinden kann: aus verschiedenen Nervenarten kann eine pharmakologisch von Histamin nicht unterscheidbare Substanz extrahiert werden. Die distalen Teile der sensorischen Hautnerven und die eine antidrome Gefäßerweiterung bewirkenden Nerven scheinen nach *H. Kwiatkowski* (J. Physiol. **102**, 32 [1943]) besonders reich an Histamin und als *histaminergische Nerven* (neben den cholinergischen und adren-

ergischen) zu betrachten zu sein. Nun sind es eben diese Nervenarten die durch die phlogogenen Reize besonders betroffen werden sollten.

Ein anderer Wirkstoff, der ebenso wie Histamin zu den den lokalen Kreislauf regulierenden Gewebshormonen gehört, scheint ebenfalls bei der Entzündung eine Rolle zu spielen (*H. Heinlein:* Beitr. path. Anat. **108,** 58 [1943]): das Acetylcholin; winzige, in die Haut der Versuchstiere eingeführte Mengen sollen gewisse entzündliche Erscheinungen hervorrufen.

Ebenso wie die leukocytoseerregende Substanz können Histamin oder histaminähnliche Stoffe (Substanz H von *Th. Lewis* usw.), Acetylcholin und andere örtlich entstandene Stoffe ins Blut eintreten und entfernte Organe und wohl *auch andere Entzündungsherde* beeinflussen, wie eine große Menge von Arbeiten nachgewiesen hat; es seien z. B. die Arbeiten einer ungarischen Schule erwähnt (*E. Lehner* und *F. Urban:* Krankheitsforsch. **4,** 381 [1927]; *L. Török, Lehner* und *Urban:* ibid. **5,** 291 [1927]; *Lehner, E. Rajka* und *I. Fényes:* Arch. Derm. (D.) **165,** 174 [1932]), welche durch Versuche an der Menschenhaut die Entstehung von *entzündungsvermittelnden* (histamin- und fermentartigen) Stoffen im meistens durch UV-Bestrahlung hervorgerufenen primären Herd deutlich beweisen.

Der Mechanismus der Entstehung oder Aktivierung all dieser Wirkstoffe im Entzündungsherd ist hauptsächlich als enzymatisch zu betrachten; die primäre Schädigung der Zellen bringt eine Umstellung des lokalen oxydo-reduktiven Stoffwechsels mit sich: eine anfängliche Zunahme des O_2-Verbrauchs, Zunahme der CO_2-Bildung, also Abnahme der O_2-Spannung und Zunahme der CO_2-Spannung im Gewebe. Eine starke aerobe Glykolyse wird häufig als Eigentümlichkeit des Stoffwechsels in den geschädigten Geweben verzeichnet (*H. Druckrey:* Naturw. **23,** 796 [1935]; *Brock, Druckrey* und *Herken:* Arch. exper. Path. (D.) **188,** 436/451 [1938]; **193,** 711 [1939]). Glykolyse im entzündlichen Herd ist auch von *R. Lohmann* (Klin. Wschr. **10,** 1799 [1931]) und von *Menkin* und *C. R. Warmer* (Amer. J. Path. **13,** 25 [1937]) festgestellt worden; sie führt zu einer beträchtlichen Milchsäurebildung, welche zur Erklärung der schon lange nachgewiesenen (*Schade* u. a.) lokalen Acidose des Herdes beiträgt. Nach *Menkin* und *Warner* soll die zunehmende H-Ionenkonzentration die Paralyse und den Zerfall der mehrkernigen hämatogenen Leukocyten zur Folge haben und die Wucherung und phagocytäre Funktion der eben später überhandnehmenden Makrophagen begünstigen. Der Abbau der Proteine ist stark gesteigert (Kathepsinaktivierung), er trägt zur Bildung von sauren intermediären Abbauprodukten und zur Freimachung einiger der erwähnten Wirkstoffe

bei, die als Polypeptide oder biogene Amine zu betrachten sind. Cholin und sein Acetylierungsprodukt könnten aus dem Abbau der Phospholipide stammen. Wir finden also einen regen Spaltungsstoffwechsel, aber auch eine Anfachung der oxydo-reduktiven Vorgänge mit Bildung von zahlreichen Spaltstücken, welche ihrerseits die meisten charakteristischen Erscheinungen der Entzündung am Gefäßapparat und am Bindegewebe hervorrufen.

Das Gewebe besitzt gewisse regulatorische, Gegenmaßnahmen bewirkende Vorrichtungen, die wir nur teilweise kennen; es sind besonders gewisse enzymatische Systeme, die zur Zerstörung oder Inaktivierung der lokal entstandenen Wirkstoffe führen können. Histaminase und Cholinesterase greifen die entsprechenden Gewebshormone an; die Gewebsproteasen, die zur Abspaltung von Leukotaxin und anderen aktiven Eiweißabkömmlingen führten, können diese weiter abbauen und inaktivieren. *Der Enzymbestand der betroffenen Gewebe und wahrscheinlich des ganzen Körpers* (welcher seinerseits in enger Beziehung zum Vitaminvorrat und zum hormonalen Gleichgewicht steht) *hat also eine große Bedeutung für den Ausbruch ebenso wie für die Bremsung der Entzündungsvorgänge.*

Die Arbeiten von *R. P. Coghill*, *M. Creighton* und *G. Brown* (J. Immunol. [Am.] **39,** 207 [1940]) und von *I. M. Sheldon*, *N. Fell*, *J. H. Johnston* und *H. A. Howes* (J. Allergy [Am.] **13,** 18 [1941]) legen die Möglichkeit nahe, daß Histamin, mit gewissen Eiweißkörpern kopuliert, als Hapten Antikörperbildung bewirken kann; wenn die Base sich im Herde mit denaturierten und deshalb heterogenisierten Exsudatproteinen binden könnte, wäre auch die Vorbedingung für eine Inaktivierung dieses Stoffes auf immunisatorischem Wege gegeben.

Alles was in irgendeiner Weise das die oxydo-reduktiven und Abbau-Vorgänge steuernde enzymatische System oder die histamin-cholinergischen Funktionen des vegetativen Nervensystems zu verändern vermag, muß eine neue Einstellung derjenigen potentiellen Abwehrfunktion, die wir Entzündung nennen, herbeiführen.

Die lokale Steigerung des Katabolismus ist oft von einer Steigerung des allgemeinen Eiweißstoffwechsels begleitet: wir müssen bemerken, daß auch aseptische Entzündungen und Gewebsschädigungen eine allgemeine Steigerung des N-Stoffwechsels mit Zunahme der Harnstickstoffausscheidung hervorbringen können. *S. C. Madden* und *W. A. Clay* (J. exper. Med. **82,** 65 [1945]) finden, daß bei Hunden eine eitrige, durch Terpentininjektionen hervorgerufene Entzündung genügt, um die N-Ausscheidung im Harne zu erhöhen, und – das ist hier besonders interessant – daß eine reichliche Verabreichung von Proteinen mit der Nah-

rung oder auch die parenterale Verabreichung von einem passenden Aminosäurengemisch imstande ist, den N-Verlust zu kompensieren, sozusagen die allgemeinen Folgen des lokalen Herdes auszugleichen. Die Verfasser glauben, daß die Steigerung des N-Stoffwechsels gewisse Reserveproteine des Körpers betreffe. Es ist vielleicht möglich, die Folgen einer entzündlichen Gewebsschädigung mit gewissen *äußeren* Maßnahmen ("from outside") zu verhindern: so konnten *D. P. Cuthbertson*, *G. B. Shaw* und *F. G. Young* (J. Endocrin. **2**, 468 [1941]) die Zunahme der N-Ausscheidung nach Knochenbruch bei Ratten durch Verabreichung von Extrakten des Hypophysenvorderlappens verhindern; und *P. B. Croft* und *R. A. Peters* (Nature **155**, 175 [1945]) konnten durch Verabreichung der Aminosäure Methionin (die als leberparenchymschützender Stoff gut bekannt ist) die N-Ausscheidung nach Verbrennungen bei Ratten deutlich verringern.

Bei solchen und anderen Versuchen ist es nicht leicht zu erkennen, welches der Angriffspunkt der experimentellen Einwirkungen ist, ob er lokal bedingt oder im allgemeinen Stoffwechsel zu suchen ist. Wie schon am Anfange gesagt, herrscht im Organismus ein dynamisches Gleichgewicht; und nun sei hinzugefügt, daß der alte Begriff einer relativen Stabilität des Protoplasmas nicht mehr haltbar ist. Insbesondere haben die schönen Versuche von *R. Schönheimer* (The dynamic state of body constituents, Harvard Univ.Press, Cambridge, Mass. 1942), mit stabilen H- und N-Isotopen ausgeführt, nachgewiesen, daß ein unaufhörlicher Austausch von Molekülen zwischen Protoplasma und kreisenden Flüssigkeiten und sogar ein reger Wechsel der konstituierenden Atome in den einzelnen Molekülen stattfindet. So z. B., wenn wir einem Tiere eine das ^{15}N enthaltende Aminosäure per os verabreichen, ist dieses N-Isotop nach wenigen Tagen in fast allen Aminosäuren der Körperproteine zu finden, was wohl die große Geschwindigkeit des N-Umsatzes und die früher nicht vermutete Labilität der Molekül- und Atomverbände im lebenden Protoplasma beweist. In einem entzündlichen Herd soll der Umsatz noch rascher und reichlicher stattfinden und jeder von außen oder auf dem Blutwege kommenden Beeinflussung gegenüber noch empfindlicher sein. Ich weiß nicht, ob Isotopenstudien über die Entzündung schon vorliegen: sie dürften jedenfalls für die Analyse des lokalen Stoffwechsels und der verschiedenen lokal-allgemeinen gegenseitigen Beeinflussungen von großer Bedeutung sein.

Einen besonderen Fall der Beeinflussung der Entzündung durch den allgemeinen Körperzustand bildet die *allergische Entzündung:* hier stellt eine Antigen-Antikörperreaktion die schädigende Noxe dar. Auf die auch nur knappe Behandlung dieses Forschungsgebietes muß ich

verzichten; ich werde ganz kurz nur einige Gesichtspunkte berühren[1]). Die Reaktion zwischen den im Gewebe auf Grund einer vorangehenden Sensibilisierung vorhandenen Antikörpern und dem Reinjektionsantigen scheint besonders befähigt, die örtliche Entstehung der Entzündungswirkstoffe zum Ausbruch zu bringen. Es ist eine Störung des kolloidalen Gleichgewichtes des Protoplasmas dabei als erster Vorgang nach der Antigen-Antikörperbindung anzunehmen, welcher schon an und für sich schwere Störungen im Zellenleben zur Folge haben kann (und eine Rolle in der Entstehung des anaphylaktischen Schocks, d. h. der allgemeinen Anaphylaxie spielen dürfte); dann, als zweiter Schritt im pathologischen Geschehen, muß eine lokale Überschwemmung mit den histamin-cholinartigen Stoffen, Leukotaxin usw. angenommen werden, mit eventuellem Übertritt ins Blut (die lokale Anaphylaxie – einfache allergische Entzündung – kann in eine allgemeine, mit funktioneller Störung gewisser glatter Muskulaturen, übergehen). Wir wissen nicht, wie die zuerst rein kolloidale Veränderung die chemischen Prozesse einleitet, die zur Wirkstoffbildung führen: hier kann die Kenntnis der hohen Labilität der Protoplasmamolekularverbände helfen. Die Koppelung des Antigens an gewisse antikörperartig geprägte Oberflächen von Zellenproteinen kann das Gleichgewicht im großen lebenden Molekül schwer stören, gewisse Kraftfelder verändern und die Freimachung von labil gebundenen Aminobasen oder Aminosäurenkomplexen zur Folge haben. Aber auch enzymatische Vorgänge, welche dem kolloidalen Zustand des Milieus manchmal sehr empfindlich sind, können dabei beeinflußt werden; und nicht nur Steigerung der zur Wirkstoffentstehung führenden Abbauvorgänge, sondern auch Hemmung der zur Inaktivierung der Wirkstoffe führenden Systeme könnte wohl stattfinden.

Die allergische Entzündung hat m. E. im Vergleich mit der normergischen keine qualitativen, ganz spezifischen Kennzeichen; sie hat bloß einen rascheren heftigeren Verlauf und läßt den finalistischen Charakter der Entzündung am besten in Erscheinung treten, indem sie das Antigen am Injektionsort blockiert und dem Ausbruch eines schweren Krankheitsbildes mehr oder weniger vorbeugt, wie schon seit langem von *Fröhlich* und von *Rößle* (1914) angenommen wurde[2]). Meistens haben wir es also

[1]) Es sei auf frühere Darstellungen verwiesen: *Rondoni:* Immunität usw. **1**, 10/11 (1928/29); *Spiller:* Inaugural-Diss., Univ. Münster/Westf., Würzburg 1937 und die bekannten Lehrbücher der Immunologie.

[2]) Anmerkung bei der Korrektur. Ein häufiges spezifisches Kennzeichen der Allergie besteht in der allgemeinen und lokalen Eosinophilie (Blut- und Gewebseosinophilie). Nun hat *Z. Z. Godlowski* (Brit. J. exp. Pathol. **29**, 511, 1948) die allergische Peritonitis des Meerschweinchens untersucht und nachgewiesen, daß die eosinophilen Exsudatszellen das als Antigen verwendete Protein enthalten und als dessen Träger wirken können.

mit einer *hyperergischen* Reaktion zu tun, bei welcher mehrere an und für sich nicht spezifische Kennzeichen zusammenzutreffen pflegen. In einer früheren Arbeit habe ich (Sperimentale **69,** 907 [1915]) (ich glaube zum ersten Male) beim Studium der experimentellen allergischen Entzündung die Trypanblauvitalfärbung angewandt und die frühzeitige Gefäßveränderung und die stürmische Leukocytenauswanderung dabei festgestellt. Die vitalfärbbaren hystiocytären Elemente schienen damals weniger beteiligt, weil die untersuchte Entzündungsart sehr akut war und nur die ersten Stadien in Betracht gezogen wurden. Die zahlreichen späteren Arbeiten aber, insbesondere aus der *Rößle*schen Schule, haben nachgewiesen, daß das Histiocytensystem wohl auch stark mitbeteiligt ist, daß also alle Phasen der normergischen Entzündung hier in gesteigerter Intensität und rascherer Folge wiedergegeben werden. Man hat sogar die besonders starke Aktivierung des Mesenchyms als eines Resorptions- und Verarbeitungsorganes mit späterer Bildung von Granulomen oder granulomartigen Knötchen hervorgehoben.

Natürlich haben die Art des Antigens, seine Verteilung und Resorptionsmöglichkeiten in einem bestimmten Organe eine gewisse Bedeutung: *L. Pozzi* (Sperimentale **89,** 652 [1935]) z. B. konnte nachweisen, daß bei der Reinjektion des Antigens in die Darmwand (Kaninchen) keine allergische Entzündung stattfindet, wenn das Antigen aus einem heterologen Serum dargestellt wird, ganz im Sinne einer vorangehenden Arbeit von *Scholer* (Z. Immunit.forsch. **79,** 99 [1933]); wenn man aber als Antigen eine Bakterienaufschwemmung benutzt, dann kommt auch in der Darmwand eine allergische Entzündung zustande, was wohl auf die Tatsache zurückzuführen sein dürfte, daß das Serum in einem so gefäßreichen Organ wie die Darmwand es ist, allzu schnell resorbiert wird und eine lokale Antigen-Antikörperreaktion kaum oder nicht stattfindet.

Eine besondere Versuchsanordnung muß hier erwähnt werden: bei einem sensibilisierten Tier wird die Reinjektion des Antigens parenteral (intraperitoneal oder intravenös, den allgemeinen tödlichen Schock natürlich vermeidend) ausgeführt; ungefähr gleichzeitig, während das Antigen noch im Blute kreist, wird an einem bestimmten Organe ein leichter entzündlicher Reiz ganz unspezifischer Natur angelegt; hier entsteht eine heftige Entzündung, viel heftiger als sie dem Reize an und für sich entsprechen würde, mit allen Eigentümlichkeiten einer allergischen Entzündung. Der lokale Reiz, der eine Hyperämie und eine Gefäßpermeabilisierung hervorrief, bedingte auch den Austritt des Antigens aus der Blutbahn und seine Berührung mit dem sensibilisierten Mesenchym, d. h. mit den dort befindlichen Antikörpern, und so den Ausbruch der örtlichen Anaphylaxie. Dies ist schon seit langem als Auersches Phänomen

bekannt. *Rößle* (Acta rheum. [Ned.] **8,** 29 [1936]) sagt treffend, daß am Orte des unspezifischen Reizes die Endothel-Schleusen (die Blutschranke) geöffnet werden; er hat für solche Vorkommnisse, bei denen sich die Realisation einer allgemeinen Disposition an einer bestimmten Körperstelle auslösen läßt, die Benennung «*Epagoge*» (von einem griechischen Worte abgeleitet, welches «hinlenken» bedeutet) vorgeschlagen. Nun sind einige Arbeiten von *F. Klinge* und Mitarb. (von 1927 ab; Lit. bei *Klinge:* Erg. Path. **1933,** 27) und von meinem früheren Mitarb. *V. Chini* (Boll. Soc. ital. Biol. sper. **5,** 519 [1929]; Arch. ital. Anat. e Istol. pat. **I,** 859 [1930]; Krankheitsforsch. **8,** 301 [1930]; Sperimentale **85,** 53 [1931]; Boll. Accad. med. Roma **1931,** 37) zu erwähnen, die diese Forschungsrichtung in die Gelenkpathologie eingeführt haben. *Klinge* hat zuerst ein Arthussches Phänomen im Kaninchenkniegelenk durch wiederholte Pferdeserumeinspritzungen hervorgerufen; er konnte dabei später die Entwicklung einer schleichenden deformierenden Arthritis beobachten. Eine schwere chronische Arthritis konnte aber von *Chini* dadurch hervorgerufen werden, daß die ganze Serumbehandlung nicht intraartikulär erfolgte, sondern intravenös oder intraperitoneal und das Gelenk mit gewissen leicht reizenden Stoffen injiziert wurde; diese Stoffe waren Aether, Chloroform oder *Harnsäure.* Ich hatte nämlich kurz vorher (Verh. dtsch. path. Ges. **25,** 119 [1930]) nachgewiesen, daß die Harnsäure im Verlauf des Arthusschen Phänomens eine besondere potenzierende und verstärkende Wirkung entfaltet; dieser Befund wurde viel später von *Klinge* (ibid. **31,** 435 [1938]) vollständig bestätigt. So konnte *Chini* das Auersche Phänomen mit Harnsäure (als Urate) im Kaninchenkniegelenk wiedergeben und die darauffolgenden schweren entzündlich-nekrotischen Veränderungen gründlich studieren. Solche *durch Urate lokalisierte allergische Arthritis* hat *Klinge* später (1938) ebenfalls beschrieben. Diese Versuche stellen eine Stütze für die von *Gudzent* und einigen Franzosen verfochtene allergische Theorie der Gicht oder, besser gesagt, des Gichtanfalles und der uratischen Arthritis dar (*Rondoni:* Krankheitsforsch. **9,** 211 [1931]). *A. Vannotti* (Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 45. Kongr. 1933; Virchows Arch. **292,** 55 [1934]) hat dann gesehen, daß auch die in die Gelenke injizierte Milchsäure dort die allergische Noxe lokalisiert und schwere chronische Arthroseerscheinungen hervorrufen kann.

Einige Stoffe also, die als normale Stoffwechselprodukte aufzufassen sind und die unter pathologischen Verhältnissen eine Anhäufung an bestimmten Orten oder im Blute erleiden können, sind im Stande, allergische Entzündungsvorgänge zu steigern und zu *fixieren.* Es scheint sogar, daß solche Stoffe auch normergische Entzündungsformen zu beeinflussen

vermögen: gewisse Versuche von *W. Beltrami* (Arch. Sci. med. **57,** 221 [1933]) mit Harnsäure und von *M. Calcinai* (Rend. Accad. Lincei, Serie 6a, **18,** fasc. 1/2 [1933]) mit Milchsäure haben Belege dafür gebracht, daß die parenterale Einführung dieser Stoffe bei Ratten eine durch Pinselung mit Crotonöl an der Ohrmuschel hervorgerufene Entzündung verstärken kann. Ich (Rend. Ist. Lomb. Sci. **65,** fasc. 11/15 [1932]) habe diese Stoffwechselprodukte als *humorale Cofaktoren* oder *Mit-Faktoren der Entzündung* betrachtet, indem ich dachte, daß solche Stoffe, wenn sie vom Blute her an ein von entzündlichen Reizen befallenes Organ herankommen, dort die Entzündungsbereitschaft erhöhen. Ich möchte hier einen chemisch definierten Fall der *Pathergie* im Sinne *Rößles* sehen. Wahrscheinlich sind solche Faktoren mit einer gefäßwandpermeabilisierenden Wirkkraft versehen, was tatsächlich *Chini* (J. exper. Med. **53,** 1 [1931]) durch In-vitro-Versuche über Farbstoffdiffusion unter Einwirkung der Harnsäure nahelegte und *G. Carbognin* (Atti Soc. med.-chir. Padova, 12. Juni 1931) durch Versuche am Frosch bestätigte. Eine große Menge von normalen und pathologischen Metabolyten kann wahrscheinlich die Entzündung, die allergische ebenso wie die normergische, beeinflussen, man darf dabei nicht nur die so oft in Betracht gezogenen histaminartigen Stoffe, sondern auch allerlei Abkömmlinge eines normalen oder pathologischen, lokalen oder allgemeinen Stoffwechsels experimentell prüfen. Wahrscheinlich gelten auch hier bestimmte Verknüpfungen zwischen gewissen Co-Faktoren und gewissen Entzündungsreizen: ein Stoff welcher eine bestimmte Entzündungsart steigert, kann bei einer andern unwirksam sein oder im entgegengesetzten Sinne wirken.

Zusammenfassung

Die Äußerung des entzündlichen Komplexes kann durch verschiedenartige lokale und allgemeine Faktoren beeinflußt werden, so z. B. durch die Ernährung. Ein spezieller Fall wird durch die sog. allergische Entzündung dargestellt, wobei eine Antigen-Antikörper-Reaktion eine Rolle spielt. Die allergische Reaktion kann durch gewisse experimentelle Anordnungen in bestimmten Organen fixiert werden (experimentelle Gelenkerkrankungen). Einige Stoffe, die als Stoffwechselprodukte zu betrachten sind, vermögen die Entzündungsbereitschaft der Gewebe zu steigern: sog. humorale Co-Faktoren der Entzündung (Harnsäure, Milchsäure usw.). Auch die entzündlichen Exsudate enthalten Substanzen, die eine steigernde Wirkung auf entzündliche Vorgänge auszuüben und die Wucherungsvorgänge des Bindegewebes (Wundheilung) zu fördern imstande sind. Der Mineralhaushalt kann ebenfalls die Entzündung beeinflussen.

Résumé

La manifestation du complexe inflammatoire peut être influencée par divers facteurs locaux et généraux, par l'alimentation par exemple. Un cas spécial est constitué par ce que l'on appelle la phlogose allergique, dans laquelle intervient une réaction antigène-anticorps. La réaction allergique peut être localisée à des organes déterminés dans certains cas expérimentaux (arthropathie expérimentale). Certaines substances, que l'on peut considérer comme des produits du métabolisme, peuvent stimuler la réaction phlogistique des tissus; elles sont désignées comme cofacteurs humoraux de l'inflammation. Les exsudats contiennent, eux aussi, des substances stimulant l'inflammation et favorisant les processus de régénération du tissu conjonctif (guérison des blessures). Le bilan minéral peut aussi influencer l'inflammation.

Riassunto

La manifestazione del complesso infiammatorio può essere influenzata da svariati fattori locali e generali: così ad esempio dall'alimentazione. Un caso speciale è rappresentato dalla cosiddetta flogosi allergica, nella quale ha parte una reazione antigene-anticorpi. La reazione allergica può essere fissata in speciali organi in alcuni casi sperimentali (artropatie sperimentali). Certe sostanze, considerabili come prodotti metabolici, possono esaltare la responsività flogistica dei tessuti: cosiddetti co-fattori umorali dell'infiammazione. Anche gli essudati contengono sostanze che hanno azione esaltante per l'infiammazione e promuovono i processi produttivi del connettivo (guarigione di ferite). Il bilancio minerale può pure influenzare l'infiammazione.

Summary

The occurrence of inflammatory syndromes may be influenced by various local and systemic factors, e.g. by nutrition. A special case is provided by what is known as allergic inflammation, in which an antigen-antibody reaction takes part. In certain experimental cases (experimental arthropathy), the allergic reaction can be localized in definite organs. Certain substances, which may be considered as metabolic products, can stimulate the inflammatory reaction of the tissues; these are known as humoral phlogogenic co-factors. The exudates themselves contain substances which stimulate inflammation and promote the processes of regeneration in the connective tissue (healing of the wounds). The mineral balance can also exercise an influence on the inflammation.