

ALLERGISCHE DIATHESE UND ALLERGISCHE ERKRANKUNGEN

VON

DR. HUGO KÄMMERER

PROFESSOR DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
LEITENDEM ARZT DER INNEREN ABTEILUNG
DES NYMPHENBURGER KRANKENHAUSES ZU MÜNCHEN

ZWEITE VERMEHRTE UND VERBESSERTE AUFLAGE

MIT 4 ABBILDUNGEN



MÜNCHEN
VERLAG VON J. F. BERGMANN
1934

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN

ISBN-13: 978-3-642-89925-6 e-ISBN-13: 978-3-642-91782-0
DOI: 10.1007/978-3-642-91782-0

COPYRIGHT 1934 BY J. F. BERGMANN IN MUNICH

Softcover reprint of the hardcover 2nd edition 1934

Vorwort zur ersten Auflage.

Nach Abschluß dieses Buches und im Begriff, es der Öffentlichkeit zu übergeben, habe ich fast ein wenig das Gefühl jenes Reiters vom Bodensee aus der bekannten Ballade. Ein Gefühl nachträglichen Schreckens bei dem Gedanken, auf dem schwankenden Boden eines vielfach noch so ungeklärten und problematischen Gebietes einen vielleicht zu kühnen Ritt gewagt zu haben. Erst die Vertiefung in den Stoff ließ mich die Schwierigkeiten erkennen, die auf Schritt und Tritt einer abschließenden Urteilsfällung noch entgegenstehen. Allerdings sah ich den Reiz meiner Aufgabe von Anfang an nicht etwa nur darin, dem Unkundigen oder Halbkundigen ein neues Wissensgebiet darzustellen und zusammenzufassen, ihm die diagnostischen und therapeutischen Wege eines noch jungen Forschungszweiges zu zeigen. Ansporn für meine Arbeit waren mir schließlich gerade das Problematische, die fast zwischen jeder Zeile auftauchende offene wissenschaftliche Frage, die bisherige Mangelhaftigkeit experimenteller Durchforschung. Sie waren mir Ansporn und Reiz, weil ich hoffen durfte durch eine Zusammenfassung auch der Probleme den forschenden und experimentierenden Arzt zu Versuchen und eigenem Nachdenken über den Stoff anregen zu können. — Fast ein Jahr nach Beginn meiner Vorarbeiten erschien das Buch STORM VAN LEEUWENS „Allergische Erkrankungen“, das mir bei der ersten flüchtigen Betrachtung mein eigenes überflüssig zu machen schien. Der Einblick in das kleine Werk des verdienten Autors zeigte mir jedoch bald, daß wegen der völlig anderen Anlage und Bearbeitungsweise meines eigenen Buches dieses Bedenken keine Berechtigung hat. — Als Grundlage für das Verständnis des ganzen Stoffgebietes wurde ein Kapitel über die *experimentelle Anaphylaxie* — auf die Bedürfnisse dieses Buches zugeschnitten — für unerläßlich gehalten. Innerhalb dieses Kapitels verdienten meines Erachtens die *Shockgifte*, vor allem das *Histamin*, eine breitere Bearbeitung. Ich habe mich bemüht, die mehr praktischen Teile so zu gestalten, daß der Praktiker ohne weiteres an Hand der Angaben auch diagnostische und therapeutische Technizismen auszuführen vermag. Der relativ breite Raum der in den Einzelkapiteln pathogenetischen Erörterungen gewidmet ist, wird den nicht verdrießen, der nicht nur Ergebnis sondern auch Verständnis sucht. Wenn ich auch an geeigneter Stelle mit der eigenen Meinung nie zurückhielt, glaubte ich, diese doch nicht ungebührlich in den Vordergrund stellen zu sollen und zog vor, auf strittigem Gebiet verschiedenen Ansichten das Wort zu geben. — Die Literatur über allergisch-anaphylaktische Vorgänge in der menschlichen Pathologie, besonders die nicht deutsche, ist derart angeschwollen, daß mich die Sorge nicht los läßt, vielleicht wichtige Arbeiten übersehen oder nicht genügend berücksichtigt zu haben. Auch sind ja jedem Buch im Interesse seiner Übersichtlichkeit und seines Umfanges Grenzen gezogen. Ich bitte Autoren, die sich vernachlässigt fühlen, Verständnis für die Grenzen meiner Leistungskraft zu zeigen und mir ihre Sonderdrucke zu übersenden. Die Literatur des Jahres 1925 konnte übrigens nicht mehr ganz vollständig berücksichtigt werden.

So hoffe ich, daß das Buch seinen Leserkreis finden und vielleicht auch Interesse für ein Gebiet wecken wird, das bis jetzt in Deutschland weit weniger als im Ausland Forscher und Praktiker beschäftigte.

Schließlich möchte ich nicht verfehlen, auch an dieser Stelle meiner technischen Assistentin Fräulein HILDE ROSSBACH für ihre unermüdliche, treue und opferfreudige Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

München, im Frühjahr 1926.

HUGO KÄMMERER.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Seit der ersten Auflage dieses Buches ist das Schrifttum über Allergie von einem lichten Gehölz zu einem unübersehbaren Urwald angewachsen mit viel Gestrüpp und Schlinggewächsen zwischen hochragenden Bäumen. Wer sich, wie Verfasser, durcharbeiten muß, braucht, figürlich gesprochen, Beil und Säge, ist auch dann noch zu mancherlei Um- und Irrwegen genötigt, kann leicht an Wesentlichem vorüberlaufen. Ich muß daher um Nachsicht bitten, wenn mir dieser Versuch einer Synthese des schwierigen und noch ganz im Fluß befindlichen Themas nicht restlos geglückt sein sollte. Zwei Gesichtspunkte leiteten mich vor allem bei der Bearbeitung dieser Auflage. Zunächst die Bedürfnisse des Klinikers und Arztes. Er sollte alles finden, was ihm die praktische Durchführung eigener klinischer Beobachtungen, eigener Diagnosestellung und Therapie ermöglicht. Dann die Bedürfnisse des Forschers: er sollte sich über das noch Ungeklärte, das Begonnene, noch Strittige, über heuristisch wertvolle Theorien unterrichten können. Ich hege den innigen Wunsch, daß das Buch mithelfen möge, die Forschung und die klinischen Erfahrungen über die in den letzten Jahren für die gesamte Pathologie so wichtig gewordenen Fragen der Allergie zu beleben und anzuregen. So ist in der zweiten Auflage viel Neues hinzugekommen und der Umfang des Buches mußte notgedrungen anwachsen. Krankheitsbilder, an deren Beziehungen zur Allergie man vor einigen Jahren noch nicht im entferntesten dachte, bedurften einer Erörterung. Die Diätetik, die zur Zeit in der gesamten Medizin einer Blüteperiode entgegengeht, bedurfte auch für den vorliegenden Gegenstand einer breiteren Darstellung.

Ich habe mit Kritik und eigener Ansicht nicht gespart, glaubte aber im Interesse der Forschung und des in jugendlichem Wachstum stehenden Gebietes auch so manches noch nicht völlig Ausgereifte ohne allzu strengen Maßstab anführen zu sollen. Ich werde zufrieden sein, wenn die Kritik die zweite Auflage mit dem gleichen Wohlwollen aufnimmt wie die erste, um deren Verbesserung ich mich nach bestem Können bemühte.

München, im August 1934.

HUGO KÄMMERER.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Vorwort	III
A. Allgemeiner Teil.	
I. Begriff der Allergie und der allergischen Erkrankungen	1
Hyperergie, Pathergie, Parallerie	5
Allergischer Symptomenkomplex	6
II. Die experimentelle Anaphylaxie	8
Natur der Antigene	9
Chemische und physikalische Beschaffenheit der Antigene	10
Mengenverhältnisse für Injektion und Reinjektion	13
Der anaphylaktische Antikörper	13
Symptome und Kennzeichen der Anaphylaxie	14
Tabelle der Shocksymptome	14
Wesen und Sitz der anaphylaktischen Reaktion	18
Capillarendothelien	19
Shockorgane	22
Physikalische oder chemische Vorgänge bei der anaphylaktischen Reaktion?	25
Sogenannte Shockgifte (von anaphylaktischer Sensibilisierung unabhängig)	26
Histamin	28
a) Wirkungen auf die Gefäße	31
b) Wirkung auf das Herz	32
c) Beziehungen zu inneren Drüsen	32
d) Wirkung auf die Lungen	32
e) Beziehungen zur Leber	33
f) Beziehungen zu Magen und Darm	33
g) Nachweis im Urin	34
h) Wirkung auf das Blut.	34
i) Wirkung auf die Haut	35
k) Wirkung auf das vegetative Nervensystem	35
Andere biogene Amine, besonders Cholin	35
Die sogenannten Serotoxine	36
Beziehung der Anaphylaxie zur Blutgerinnung	37
Antianaphylaxie	38
Bakterien und echte Anaphylaxie	39
Tuberkulin und echte experimentelle Anaphylaxie	40
Gibt es eine echte Anaphylaxie beim Menschen?	41
Vererbbarkeit der echten experimentellen Anaphylaxie?	43
III. Allergische Diathese (Konstitution) und allergische Disposition	44
Begriffliches und Ansichten der Autoren	44
<i>Angeborene</i> spezifische Allergie	45
Psychisch-nervöse Einflüsse	51, 61
Heredität	52
Alter	56
Rassen und Konstitutionstypen	56
Unspezifische Hauterregbarkeit und allgemeine allergische Diathese	59
Zerfallsprodukte	60
Zeit und Jahreszeit	60
Vegetatives Nervensystem, Capillarsystem, Reticuloendothel	61
Haut- und Schleimhautlädierbarkeit, lymphatisch-exsudative Diathese	63
Darm und Leber	64

	Seite
Innersekretorische Drüsen	65
Allergische Disposition, Änderung allergischer Bereitschaft durch Infektionen	70
Mineralstoffwechsel	72
IV. Idiosynkrasien	74
Begriffliches und Allgemeines	74
Isotoxische und allergische Idiosynkrasien	75
Angeboren, durch Sensibilisierung erworben	76
Vegetatives Nervensystem	78
Psyche	79
Heredität	80
Einzelne Idiosynkrasien	81
Pflanzen und Pflanzenstoffe	81
Tierische Stoffe	85
Insekten und Raupen	85
Muscheln und Krebse	87
Fische	88
Kröten, Frösche usw.	89
Eier	89
Serumkrankheit	90
Fleisch usw.	92
Arzneimittel, Insulin	93
Metalle	101
Sogenannte physikalische Allergie	103
V. Die Allergene und die diagnostische Prüfung auf Allergie	104
Allgemeines	104
Die häufigsten Allergene	106
Bedeutung der Hautreaktionen, Technik, Registrierung.	110
Bakterielle Allergene	121
Expositionsversuch, Erkennung des allergischen Zustandes im allgemeinen	126
Methoden der Extraktbereitung	128
Nahrungsmittel	129—137
Tierhaare	129—137
Pflanzliche Proteine	129—137
Tierische Proteine	129—137
Extraktbereitung aus Fleisch	130—137
Extraktbereitung aus Eiern.	130
Bakterienextrakte (Vaccinen)	138
Methode von PRAUSNITZ-KÜSTNER	139
VI. Die Eosinophilie	142
Eosinophile Diathese, konstitutionelle Hypereosinophilie	144
Nervus vagus	144
Arthritismus	145
Eosinophilie bei Allergien und anderen Krankheitszuständen	145
Eiweißspaltprodukte	148
VII. Die WIDALsche hämoklasische Krise.	150
Pathognomonischer Wert von Leukocytenchwankungen	151
Nervöse Reflexwirkung	152
Erythrocytensenkungsbeschleunigung	153
Vegetatives Nervensystem und Verteilungsleukopenie.	153
VIII. Allgemeine Therapie der allergischen Erkrankungen	154
Adrenalin, Ephedrin, Ephetonin usw.	154
Atropin	155
Calcium	155
Innere Sekrete (außer Adrenalin)	157
Diät.	157
Unspezifische desensibilisierende Therapie	162

	Seite
Skeptophylaxie	162
Pepton	163
Eigenserum- und Eigenblutbehandlung	165
Unspezifische Proteinkörpertherapie	165
Tuberkulin	168
Schwefel, Magnesiumthiosulfat usw.	169
Röntgenbestrahlung	170
Höhensonne, Hormonpräparate	172
Spezifische Therapie	173
A. Durch Desensibilisierung	173
Nahrungsmittel	174
In Pillenform	175
Subcutan	176
Cutan	176
Epidermisbestandteile	176
Bakterien	177
Autogene Vaccinen	178
Methoden von W. THOMAS	178
DANYSZsche Mischvaccine aus der Intestinalflora	181
Stauballergene, Schimmelpilze	181
B. Räumlicher Schutz vor dem Allergen	182
Klimawechsel	183
Miasmenfreie Zimmer	183
B. Allergische Erkrankungen.	
IX. Die Nesselsucht	184
Nahrungsmittel	185
Leberfunktion	186
Arzneimittel	186
Infektionsherde	187
Lichtwirkung	187
Innere Sekrete	187
Vegetatives Nervensystem	188
Histopathologische Genese	188
Angioneurose oder Entzündung	189
Urticaria factitia und Histaminquaddel	190
Therapie	190
X. Asthma bronchiale	193
Begriffliches und Allgemeines	193
Pathologisch-Anatomisches	194
Krankheitseinheit	194
Neurose	196
Vagotonie	197
Reflexasthma	197
Vererbung, Arthritismus	198
Rein paratypisch erwerbbar?	200
Einteilungsschemen	200
Eigenes Schema	201
Nutritives Asthma	202
Staubasthma	204
Epidermisbestandteile als Allergene	207
Milben	208
Schimmelpilze	208
Bakterienwirkung, Bedeutung akuter Infektionen der Respirationsorgane	209
Bakterienprodukte, Pollenproteine	209
Asthma und Tuberkulose	214
Klimaallergene, Miasmen	216

	Seite
Regionäre Einflüsse	216
STORM VAN LEUWENS Forschungen	216
Miasmenfreies Zimmer	218
Echinococcus, Bleiasthma u. a.	222
Arzneimittelasthma	222
Fellfärberasthma	223
Shockgifte des Darmes?	223
Psychische Einflüsse	224
Asthma und Hautkrankheiten	224
Asthma und innere Drüsen	225
Therapie	226
Akuter Anfall und Dauerbehandlung	226
Physikalische Behandlung, Fieberbehandlung	228
Antiallergische Behandlung (siehe Kapitel VIII)	228
Operative Behandlung	229
XI. Eosinophiler Bronchialkatarrh	231
XII. Das Heufieber	232
Erblichkeit	233
Pflanzentabellen	235—237
Diagnostische Prüfungen mit Pollenextrakt	238
Atypische Verlaufsarten	242
Therapie	243
Desensibilisierungsmethoden, Polleneinheit	245
Passive Immunisierung, unspezifische Therapie	251
Diätversuche	252
Heufieberbund	254
XIII. Rhinitis vasomotoria	254
XIV. Angioneurotisches Ödem (QUINCKE)	257
Heredität	258
Beispiele	259
Allergisch-alimentäre Genese	261
Bakterienstoffe	262
XV. Allergisch-anaphylaktische Magen-Darmstörungen	264
Enteritis anaphylactica	264
Eosinophile Darmkatarrhe, Gallenblase	264
Isoliertes periodisches Erbrechen	266
Colica mucosa, spastische Obstipation, Ulcus ventriculi usw.	268
XVI. Die Migräne	271
Konstitutionstypen, Harnsäure	272
Beziehungen zur Epilepsie	272
Vasospasmus?	274
Erhöhter Liquordruck	275
Endokrines System	276
Toxische Stoffwechselprodukte	276
Allergie und Anaphylaxie	277
Therapie	280
Schwindelzustände, Menière	282
XVII. Epilepsie	283
Vererbbarkeit, Migräne, Harnsäure	283, 284
Toxikose? Stoffwechseluntersuchungen	285
Oxydationsstörung. Autointoxikation	285
Intervalläre Schwankungen, Alkalose, Azidose	286
Allergie, Anaphylaxie	288
Eosinophilie	289

	Seite
XVIII. Schwangerschaftstoxikosen (besonders Eklampsie)	291
Placentaeiweiß blutfremd	291
Placentapreßsaft im Experiment	292
Azidose	292
Toxische Placentafemente? Adrenalinartige Substanzen	293
Darmfäulnis. Hypophysen und Nebennieren	293
Peptonvermehrung im Blut	294
Keine einheitliche Giftwirkung. Allergische Diathese	295
Therapie	295
XIX. Die SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura (hämorrhagische Capillar- toxicose)	296
Hauptsymptome und Beispiel	296
Provokationsversuch, Capillarschädigung	297
Verwandschaft mit allergischen Zuständen	297
SANARELLI-SHWARTZMANNsches Phänomen.	299
Konstitution	299
Allergene und Shockgifte.	300
Anhang: Paroxysmale Hämoglobinurie.	301
XX. Beziehungen zum Harnsäurestoffwechsel. Intermittierende Ge- lenkschwellungen, Gicht	302
Entzündungsvorgänge, Zellerfall	302
Störung des Purinstoffwechsels?	303
Arthritismus	304
Gicht und intermittierende Gelenkschwellungen.	304
XXI. Gelenkrheumatismus und Allergie	310
Sensibilisierung und hyperergische Entzündung	310
Frage der Streptokokken, Tierversuche	311
XXII. Andere Infektionskrankheiten und Allergie	313
XXIII. Einiges über Hautkrankheiten, besonders Ekzem	315
Die Haut als degeneratives Organ	316
Epithel oder Subcutis	316
Prüfungsmethode der Ekzembereitschaft, Läppchenprobe	316
Mannigfaltigkeit der Ekzemgenese	317
Jahreszeitliche Schwankungen	318
Alimentäre, chemische, arzneiliche Allergene.	319
Ekzema infantum (MORO)	320
Spätexsudatives Ekzematoid (ROST)	320
XXIV. Nieren und Allergie	322
Hämatogene Nierenerkrankungen	323
Erkrankungen der ableitenden Harnwege	323
Enuresis nocturna	324
XXV. Herz- und Gefäßstörungen durch Allergie	324
Essentielle Hypertension	324
Thromboangitis obliterans	325
Angina pectoris	325
Rhythmus- und Leitungsstörungen	326
Paroxysmale Tachykardie	326
XXVI. Operationen und Allergie	327
Schluß	327
Anhang: Fragebogen	328
Weiter zum Teil im Text nicht angeführte neuere Literatur	331
Namenverzeichnis	336
Sachverzeichnis	345

A. Allgemeiner Teil.

I. Begriff der Allergie und der allergischen Erkrankungen.

Bei dem Versuch, den Erscheinungsbereich richtig zu umfassen, der heutzutage durch das Wort *Allergie* ausgedrückt wird, oder besser klar zu umreißen, welchen Erscheinungsbereich ich hier mit dem Ausdruck Allergie zusammenfassen möchte — ist es durchaus notwendig auf den Vater des Wortes, v. PIRQUET, zurückzugehen und seine erste Definition uns vor Augen zu halten. Wir müssen dabei prüfen, ob wir nach unserem heutigen Denken, unseren jetzigen Erfahrungen diese Definition noch in allen Stücken beibehalten wollen. Als v. PIRQUET¹ das Wort erfand, dessen Prägung damals zur Bezeichnung so vieler neu beobachteter Erscheinungen eine Notwendigkeit war, schwebten ihm in der Hauptsache Infektions- und Immunitätsvorgänge vor, er setzte stets eine „Vorbehandlung“ voraus². Er sagt: Allergie ist die *veränderte Reaktionsfähigkeit*, welche der menschliche oder tierische Organismus durch das Überstehen einer Krankheit oder durch Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen erwirbt.

Wie äußert sich diese Reaktionsänderung?

1. *In einer zeitlichen Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit.* Man denke an die Tuberkulose, Pocken, Serumreinjektion. Spritzt man einem gesunden Meerschweinchen zum erstenmal Tuberkelbacillen ein, so verheilt die Impfstelle zunächst, nach 10—14 Tagen entsteht ein Knötchen, das später zerfällt. Spritzt man die Tuberkelbacillen einem tuberkulösen Meerschweinchen ein, so tritt schon in den ersten Tagen eine umschriebene Hautnekrose auf. Erstimpfungen der Schutzpockenimpfung reagieren nach 8—11 Tagen, Revaccinierte schon viel früher. Die Serumkrankheit eines nie mit Serum Behandelten setzt nach 8—11 Tagen ein, bei Wiederholung der Serumeinspritzung, je nach der Zeit des Intervalls, sofort oder nach 4 Tagen.

2. *In einer quantitativen Änderung der Reaktionsgröße.* Der Organismus kann gegen den betreffenden Stoff über-, unter- und unempfindlich werden.

3. *Schließlich in einer qualitativen Änderung der Reaktionsart.* In seiner Monographie über Allergie und Anaphylaxie hebt DOERR³ mit Recht hervor, daß dieser von PIRQUET zunächst für Immunitätsvorgänge geprägte Zustand weiterer Deutung zugänglich sei. Alle die Stoffe, die imstande sind, Immunitätsreaktionen auszulösen, Antikörper zu erzeugen, nennen wir *Antigene*. Wir sehen nun täglich und DOERR weist in der erwähnten Abhandlung darauf hin, daß

¹ v. PIRQUET: Erg. inn. Med. 1 (1904).

² Später nahm v. PIRQUET das Wort Allergie öfters in einem weiteren Sinn, z. B. wenn er von einer Allergie gegen bösartige Geschwülste je nach Alter, Geschlecht usw. spricht. Vgl. sein Buch: Allergie des Lebensalters. Die bösartigen Geschwülste. Leipzig: Georg Thieme 1930.

³ DOERR: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen v. KOLLE-WASSERMANN, 2. Aufl., Bd. 2.

auch gegen nicht eiweißartige Substanzen, Stoffe genau bekannter chemischer Konstitution, Arzneimittel, etwa wie Morphinum oder Aspirin Zustände „veränderter Reaktionsfähigkeit“ bei manchen Individuen zustande kommen können. Ist die Zweckmäßigkeit, den Begriff in dieser Hinsicht zu erweitern, d. h. ihn auf nicht eiweißartige Stoffe auszudehnen, ohne weiteres einleuchtend, so besteht andererseits die Gefahr, den Begriff bis zur Verwaschenheit umfassend zu machen. Ist denn nicht veränderte Reaktionsfähigkeit eine Bezeichnung, die wir fast auf jede Krankheit anwenden können? Wenn ein vorher gesunder Mensch diabetisch wird, also eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Kohlehydratzufuhr zeigt, so können wir von einer „veränderten Reaktionsfähigkeit“ sprechen, aber niemand wird es einfallen, diesen Zustand etwa als Allergie zu bezeichnen. Man sprach vielfach auch dann von Allergien gegen nicht antigene Stoffe, wo es sich um die *Angewöhnung*, um die *geringere Empfindlichkeit* z. B. gegen Morphinum handelt. Das sollte man meines Erachtens vermeiden, wenn wir nicht den Begriff „Allergie“ zu allgemein und daher nichts besagend und überflüssig machen wollen. Wem wird es einfallen einen an hohe Dosen gewöhnten Morphinen morphiumallergisch nennen zu wollen? Ohne sich über die Grenzen des Begriffes klar zu sein, verbindet jeder doch unwillkürlich, aus seinem Sprachgefühl heraus und in mehr oder weniger unbewußter Berücksichtigung des derzeitigen Sprachgebrauches etwas anderes als Arzneimittelstumpfheit, ich möchte fast sagen, *etwas Aktiveres* mit diesem Begriff, eine „*Reaktion*“. Auch die Überempfindlichkeitszustände gegen nicht antigene Stoffe werden nicht immer so ohne weiteres dem Allergiebegriff untergeordnet werden können. Wenn *Kumulationswirkungen*, Speicherungen der Stoffe im Körper vorliegen und dadurch eine erhöhte Empfindlichkeit vorgetäuscht wird, so ist das auch etwas anderes als wir hier meinen. Die Sache liegt jedoch anders und nähert sich dem Allergiegebiet, wenn sich keine Retention chemischer Giftstoffe nachweisen läßt oder doch so geringfügig ist, daß eine Summationswirkung zur Erklärung der starken Folgeerscheinungen nicht ausreicht. LEWIN und ZIELER¹ dachten an eine „*funktionelle Kumulation*“. Sie stellen sich vor, daß wiederholte Reize, welche die Zelle vor deren Rückkehr in den normalen Gleichgewichtszustand treffen, hochgradige Reaktionen veranlassen könnten. Wir schütteln jedoch nachdenklich den Kopf, wenn wir eine *Steigerung oder Potenzierung der gewöhnlichen pharmakologischen Wirkung* eines Mittels als Allergie bezeichnen sollen. Ich glaube nicht, daß irgend jemand ungewöhnliche Toxizität einer kleinen Digitalisgabe mit raschem Eintreten von Bradykardie, Bigeminie, Oligurie so bezeichnen möchte.

Der alte Ausdruck *Idiosynkrasie* hat eine große Verwandtschaft mit dem Begriff Allergie, gerade bei ihm denken wir in erster Linie an im Sinne der klassischen Laboratoriumsanaphylaxie nicht antigene Körper. Idiosynkrasien sind nun in der Regel *angeboren* und es fragt sich, ob die Definition einer Allergie auch *angeborene Zustände* zuläßt. Wir werden auf die Definition auch der Idiosynkrasie noch zurückkommen müssen. Bei Erörterung der Zustände „veränderter Reaktionsfähigkeit“ können wir den Begriff der *Disposition* nicht umgehen. Hier sind die *Definitionen* BEHRINGS² von besonderem Interesse. Er stellte eine *idiopathische Disposition* einer *toxopathischen* gegenüber.

¹ LEWIN u. ZIELER: Münch. med. Wschr. 1912, Nr. 30.

² BEHRING, v.: Hamb. med. Überseh. 1914.

Unter ersterer versteht er einen *angeborenen*, in der *Konstitution* begründeten Zustand, unter diesem eine während des Lebens *erworbene*, nicht in der Anlage begründete Bereitschaft. Die *idiopathische Disposition* umfaßt 1. die *Idiosynkrasie*, d. i. die angeborene Überempfindlichkeit gegen normalerweise unschädliche Agenzien von ganz bestimmter Art. 2. *Diathesen*: angeborene Überempfindlichkeit gegenüber normalerweise unschädliche Agenzien der verschiedensten Art. Zu der *toxopathischen Disposition* gehören nach v. BEHRING: 1. die *Anaphylaxien*, d. i. die *isopathisch erworbene humorigene Überempfindlichkeit* gegenüber mehr oder weniger unschädlichen Agenzien von ganz bestimmter Art. 2. *Nicht anaphylaktische Toxinüberempfindlichkeit*, isopathisch erworben, histogen.

DOERR¹ definiert die *Idiosynkrasie* als eine besondere Körperbeschaffenheit vereinzelter Menschen, derzufolge die orale Aufnahme oder externe Applikation von bestimmten Stoffen, die sonst anstandslos ertragen werden, qualitativ abnorme und ungewöhnlich intensive Krankheitserscheinungen nach sich ziehen. Manche von diesen Stoffen sind als Antigene bekannt, die Mehrzahl richtet sich aber gegen nicht antigene Stoffe. Nun läßt DOERR keinen Zweifel darüber, daß sowohl die echten eiweißanaphylaktischen Zustände, wie andererseits die von ihm in der zitierten Weise definierten angeborenen Idiosynkrasien zu den Allergien gerechnet werden müssen. *Also zur Erweiterung des ursprünglichen v. PIRQUETSchen Begriffes kommt vor allem einmal die Hereinbeziehung gewisser angeborener Zustände.*

Sollen wir *Allergie* also vielleicht mit den BEHRINGschen Begriffen *Idiosynkrasie*, *Diathese*, *Anaphylaxie* identifizieren? BEHRING spricht nur von *Überempfindlichkeit*, in unserem Begriff liegt aber die *Anderempfindlichkeit*, und ob man alle seine Diathesen subsumieren soll, ist auch fraglich. Es wird gut sein, sich noch nach anderen Definitionen umzusehen. O. MÜLLER² hat eine Tabelle: *Manifestationen der Diathesen* aufgestellt (vgl. S. 58). In dieser rubriziert er allergische Erscheinungen teilweise unter *exsudativer*, teilweise unter *neuroarthritischer Diathese*. J. BAUER³ definiert die exsudative Diathese als einen besonderen Typ abwegiger Körperverfassung, deren Abgrenzung von pathologisch-anatomischen und pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten ausgehe. Gemeinsames Merkmal ist die auffallende Neigung zu oberflächlichen Entzündungen mit starker exsudativer und proliferativer Reaktion unter der Einwirkung gewisser de norma meist belangloser exogener Schädigungen. Bei Erwachsenen zeige sich das besonders in der Disposition zu Heuschnupfen, Bronchialasthma, Colica mucosa usw. Durch die Verteilung allergischer Erscheinungen in der MÜLLERSchen Diathesentabelle in die einzelnen Unterabteilungen wird der Begriff Allergie viel zu verwaschen. Auch wird es kaum angehen, den Begriff der exsudativen Diathese etwa mit dem der Allergie zu identifizieren, wenn man z. B. sieht, was O. MÜLLER alles unter diesem Begriff zusammenfaßt. Sind da doch unter anderem *thyreotoxische* Syndrome bis zum schweren Basedow, Syndrome von Störungen des *chromaffinen Systems* mit Hyperglykämie und Hypertension u. a. einbegriffen. Hier bedarf es schärferer Definition.

¹ DOERR: Verslg. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte. Innsbruck 1924.

² MÜLLER, O.: Med. Klin. 1917, Nr 15.

³ BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.

COCA¹ spricht von „*Hypersensitiveness*“ und faßt damit Anaphylaxie und Allergie zusammen. Ihm ist Anaphylaxie nicht der Allergie untergeordnet, eine Sondererscheinung von dieser, sondern *entgegengesetzt*. Unter Hypersensitiveness (Hypersensitivität, Überempfindlichkeit) versteht er eine *spezifische Reaktivität*. Träger dieser Reaktivität zeigen auf Einverleibung oder auch nur auf Kontakt bestimmter Substanzen, die für andere Individuen der gleichen Spezies harmlos sind, charakteristische Symptome. Diese Symptome sind bei verschiedenen Tierspezies für die gleiche Gruppe von Stoffen verschieden. Charakteristisch ist aber, daß diese Symptome *innerhalb einer Spezies, z. B. der des Menschen, für verschiedene Stoffe die gleichen sind. Falls normale physiologische Wirkungen der Stoffe bestehen* (z. B. irgendwelcher Arzneimittel) *weichen sie von diesen ab*. Unter *Allergie* oder *Atopie* (vgl. S. 46) versteht er dann eine *angeborene, hereditäre, auch gegen Nichtantigene gerichtete Eigenschaft*, während die *Anaphylaxie* ein *künstlich, bzw. experimentell hervorgerufener, ausschließlich gegen Antigene gerichteter, nicht erblicher Zustand* ist. Ich glaube nicht, daß es zweckmäßig von COCA war, *den allgemeinen Ausdruck Allergie so viel enger zu fassen und eigentlich dem Sinn entgegengesetzt, den ihm sein Schöpfer, v. PIRQUET, beilegte*. Dieser sah von angeborenen Zuständen ganz ab, jener reserviert den Namen Allergie für angeborene Zustände. Ich halte es für zweckentsprechender, das Wort Allergie *als den allgemeinsten Ausdruck für eine spezifische Reaktivität* anzuwenden. Sehr wichtig erscheint mir aber, daß COCA den Hauptwert auf *charakteristische Symptome* legt und daß er betont, daß diese Symptome *innerhalb einer Spezies auch für verschiedene Stoffe die gleichen sind*. Auch STICKER² hebt in seiner Monographie über Idiosynkrasien als ein wesentliches Moment *die immer gleichartige Reaktion* auf alle die so verschiedenen Stoffe hervor. Er führte diese symptomatische Übereinstimmung jedoch auf die gleichartige Konstitution zurück, ohne sich Gedanken über den pathogenetischen Mechanismus dieser allergischen Symptome zu machen.

In großzügiger und weitschauender Weise vom Standpunkt der allgemeinen Biologie und Pathologie aus betrachtet ROESSLE³ die allergischen Fragen. Einleitend prägt er das Wort:

„Funktionelle Pathologie bedeutet unterscheiden lernen zwischen nützlichen und schädlichen Reaktionen des Körpers.“ Nach ROESSLE wurde der Allergiebegriff im Lauf der Jahre ausgedehnt und verwässert. Auch sein Urheber PIRQUET hat ihn abgeändert, z. B. „Allergie der Lebensalter“. ROESSLE möchte die Allergie definieren als besonders geartete (verstärkte, verminderte) Reaktion auf spezifische Reize. Das Wort *έσγεια* bedeutet Reaktionsbereitschaft, nicht Reaktion selbst, also die Möglichkeit der Auslösung eines Phänomens.

Die Allergie besteht in einer klinisch oder anatomisch erweisbaren Änderung der Reaktionsfähigkeit auf die wiederholte Einführung ein und derselben körperfremden Stoffart. (Ich stimme damit nicht ganz überein, da z. B. Kälteallergie.) Es ist unrichtig, die Allergie mit einer *Überempfindlichkeit* zu identifizieren. Die durchschnittliche Reaktion wird als *Normergie* bezeichnet. Ihr entspricht eine *Hyperergie* und eine *Anergie*.

Man kann im kranken Organismus nebeneinander Zeichen allergischer Art mit verschiedenen Vorzeichen finden. Jedenfalls sei der Name Anaphylaxie, d. h. Schutzlosigkeit,

¹ COCA: J. of Immun. 5 (1920).

² STICKER: Das Heufieber und verwandte Störungen, 2. Aufl. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1912.

³ ROESSLE: Klin. Wschr. 1933, 574 und verschiedene andere Publikationen. Wien. klin. Wschr. 20/21 (1932).

so verkehrt als möglich gewählt, werden doch in Wahrheit im Zustand der Überempfindlichkeit Höchstleistungen von Blutschutz und Gewebeschutz hervorgebracht. *Shock* bei Allergie kann sich nur entwickeln, wenn das Allergen *parenteral* eingeführt und *unmittelbar* in den Kreislauf eingebracht wird. Die auf *natürlichem Wege* durch epithelgeschützte Haut und Schleimhaut hindurch erfolgenden Erfolgsberührungen (Rekontakte) führen nur zur *lokalen anaphylaktischen Entzündung*, die als ein gemildertes Abbild des ARTHUSSchen Phänomens (s. S. 22) sich durch Ödem und Resorptionssperre nützlich machen. Allerdings möchte ich zu bedenken geben, daß auch bei natürlichem Verlauf in der Pathologie, z. B. bei schweren Paroxysmen von Heufieber oder Asthma der Ausdruck Anaphylaxie doch wieder seine Berechtigung hätte.

Neue Versuche von METALNIKOW (1932) sprechen dafür, daß es sich bei Immunität und Anaphylaxie nicht um gegensätzliche Erscheinungen, sondern um zwei Äußerungen eines und desselben, durch Sensibilisierung veränderten Zustandes handelt, deren Auslösung nur eine Frage der Vorbehandlung und der Dosis der Erfolgsinjektion ist. Auch DOERR überbrückt den Gegensatz mit der Gleichheit des beiden Erscheinungen zugrunde liegenden Vorgangs: Antigen-Antikörperreaktion von der Art eines Neutralisationsvorgangs.

Die *Allergie* umfaßt also nach ROESSLE die *Hyperergie* und die *Anergie*.

Ausdruck der örtlichen Überempfindlichkeit ist die *hyperergische Entzündung* mit Nekroseverquellung des Bindegewebes und Stase. Die entfernt vom Injektionsherd auftretenden Gewebsveränderungen sind an Lymphknoten besonders gut untersucht, ferner an den Veränderungen der Gelenke. Die bei den rheumatischen Erkrankungen am Mesenchym sich abspielenden Prozesse sind als allergische aufzufassen. Der sensibilisierte Organismus sichert sich gegen die Vergiftung mit einem Antigen zunächst durch den „*Kurzschluß*“ des *Arthusphänomens*; reicht diese Sperre nicht aus und gelangt das Antigen in den Kreislauf, so schaltet sich die Sicherung des *Uferschutzapparates*, des *Reticuloendothels* der Milz, Leber usw. ein. Dringt das Antigen aber trotzdem in die Gewebe, so wird, je nach Art und Form der Überempfindlichkeit, eine verschiedenartige *Organentzündung* die Folge sein.

ROESSLE versucht die allergischen Erscheinungen in ein größeres pathologisches Gesetz einzuordnen, nämlich in die Gesamtheit der individuell *erworbenen* „*veränderten abnormen Reaktionen*“. Durchgemachte Reizungen hinterlassen eine veränderte Reaktionslage. ROESSLE prägt einen *Sammelbegriff* für die Gesamtheit der krankhaften Erscheinungen, welche durch veränderte Reaktionsweise hervorgerufen sind. Er schlägt das Wort „*Pathergie*“ vor.

ROESSLE erinnert an die heterogenetischen Allergene, d. h. an die unscharf eingestellten Idiosynkrasien gegen *verschiedenartige* Substanzen. Hierher gehört auch der von mir selbst vielfach hervorgehobene „*Spezifitätsverlust*“. Unter *Parallergie* verstehen MORO und KELLER¹ die Reaktion des Gewebes auf ein unspezifisches Allergen, z. B. eine positive Tuberkulinreaktion nach Schutzpockenimpfung.

In das Gebiet der *Parallergie* gehört auch die Beobachtung von SIEGL², daß an und für sich tuberkulinnegative Kinder die mit Diphtherieserum behandelt wurden, überempfindlich gegen eine Tuberkulininjektion werden.

GEISSENDÖRFER³ konnte feststellen, daß auch bei Wiedereinspritzung von art- und individuelleigenem Serum bei Meerschweinchen eine deutliche hyperergische Reaktion eintritt, die von der mit artfremdem Serum erzeugten nur gradweise verschieden ist.

Hierher gehören vielleicht auch die von ORGLER und KOCH beobachteten Häufungen von Anginen nach der Kuhpockenimpfung oder die postvaccinale Encephalitis, durch die Impfung entsteht eine Entzündungsbereitschaft. *Pathergien* sind jedenfalls nicht schlechtweg krankhaft erhöhte oder verminderte Äußerungen des Lebens, sondern nur solche auf der *Grundlage erworbener Veränderungen der Reaktionsbasis*. Zu den Parallergien gehören vielleicht gewisse regelmäßige Mischinfektionen, manche fast gesetzmäßige Nachkrankheiten. *Parallergie* ist also Sensibilisierung durch ein Antigen gegenüber anderen Antigenen.

Besonders oft verrät sich erworbene Überempfindlichkeit in vermehrter Entzündungsbereitschaft. Man muß den Begriff der Parallergie noch mehr ins Unspezifische erweitern. So wird die Gewebsreaktion eines zweiten entzündlichen Reizes von den Nachwirkungen eines ersten Reizes beherrscht.

¹ MORO u. KELLER: Dtsch. med. Wschr. 51, Nr 25, 1015—1017 (1925).

² SIEGL (Wien): Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 27.

³ GEISSENDÖRFER: Virchows Arch. 235, 385—399 (1932).

Die Untersuchungen von SHWARTZMANN und SANARELLI¹ (sog. „hämorrhagische Allergie“) zeigen, daß schon Tage, ja Stunden genügen können, um den Charakter einer Infektion unter dem Einfluß einer unmittelbar vorhergehenden anderen Infektion abzuändern. Spritzte SANARELLI am Tage vorher einem Kaninchen eine ertragbare Dosis Choleravibrionen intravenös ein, so führt eine am nächsten Tage ausgeführte intravenöse Injektion von sonst belanglosen anderen Bakterien zum Tode mit Blutungen in Darm, Bauchfell usw. Ähnlich die Beobachtung SHWARTZMANNs. Sehr wichtig sind in diesem Zusammenhang auch die Beobachtungen von HENRY MARCUS und P. SCHMIDT-WEGLAND: Werden Kaninchen mit gewissen Bakterien und Bakterientoxinen vorbehandelt, so erzeugen nachfolgende wiederholte Einspritzungen von Adrenalin in manchen Fällen Gangrän. Hier sind also Beziehungen zur RAYNAUDSchen Gangrän und zur menschlichen *Thromboangitis obliterans* gegeben. Wir werden zur Vorsicht in der Anwendung therapeutischer Mittel gemahnt. ROESSLE kommt schließlich zu der für einen großen Teil der Pathologie wichtigen Gesetzmäßigkeit, daß ein physiologisch reagierendes Erfolgsorgan durch *Einübung einer Reaktion* zu einem abnorm oder krankhaft reagierenden Erfolgsorgan wird, indem unter bestimmten Bedingungen die Schwelle seiner Empfindlichkeit herauf- oder herabgesetzt wird. Allgemeine Vergleiche, wie z. B. eine Art Gedächtnis der lebenden Substanz — „*mnemische Engramme*“ helfen hier nicht, eher paßt ein Vergleich mit den „*bedingten Reflexen*“ PAWLOWS. Mit der allergischen oder parallergischen Ätiologie der *Dysbasia angiospastica* der Jugendlichen darf man wohl bestimmt rechnen.

Man kann sagen, daß die Fähigkeit der veränderten Einstellung gegen Reize eine Fähigkeit des Protoplasmas schlechthin ist.

So weit die geistvollen und weitblickenden Ausführungen ROESSLES, die den allergischen Vorgängen einen bedeutenden Platz in der Pathologie anweisen.

Kennzeichen der allergischen Entzündung sind nach BERGER und LANG²:

Stürmische Entstehung und große Ausdehnung, Hyperämie des Randgebietes bei auffallender Blutleere des Zentrums infolge reichlicher flüssiger Exsudation. Quellung der kollagenen Fasern, geringe Neigung zur Gewebszerstörung, granulocytäre Reaktion mit Umkehrung des normalen Verhältnisses der Neutrophilen zu den Eosinophilen. Ein pathognomonisches histologisches Lymphom dieser Entzündungsform gibt es nicht, doch gibt großer Reichtum an Wanderzellen und Eosinophilen einen Hinweis.

Wie erwähnt, sprach wohl zuerst COCA³ von einem *charakteristischen Symptomenkomplex* der allergischen Reaktion. Schon vor Jahren habe ich einen allergischen Symptomenkomplex“ einmal tabellarisch zusammengestellt. Es sind stets wiederkehrende Allgemein-Organ- und Gewebssymptome, die bald stark, bald mäßig, bald rudimentär ausgebildet sind und im Anschluß an die Einverleibung eines im übrigen harmlosen Stoffes den „allergischen“ Charakter der Reaktion erkennen lassen.

Allergischer Symptomenkomplex.

Allgemeinsymptome. Temperaturschwankungen (besonders Temperatursenkung), Blutdrucksenkung, Kollaps, Shock, cerebrale Krämpfe.

Haut. Juckreiz, Quaddel, Urticaria, QUINCKESches Ödem, Entzündung, Hämorrhagien.

Schleimhäute. Nießreiz, Schnupfen, Entzündung, Conjunctivitis, Bronchialspasmen, Magenstörungen (z. B. Erbrechen), Durchfall.

Blut. Leukocystensturz, Eosinophile, hämoklasische Krise.

Gefäßsystem. Blutdrucksenkung, Vasomotorenlähmung, lokale Gefäß-erweiterungen und Exsudationen.

¹ SHWARTZMANN: J. of exper. Med. 55, 889 (1932); 57, 859—869 (1933).

² BERGER u. LANG: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 9, Nr 34, 1606 (1930).

³ COCA: Siehe S. 4.

Diese Zusammenstellung soll nur orientieren und macht auf Vollständigkeit keinen Anspruch, vgl. auch die Tabelle der anaphylaktischen Symptome im Kapitel „Anaphylaxie“ S. 14. Es ist leicht zu erkennen, daß es Symptome sind, die zugleich die echt anaphylaktischen Zustände charakterisieren. Wenn wir uns nachträglich vorstellen, welche Zustände wir denn heute mit dem Begriff Allergie verbinden, so müssen wir sagen, *es sind Zustände und Erscheinungen, die an eine echte experimentelle Eiweißanaphylaxie denken lassen, für die aber dieser Begriff zu eng ist, weil wesentliche besondere Momente dieses Zustandes fehlen.* Ich möchte aber im Gegensatz zu COCA das Wort Allergie als die *allgemeinste Zusammenfassung aller dieser Zustände* in näherer Anlehnung an die ursprüngliche Anwendung v. PIRQUETs festhalten. So kämen wir zu folgender Definition:

Allergie ist eine teils angeborene, teils erworbene spezifische Reaktivität gegen bestimmte, für den normalen Organismus (in der in Frage kommenden Quantität) harmlose, im übrigen sehr verschiedenartige Stoffe (Allergene). Diese Reaktivität ist durch den ganz, teilweise oder rudimentär ausgebildeten allergischen Symptomenkomplex gekennzeichnet. Wenn ein Säugling schon bei dem ersten Genuß von Hühnereiweiß mit Erbrechen, Durchfall, Urticaria, Asthma, Eosinophilie usw. reagiert, so ist das also eine *angeborene Allergie* gegen Hühnereiweiß. Wenn ein Patient längere Zeit ohne irgendwelche Erscheinungen Aspirin gebrauchte, nach einiger Zeit der Anwendung aber plötzlich auf Genuß des Mittels mit Juckreiz, Erythem, Urticaria reagiert, so ist das eine *erworbene Allergie*. Die echte *Anaphylaxie* ist ein *Sonderfall der Allergie*. Es ist schon deswegen wenig zweckmäßig die Anaphylaxie abzutrennen oder der Allergie entgegenzustellen, weil man praktisch ja bei sehr vielen Fällen gar nicht weiß, ob eine echte Anaphylaxie (mit vorausgegangener Sensibilisierung) oder eine Allergie gegen Nichtantigene, bzw. ein angeborener Zustand vorliegt. Dies gilt gerade für die noch zu besprechenden *allergischen Erkrankungen*, die in der genannten Richtung sehr der Klärung bedürfen. Auch für v. PIRQUET und DOERR ist die echte Anaphylaxie eine der wesentlichsten oder vielleicht die wesentlichste Untergruppe der Allergie.

Diesen engen Zusammenhang mit der Anaphylaxie betont DOERR besonders in seiner Definition der *wesentlichen Merkmale des allergischen Zustandes*:

1. Die Abweichung von der Norm gegenüber dem früheren Verhalten des Individuums oder bei angeborener Allergie gegenüber dem Verhalten anderer Individuen der gleichen Art.
2. Die Spezifität, gleichgiltig ob als Mono- oder Polyspezifität.
3. Die Unabhängigkeit der klinischen Erscheinungen von den chemischen oder pharmakologischen Eigenschaften der Substanz. Die klinischen Erscheinungen müssen sich im typischen anaphylaktischen Experiment am Tier oder Menschen reproduzieren lassen.
4. Es müssen besondere, stofflich (als Reagine) vorgestellte Eigenschaften der reagierenden Zellen nachgewiesen werden. Der Nachweis gilt als gelungen, wenn die „passive Übertragung“ der Reaktionsfähigkeit auf normale Individuen gelungen ist.

Auch nach der Ansicht von FRUGONI¹ stellen Anaphylaxie, anaphylaktoide Zustände und Allergie etwas Einheitliches dar.

Was verstehen wir also demnach unter *allergischen Erkrankungen*? Reagiert ein Mensch auf die Zufuhr eines bekannten für Normale unschädlichen Stoffes mit dem erwähnten Symptomenkomplex, so können wir das einen *allergischen Anfall* nennen. Da liegen die Verhältnisse glatt und eindeutig, es sind Krankheitszustände mit klarer Ätiologie. Mit dem weiteren Begriff der allergischen

¹ FRUGONI: Policlinico sez. med. 40, 1—37 (1933).

Erkrankung begeben wir uns in das Gebiet des Problematischen. Hier steht meist das Symptomenbild im Vordergrund, die Ätiologie ist sehr oft dunkel. Aber das Symptomenbild ist eben ein solches, daß wir es ganz oder teilweise dem allergischen Symptomenkomplex zurechnen müssen. Ein bisher gesunder Mensch erkrankt plötzlich an Nesselsucht. Es besteht starker Juckreiz, Quaddelbildung, Eosinophilie, Magen-Darmstörungen. Eine Ursache ist zunächst unbekannt. — Ein anderes Individuum bekommt stets im Frühjahr Asthmaanfälle mit Conjunctivitis, Eosinophilie, Rhinitis. Der Fall läßt sich schließlich als Pollenerkrankung klären. Vielleicht darf man die „*allergischen Erkrankungen*“ folgendermaßen definieren: *Es gibt eine Reihe von Krankheitszuständen, für die das paroxysmale Auftreten eines rudimentär, teilweise oder völlig ausgebildeten allergischen Symptomenkomplexes charakteristisch ist, bei denen insbesondere Wirkungen auf die Capillaren und glattemuskuligen Organe im Vordergrund stehen. Die Abhängigkeit dieser Erscheinung von einem Allergen läßt sich in manchen Fällen nachweisen, ist in anderen Fällen wahrscheinlich.*

Ich möchte hier erwähnen, daß ERICH HOFFMANN¹ vorschlägt, die allergischen Krankheiten als „*Allergosen*“ zu bezeichnen.

Jedenfalls ist es zweckmäßig, die dahin gehörigen Krankheitszustände einmal unter diesen einheitlichen Gesichtspunkt einer Betrachtung zu unterziehen. Die folgenden Kapitel sollen zeigen, inwieweit dies berechtigt ist. Es sollen in den kommenden Abschnitten alle hier nur im Zusammenhang mit der Begriffsbildung angedeuteten Wissenskomplexe über Allergie gegen Nicht-eiweißkörper, echte Anaphylaxie usw. und ihre Beziehungen zu den allergischen Erkrankungen noch weitere Darstellung erfahren.

II. Die experimentelle Anaphylaxie.

Es kann nicht die Aufgabe dieses Buches sein, die ganze Anaphylaxielehre, deren Literatur unübersehbar angeschwollen ist, erschöpfend darzustellen. Ich verweise auf die ausgezeichneten Zusammenfassungen von DOERR², v. PIRQUET³, SCHITTENHELM⁴, MORO⁵, FRIEDBERGER⁶, RICHEL⁷, COCA⁸ und andere längere oder kürzere referierende Abhandlungen. Aber es ist ein Überblick notwendig, der uns das Verständnis für viele unser Thema betreffende klinische Beobachtungen liefern, der die Basis für die folgenden Abschnitte dieses Buches darstellen soll. Was für unsere Erfahrungen über „*klinische Allergie*“ von Bedeutung ist, soll in dieser Darstellung besonders berücksichtigt werden.

Wenn wir von dem ursprünglichen Satz v. PIRQUETs und SCHICKs ausgehen, daß dem mit gewissen Antigenen vorbehandelten Organismus für längere Zeit die Fähigkeit bleibt, bei nochmaliger Einwirkung der pathogenen Substanz

¹ HOFFMANN, ERICH: Strahlenther. 35, 208—209 (1930).

² DOERR: In KOLLE-WASSERMANN, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen; WEICHARDT's Ergebnisse und an anderen Stellen.

³ PIRQUET, v.: Allergie 1910.

⁴ SCHITTENHELM: WEICHARDT's Jahresberichte. 1910; Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Herausgeg. von G. v. BERGMANN und R. STAEHELIN, 1925.

⁵ MORO: Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit. Wiesbaden: J. F. Bergmann.

⁶ FRIEDBERGER: Handbuch von KRAUS-BRUGSCH.

⁷ RICHEL: Die Anaphylaxie. Leipzig 1920.

⁸ COCA: Hypersensitiveness. J. of Immun. 5 (1920).

schneller mit Krankheitserscheinungen zu antworten, so ist dieser Satz auch jetzt noch der Grundpfeiler der Lehre. Vielleicht darf auch die neuere Definition DOERRS hier angeführt werden: Eine Substanz ist ein Anaphyloktogen (=Antigen), wenn sie parenteral einverleibt, bestimmte Tierarten spezifisch sensibilisiert, derart, daß die Tiere nach mindestens sechstägiger Inkubationsperiode mit charakteristischen Erscheinungen reagieren, wenn man ihnen die gleiche Substanz intravenös (oder eventuell intraperitoneal) in Dosen reinjiziert, die auf unbehandelte Kontrollindividuen derselben Spezies gar nicht oder in völlig differenter Weise einwirken.

Dabei möchte ich gleich hier bemerken, daß nicht in allen Fällen und unbedingt *parenterale* Einverleibung des Antigens zur Sensibilisierung notwendig ist. Dieser Punkt ist gerade für die *Beziehung der experimentellen Anaphylaxie zu den allergischen Krankheiten* wichtig. So konnte man z. B. auch durch *enterale* Zufuhr artfremden Eiweißes Meerschweinchen sensibilisieren (NEKLUDOW und NEKLUDOWA¹) und durch Wiedereinverleibung des Antigens Shock auslösen.

Gallenfütterung macht die Darmschleimhaut des Meerschweins für antigene Substanzen durchgängig (ARLOING, NOEL, MARTIN und SPASSITSCH²). Orale Verabreichung sehr großer Dosen von Pferdeserum erzeugte Anaphylaxie. Bei Kindern beobachtete z. B. SEKOLOW³ den Durchtritt ungespaltenen Eiweißes durch die Darmwand und daraufhin anaphylaktische Erscheinungen. Wahrscheinlich finden nicht selten exsudative dermatologische Prozesse, Ekzeme u. dgl. so ihre Erklärung.

Inspiratorisches Asthma wurde bei Meerschweinchen durch inspiratorische Sensibilisierung und Wiedereinatmung des Antigens an Stelle der Reinjektion erzielt (RATNER, ALEXANDER, BECKE, HOLMES⁴). MANTEUFEL und PRENNER⁵ wiesen neuerdings nach, daß man durch *Vernebelung* wässriger Eiklarlösungen bei sensibilisierten Meerschweinchen ohne weiteres anaphylaktische Reaktionen auslösen könne und empfehlen diese Methode als Vereinfachung der Laboratoriumstechnik, zumal sie das Krankheitsbild des menschlichen Asthmas nachahme. Über die Sensibilisierung von Meerschweinchen durch Inhalation vgl. auch S. 52.

Durch *intracorneale* Injektion von Pferdeserum konnte WESSELY⁶ beim Kaninchen trotz der Gefäßlosigkeit der Hornhaut charakteristische Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Im Zusammenhang mit diesen Versuchen ergab sich, daß am Zustandekommen der *Keratitis parenchymatosa* höchstwahrscheinlich allergische Vorgänge wesentlich beteiligt sind.

Natur der Antigene.

Die erste sich aufdrängende Frage ist die nach der Natur der Antigene. In den ersten Versuchen, ja man kann fast sagen bis in die jüngste Zeit wurde als Antigen fast ausschließlich *Serum* verwendet, mit Serum sind weitaus die meisten Ergebnisse gewonnen.

Zunächst ergab sich, daß nur die *Eiweißkörper* des Serums die eigentliche und typische Anaphylaxie auslösen können, man bedachte aber nicht, daß man mit Serum nicht nur *mehrere, verschiedene Eiweißkörper*, sondern auch andere Stoffe einverleibe. So hat sich bezüglich der Anaphylaxie auslösenden Stoffe, der *Anaphyloktogene*, neuerdings die Aufmerksamkeit darauf gerichtet,

¹ NEKLUDOW u. NEKLUDOWA: Zit. nach Münch. med. Wschr. 1932, 243.

² ARLOING, NOEL, MARTIN u. SPASSITSCH: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 528 (1925).

³ SOKOLOV: Jber. Kinderheilk. 111, H. 3/4 (1926).

⁴ RATNER, ALEXANDER, BECKE u. HOLMES: J. of Immun. 11 (1926).

⁵ MANTEUFEL u. PRENNER: Z. Immun.forsch. 80, 65 (1933).

⁶ WESSELY: Münch. med. Wschr. 1933, Nr 43.

möglichst *reine* Eiweißkörper zur Injektion zu verwenden. Das Serum ist eben ein „komplexes“ Antigen, enthält *Albumin, Globulin, Euglobulin*. Es erwies sich, daß Euglobulin am stärksten wirkt, die Wirkung aber von der Zeit der Reinjektion abhängt, es ergab sich eine strenge Spezifität der einzelnen Eiweißanteile. Die Euglobulinanaphylaxie tritt früher in Erscheinung als die Albuminanaphylaxie, man kann von einer Konkurrenz der Antigene sprechen. Es ist daher kein Wunder, wenn man bei der sog. Serumkrankheit oft 3—4 zeitlich auseinanderliegende Eruptionen erlebt. DOERR nennt deshalb die nach Seruminspritzungen eintretenden anaphylaktischen Erscheinungen „Interferenzphänomene von komplexer Struktur“. Mit allen möglichen Trägern von Eiweißantigenen gelang es, Anaphylaxie zu erzeugen: mit Organextrakten, Erythrocyten, mit Urin, Schweiß, Milch, Pflanzenextrakten und nicht zuletzt auch mit Bakterien.

Die experimentelle Anaphylaxieforschung ergab, daß nur solche Eiweißkörper sich als Anaphyloktogene erweisen, die auch zugleich den Organismus zur *Bildung von Präcipitinen* anzuregen vermögen. Viele Gründe sprechen für die Identität von anaphylaktischen Reaktionskörpern und Präcipitin. Es liegt in der Natur der Dinge, daß die Anaphylaktogene *wasserlöslich* sein müssen. Deshalb verlieren hitzekoagulierende Eiweißkörper *durch Erhitzen* ihre anaphylaktogene Eigenschaft, während z. B. Casein und Bakterienzellen wegen ihrer Hitzebeständigkeit ihre Wirksamkeit durch Erhitzen nicht einbüßen. Nach BÜRGER¹ gehen die Eiweißkörper auch durch peptische und tryptische Verdauung und durch Säurehydrolyse ihrer antigenen Wirksamkeit verlustig. Ferner gehört zu den Gesetzen der experimentellen Anaphylaxie, daß nur *artfremdes Eiweiß* Antikörperbildung hervorruft, arteigenes nicht, was wohl mit der parenteralen Verdaubarkeit des artfremden Eiweißes zusammenhängen dürfte. Es scheint allerdings, als ob das Moment der Artfremdheit nicht entscheidend für die Eignung als Anaphylaktogen, sondern auch hier das Ausschlaggebende die *besondere chemische Beschaffenheit* des Moleküls wäre. Nach WELLS und OSBORNE² ist die Spezifität der Antigene durch die chemische Struktur und nicht durch die biologische Provenienz bestimmt. Es kommt auf *bestimmte Atomgruppen des Eiweißmoleküls* an. So ist möglich, daß ein Organismus mehrere ganz verschiedene Anaphylaktogene enthalten kann und in ganz verschiedenen Arten die gleichen sein können. Neuerdings ist mehrfach die Ansicht vertreten worden, daß auch die *physikalische Beschaffenheit* (Dispersität) bei gleicher chemischer Zusammensetzung die Spezifität beeinflussen könne. Von ganz besonderer Wichtigkeit für unsere späteren Betrachtungen, besonders der sog. Idiosynkrasien sind die Versuche LANDSTEINERS³ über *alkylierte, acylierte und mit Diazokörpern gekoppelten Proteine*: Es werden durch die Alkylierung, Acylierung usw. relativ geringfügige Substitutionen im Eiweißmolekül vorgenommen, die im allgemeinen seinen Bau nicht verändern. Es ergibt sich jedoch die interessante Tatsache, daß diese Substitutionen die *Artspezifität vollständig zum Verschwinden bringen*, daß eine *neue Spezifität* entsteht, die auf die eingefügte Atomgruppe eingestellt ist. Nur *höher molekulare* Eiweißkörper sind als Antigene brauchbar, schon die Histone (wozu auch Globin gehört) und die Protamine

¹ BÜRGER: Z. Immun.forsch. Nr 22.

² WELLS u. OSBORNE: J. of biol. Chem. 28, 11 (1916).

³ LANDSTEINER: Z. Immun.forsch. 1917, Nr 26.

versagen, ebenso Hämoglobin, die α -Nucleoproteide und Gelatine. Noch weniger kommen natürlich Aminosäuren in Betracht. Das Charakteristische der Anaphylaxie besteht nun darin, daß trotz der *ganz verschiedenen Anaphylaktogene bei der gleichen Tierspecies stets die gleichen Erscheinungen* ausgelöst werden. Diese sind allerdings für die verschiedenen Tierarten keineswegs identisch, worauf noch zurückzukommen ist. Ja es gibt Tierarten, wie etwa Affen oder Ratten, bei denen eine Anaphylaxie überhaupt sehr schwer zu erzielen ist.

Eines der wichtigsten Ergebnisse der letzten Jahre, gerade für die Anwendung auf die allergischen Krankheitserscheinungen, ist die Umstürzung der fast Dogma gewesenen Ansicht von der ausschließlichen *Bedeutung der Eiweißkörper* als Anaphylaktogene (Antigene). Zunächst gelang der Nachweis, daß *Lipoid*e als Antigene in Betracht kommen, ein Ergebnis, das besonders durch die Studien FORSSMANNs¹ über die nach ihm benannte Substanz gefördert wurde: Injiziert man einem Kaninchen artfremde Erythrocyten, so erhält man ein antikörperhaltiges Immunserum, das 1. die Erythrocyten von der Tierart, von der sie stammen, auflöst, 2. bei Tieren dieser Art shockartige Symptome veranlaßt, ohne daß ihnen vorher ein Antigen einverleibt worden war. Ja man kann Kaninchen sogar mit Erythrocyten einer anderen Tierart sensibilisieren als von der Art, von der man Erythrocyten zur Reinjektion benützt. Das Ergebnis zahlreicher Versuche in dieser Richtung ist das *primäre Vorhandensein eines Antigens in fixen Gewebszellen* mancher Tierarten, das zugleich auch in den Erythrocyten wieder anderer Tierarten vorkommt. Das Vorkommen dieses FORSSMANN-Antigens ließ sich bei vielen Tierarten nachweisen, bei anderen wieder nicht. Sehr reichlich findet es sich in der *Pferdeniere*, und an ihre Verwendung knüpfen sich weitere interessante Resultate. Das FORSSMANN-Antigen erwies sich als *kochbeständig* und auch durch Einwirkung von *absolutem Alkohol nicht veränderlich*. Es ist aber auch *alkohollöslich*, wobei es allerdings einen Teil seiner Wirksamkeit verliert. Das in Alkohol gelöst gewesene FORSSMANN-Antigen läßt sich nämlich nicht mehr zur Sensibilisierung verwenden, wohl aber vermag es sich mit seinem zugehörigen Antikörper spezifisch zu verbinden. Man nennt den so durch die Alkohollösung veränderten Körper *Halbantigen* oder *Hapten* (LANDSTEINER) im Gegensatz zum *Vollantigen*. Aus ihrer Löslichkeit in Fettlösungsmitteln geht hervor, daß diese Art von Halbantigenen zu den Lipoiden (wahrscheinlich in die Gruppe der Cerebroside oder Cephalide) gehört. Bringt man im Glas solche FORSSMANN-Lipoiden mit irgendeinem Eiweißkörper, *der sogar ein arteigener sein kann*, zusammen, so gewinnt das Lipoid den durch die Alkohollösung verlorengegangenen Teil seiner Wirksamkeit zurück, d. h. es läßt sich wieder als Antigen zur Sensibilisierung verwenden; das Eiweiß, wohl gemerkt, auch *arteigenes*, dient ihm als „*Schiene*“, als „*Schlepper*“, wie man sich ausdrückte, bringt es an die Antikörperbildungsstätten heran. Dieser Nachweis gelang inzwischen *mit allen möglichen Lipoiden*, z. B. auch mit *Cholesterin* (PALETTINI)². Auch KLOPSTOCK³ konnte nachweisen, daß durch Zusatz von Lipoid zu einer an sich nicht tödlichen Serumdosis bei aktiv oder passiv mit Gemischen aus Lipoid und Serum vorbehandelten Meerschweinchen tödlicher Shock hervorgerufen werden könnte. *Das Bestehen aktiver und passiver Anaphylaxie*

¹ FORSSMANN: Biochem. Z. **66**, 308 (1914); **77**, 104 (1916).

² PALETTINI: Boll. Ist. sieroter. milan. **5**, 163 (1926).

³ KLOPSTOCK: Z. Immun.forsch. Orig. **48**, 97 (1926).

gegen Lipide konnte also erwiesen werden, ja sogar eine gewisse Spezifität zweier verschiedener Lipide ließ sich feststellen. Ein Lipid, ein Nichteiweißkörper, kann durch Verbindung mit Proteinen zum Antigen werden. Nun führen nach DOERR „alle Zellen in ihrer Grenzschicht Lipide, die sich im reinen Zustand wie Halbantigene, in Verbindung mit Eiweiß wie Vollantigene verhalten; an ihren natürlichen Stand- und Entstehungsarten sind die Lipide mit Zellproteinen gekuppelt“.

Es taucht die Frage auf, ob bei anaphylaktischen Zuständen des Menschen nicht vielleicht überhaupt ein *großer Teil der Antigene*, von deren Eiweißnatur wir bisher überzeugt waren, *gar keine Proteine sind*? JADASSOHN¹ ist auf Grund seiner Versuche überzeugt, daß die reaktionsauslösenden Stoffe beim serumempfindlichen Menschen keine Eiweißkörper sind. Sensibilisierte er Menschen intracutan, z. B. mit Meerschweinchenserum, so erhielt er auch mit dem später injizierten *Serumdialysat* Verstärkung der Intracutanreaktion bei dem sensibilisierten Individuum. Ein Zeichen, daß das Antigen sich *im eiweißfreien Dialysat* befand. Auch mit eiweißfreien Dialysaten von Sellerie und Hühnerei konnte JADASSOHN bei entsprechenden Idiosynkrasikern den Nachweis allergischer Wirksamkeit erbringen. Auch gelang es mit Hilfe des PRAUSNITZ-KÜSTERschen Versuchs, spezifische Antikörper gegen solche Dialysate nachzuweisen (vgl. S. 139).

Noch wichtiger für das Verständnis der menschlichen Idiosynkrasien ist die Frage, ob sich so wie hier Lipide nicht auch sonstige *chemische Substanzen bekannter Struktur*, etwa *Arzneimittel*, verhalten können. OBERMAYER und PICK² und besonders LANDSTEINER und Mitarbeiter wiesen nach, daß *Kombinationsprodukte* von chemisch definierten Substanzen mit Eiweißstoffen *chemospezifische Antigene* darstellen. SAMSON³ gelang es, Tiere durch Sensibilisierung mit Eigenblutpyramidongemisch gegen reines *Pyramidon* anaphylaktisch zu machen. Insbesondere lösen die *Diazoniumverbindungen chemischer Stoffe*, wie z. B. des Atoxyls (LANDSTEINER), durch Einwirkung auf artgleiches Blutserum bei alkalischer Reaktion im Tierkörper chemospezifische Antikörper aus. Reinjektion von *diazotiertem Atoxyl* erzeugt bei derartig sensibilisierten Tieren, z. B. Meerschweinchen, Shock. KLOPSTOCK und SELTER⁴ konnten nun weiterhin zeigen, daß es gelingt, Meerschweinchen durch subcutane Vorbehandlung mit diazotiertem Atoxyl *ohne weiteren Zusatz* zu sensibilisieren, so daß durch intracutane oder subcutane Reinjektion des diazotierten Atoxyls typische anaphylaktische Lokalreaktionen entstehen. Es liegt auf der Hand, was die Ergebnisse dieser Laboratoriumsversuche für das Verständnis, insbesondere der Arzneimittel-idiosynkrasien, beim Menschen bedeuten.

In später noch zu besprechenden Versuchen (S. 49) gelang es BLOCH und STEINER-WOURLISCH⁵, Menschen mit Primelextrakt, das durch Extraktion frischer Primelblätter mit *siedendem Äther* gewonnen war, primelidysynkrasisch zu machen.

¹ JADASSOHN: Klin. Wschr. 5, 1957 (1926).

² OBERMAYER u. PICK: Wien. klin. Rdsch. 1902, Nr 15.

³ SAMSON: Z. exper. Med. 52, H. 1/2 (1926).

⁴ KLOPSTOCK u. SELTER: Klin. Wschr. 1927, 1662.

⁵ BLOCH u. STEINER-WOURLISCH: Arch. f. Dermat. 152, 283 (1926).

Mengenverhältnisse für Injektion und Reinjektion.

Die Eiweißmengen, die einverleibt werden müssen, um ein Tier zu sensibilisieren, sind außerordentlich gering, nach WELLS genügte z. B. 0,00000005 g Eieralbumin. Zur Auslösung anaphylaktischer Symptome bei der Reinjektion erwiesen sich jedoch Eiweißmengen als notwendig, die 1000—2000mal größer als die kleinste sensibilisierende Dosis waren.

Das biologische allergisch-anaphylaktische Experiment der cutanen und subcutanen Hautproben stellt ein viel feineres Reagens auf Eiweiß da als unsere relativ groben chemischen Reagenzien. So kann man am allergischen Organismus noch Eiweißverdünnungen nachweisen, bei denen die Sulfosalicylsäureprobe nicht mehr positiv wird (vgl. URBACH¹).

Der anaphylaktische Antikörper.

Ist das Anaphylaktogen einverleibt, so bewirkt es die *Bildung eines Gegenkörpers* im Organismus. Dieser Gegenkörper, auch *Reaktions-Anti- oder Immunkörper* genannt, ist es, der mit dem zum zweitenmal einverlebten Eiweiß dann die anaphylaktischen Reaktionen hervorruft. Die Forschung ergab, daß etwa 10 Tage nach der Erstinjektion der prozentuale Eiweißgehalt des Plasmas ansteigt, und zwar zuerst Fibrinogen, dann Globulin und Albumin. Nach 7—10 Tagen lassen sich Präcipitine nachweisen. Daß der anaphylaktische Antikörper *sich im Blutplasma befinden muß*, geht schon daraus hervor, daß er sich *mit dem Serum passiv auf andere Tiere übertragen läßt*. Durch die Einverleibung von Serum, das Albumin, Globulin und γ -Globulin enthält, als Antigen, entsteht wie erwähnt eine Mehrheit von Antikörpern. Die anaphylaktischen Reaktionskörper sind ebenso *spezifisch* wie die Antigene. *Einem* Antigen entsprechen *mehrere* Antikörpertypen, die durch ihre Spezifitäten voneinander abweichen. Von der Intensität der Vorbehandlung mit Antigen hängt es nun ab, ob *mehr oder weniger spezifische* Antikörper entstehen. Wird immer mehr Antigen einverleibt, so kommt es zu einem *teilweisen Spezifitätsverlust* der Antikörper. Das Serum eines lange Zeit mit Hammelweiweiß vorbehandelten Kaninchens enthält schließlich Reaktionskörper nicht nur gegen Hammel-, sondern auch gegen Ziegen-, Rinder-, Schweine-, Menschen- und Pferdeserum. DOERR² drückt es absichtlich schematisierend so aus: Der Organismus antwortet auf den ersten Antigenreiz mit der Produktion streng spezifischer Antikörper, reagiert auf wiederholte starke Einwirkung mit einer Verbreiterung der Antikörperspezifität und stellt schließlich bei fortgesetzter Überschwemmung die Antikörperproduktion ein. Es dauert in den meisten Fällen *etwa 10 Tage*, bis der Antikörper in solcher Menge gebildet ist, daß die Wiedereinverleibung von gleichem Eiweiß anaphylaktische Erscheinungen bedingt.

Behandelt man das *Serum* von Kranken mit positiver Hautreaktion mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung, so werden die wirksamen Antikörper mit den *Globulinen* ausgefällt. Die wirksame Substanz ist an das Pseudoglobulin, nicht an das γ -Globulin gebunden (SMYTH und BAIN³). Nach SHERRER⁴ verhalten sich die *allergischen Reagine* ähnlich wie die *Immunkörper* in ihrer Verkuppelung mit der Globulinfraktur des Serums, bzw. Plasmas.

¹ URBACH: Arch. f. Dermat. **164**, 164.

² DOERR: Erg. Hyg. **1922**.

³ SMYTH u. BAIN: J. Allergy **2**, 177—185 (1931).

⁴ SHERRER: J. Allergy **2**, 467—470, 502 (1931).

Die Untersuchungen JAFFÉ¹ sind besonders deswegen wichtig, weil ihm der Nachweis *komplementbindender Antikörper* bei einem Fall von Fisch- und Hefeidiosynkrasie gelang. Wesentlich für das Gelingen einer Serumreaktion *in vitro* scheint ein stark positiver Ausfall der Hautreaktion mit dem Antigen und der positive PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Versuch zu sein. Wenn die Komplementbindungsreaktion bisher vielfach mißlang, so scheint das weniger an dem geringen Antikörpergehalt der allergischen Seren als an der Unvollkommenheit der verwendeten Antigene zu liegen, nur frisches Fischextrakt gab ein eindeutiges Resultat. Je mehr es gelingen werde, die Extrakte zu verbessern, desto sicherer werde auch der Komplementbindungsversuch gelingen. Auch darf man nur aktives Serum verwenden, da anscheinend die Antikörper thermolabil sind. Auch sollen statt der für gewöhnlich angewandten stark wirksamen hämolytischen Systeme menschliche Normalhämolysine verwandt werden, um stabilere Hemmungen zu erzielen. Der Autor beobachtete auch eine Allergie gegen Linsen, bei der ebenfalls die Komplementbindungsreaktion gelang.

Auch MORO² gelang der Nachweis komplementbindender Antikörper bei seinen Eiklarversuchen (vgl. S. 320).

Symptome und Kennzeichen der Anaphylaxie.

Die Symptome des anaphylaktischen Shocks und seiner abgeschwächten Äquivalente sind bei den einzelnen Tierarten nicht gleich, worauf noch zurückzukommen ist. In der folgenden tabellarischen Übersicht möchte ich die wichtigsten bisher beobachteten Erscheinungen zusammenstellen.

Tabelle der Shocksymptome.

Allgemeine nervöse Symptome. Exzitation (Sprünge, Jaktation), Krämpfe, Somnolenz, Coma, schwerer Shock.

Zentralnervensystem. Wahrscheinlich keine besondere Rolle, Tod auch bei Ausschaltung möglich. Aber nach HASHIMOTO Sensibilisierung des Wärmereizentrums (vgl. S. 25). Nach neueren Untersuchungen von MARBAIS³ ändert sich die *elektrische Erregbarkeit der Nerven* im Zustand der Anaphylaxie und Immunität. Bei einem sensibilisierten Tier sinkt nach etwa 9 Tagen die faradische Erregbarkeit des *Ischiadicus*, wenn dieser mit dem Antigen (Serum) betupft wird.

Vegetatives Nervensystem. Erregung der parasymphatischen Nervenfasern, der glatten Muskulatur (ARNOLDI und LESCHKE) bzw. Reizerscheinungen im ganzen vegetativen Nervensystem.

Muskulatur. Große Muskelschwäche, Erhöhung der Erregbarkeit der glatten Muskulatur (W. H. SCHULTZ, DALE).

Kreislauf. Cyanose, Blutdrucksenkung, Erweiterung der Bauchgefäße, Lähmung der peripheren Vasomotorenapparate, direkte Wirkung auf das Capillarenendothel.

Respirationsapparat. Dyspnoe, Asthma, Lungenblähung mit Alveolarerweiterung, Lungenödem mit Capillarüberfüllung und Hämorrhagien, Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur.

Magen-Darmkanal. Würg- und Kaubewegungen, Erbrechen, Kot- und Urinabgang, blutige Durchfälle, Enteritis anaphylactica.

Leber. Sekretionssteigerung, Blutüberfüllung, Muskelkrampf der Venenstämmen im Gebiet der Vena hepatica (MAUTNER und PICK). Autointoxikation der Leber (MANWARING).

¹ JAFFÉ: Klin. Wschr. 1931, 304—306.

² MORO: Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932.

³ MARBAIS: Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 669.

Stoffwechsel. Steigerung des Gesamtstoffwechsels (LESCHKE). Vermehrte Stickstoffausschwemmung, Vermehrung des Blutreststickstoffes.

Weitere Stoffwechseluntersuchungen. SCHITTENHELM, EHRHARDT und WARNAT¹ hatten neuerdings bemerkenswerte Ergebnisse durch Tierversuche, die ohne weiteres mit den S. 73 erwähnten Untersuchungen KYLINS² an menschlichen Asthmatikern in Beziehung gesetzt werden dürfen. Im anaphylaktischen *Shockzustand* des Kaninchens fand sich eine starke *Anreicherung des Blutes an Kalium* mit den höchsten Werten in Vena portarum und Vena hepatica. Nach der Meinung der Autoren hängen die schweren Symptome des Shocks offenbar mit einer hochgradigen *Störung des Elektrolytgleichgewichts* im anaphylaktischen Zustand zusammen, was durchaus der Auffassung von KRAUS, ZONDEK, DRESEL, LEWY u. a. über die gegenseitige *Abhängigkeit des Elektrolytgehaltes und des vegetativen Nervensystems* entsprechen würde (über die Störungen des Säure-Basengleichgewichtes vgl. auch S. 72.)

CATTERUCCIA³ stellte fest, daß einige Zeit nach nicht tödlichem *anaphylaktischem Shock* das Blut eine deutliche Verminderung des *Calciums* zeigt. Die Hypocalcämie soll infolge der Wanderung von Calcium aus dem Blut ins Gewebe entstehen. Bei allergischen Erkrankungen fand HOFFSTAEDT⁴ öfters Veränderung des *Calciumspiegels im Blut*, und zwar häufiger Erniedrigung seltener Erhöhung. Die Beobachtungen über das *Calcium* sind noch nicht übereinstimmend.

So nimmt nach ITOH⁵ bei künstlich erzeugter Serumanaphylaxie beim gesunden Meer-schweinchen der *Kaliumgehalt* im Gewebe ab, der *Calciumgehalt* neigt zur Zunahme. Am deutlichsten ist diese Verschiebung in der Leber.

Nach Untersuchungen von GREENBERG und GUNTHER⁶ ergaben Analysen des diffusiblen und nicht diffusiblen *Calciums* im Blutserum keinen Unterschied zwischen Allergischen und Normalen.

Blutzucker. Nach den Ergebnissen französischer Autoren (vgl. LA BARRE und HARTOG⁷) kommt bei Hunden nach einem anaphylaktischen Shock *Hyperglykämie* vor, möglicherweise auf dem Wege einer verstärkten Adrenalinausschüttung und Sympathicusreizung. OKAMOTO⁸ fand auch bei der Serumanaphylaxie des Kaninchens Vermehrung des Blutzuckers.

Körperwärme. Temperatursenkung (Lähmung der intracellulären Verbrennungsenergie). Je nach Antigenmenge auch Temperatursteigerung.

Blut. Verschwinden oder Abnahme der Gerinnbarkeit, Abnahme der Alkalescenz, Leukopenie (der Polynukleären), Blutplättchenabnahme, Eosinophilie, Verlangsamung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, Verminderung des Wassergehaltes und Vermehrung des Gesamteiweißes, Vermehrung des Reststickstoffes, beim Hund Vermehrung und Ungerinnbarwerden der Lymphe.

NIKOLAEFF und GOLDBERG⁹ studierten in mehreren Arbeiten die *Pathomorphologie* des Blutes bei der *Anaphylaxie*. Mit Eintritt der Sensibilisierung

¹ SCHITTENHELM, EHRHARDT u. WARNAT: Klin. Wschr. 1927, Nr 42, 2000.

² KYLIN: Klin. Wschr. 1927, Nr 37, 1742.

³ CATTERUCCIA: Policlinico sez. med. 38, 576—582 (1931).

⁴ HOFFSTAEDT: Med. Klin. 1931 I, 52—53.

⁵ ITOH: Fol. endocrin. jap. 6, dtsh. Zusammenfassung 8—9 (1930).

⁶ GREENBERG u. GUNTHER: Arch. int. Med. 46, 72—74 (1930).

⁷ LA BARRE u. HARTOG: C. r. Soc. Biol. Paris 105, 470—471 (1930).

⁸ OKAMOTO: Mitt. med. Akad. Kioto 6, 939—1012 u. dtsh. Zusammenfassung 1459 bis 1461 (1932) (jap.).

⁹ NIKOLAEFF u. GOLDBERG: Z. exper. Med. 73, 464—480 (1930).

vermindern sich die Segmentkernigen und Lymphocyten, die Zahl der Histiomonocyten nimmt zu.

Haut. Juckreiz, Urticaria, Ekzem.

Beim *Meerschweinchen* vorwiegend Spasmus der Bronchialmuskeln, beim *Kaninchen* der Lungenarteriolen, beim *Hund* vorwiegend Leber- und Darmstörungen, Enteritis anaphylactica, Lymphvermehrung, rapide Blutdrucksenkung.

Im Verlauf dieser Darstellung wird noch Näheres über einzelne dieser Symptome erörtert werden. Nur bezüglich der Wirkung auf den Blutchemismus möchte ich gleich hier noch einiges vorwegnehmen. Einen in den letzten Jahren näher erforschten für die Auffassung der Shocksymptome wichtigen Einfluß hat die Antigen-Antikörperreaktion auf die p_H-Konzentration des Blutes, auf seine *Alkalireserve*. MENDÉLÉEF¹ zeigt, daß im normalen Organismus die p_H-Konzentration des Plasmas zwar annähernd konstant bleibt, daß aber nach Injektion einer blutfremden Substanz das physikalisch-chemische Gleichgewicht gestört werde und Schwankungen der p_H-Konzentration auftreten. Beim anaphylaktischen Shock komme es zu einer *Verschiebung nach der sauren Seite*. Nach Versuchen von EGGSTEIN, HIRSCH und LIESK² war bei Hunden durch Bestimmung der CO₂-Kapazität des Plasmas eine *rasch einsetzende und fortschreitende Azidose* im Shock zu konstatieren, die sich bei überlebenden Tieren in etwa 6 Stunden wieder ausgeglichen hatte.

Sehr eingehend studierten ZUNZ und LA BARRE³ den Einfluß des anaphylaktischen Shocks auf die *physikalische* Beschaffenheit des Plasmas. Sie fanden im Shock Vermehrung der Erythrocyten, Zunahme der Viscosität des Gesamtblutes, leichte *Abnahme der Oberflächenspannung* und geringe *Zunahme des refraktometrischen Plasmawertes*: Auch sie bestätigten die Angaben von MENDÉLÉEFs, HIRSCHs und MILLIAMs, daß im Shock die p_H-Konzentration des Blutes sich *nach der sauren Seite verschiebt*. Nach BIGWOOD⁴ wird im anaphylaktischen Shock die Reaktion des arteriellen und des venösen Blutes nach der *sauren Seite* verschoben mit einem Maximum in 15 Minuten. Die Shockazidose ist nicht Folge der Atemstörung beim Shock, sondern umgekehrt⁵. Während des allergischen Zustandes vor dem Shock scheint jedoch nach mehrfachen Forschungsergebnissen eine *Alkalose* zu bestehen, vgl. darüber den Abschnitt über den Mineralstoffwechsel S. 72.

Bezüglich der für den Shockzustand charakteristischen *Leukopenie* seien neuere Untersuchungen von BICKEL und FROMMEL⁶ erwähnt. Sie studierten die Verhältnisse näher und fanden Leukopenie auch im Herzen und den großen Gefäßstämmen. Die *Leukocyten wandern nämlich in die Shockorgane ab*, Lungen, Leber, Milz. Beispielsweise fanden sich in den Lungen 10—15000 Leukocyten, in der Leber 20—30000 Leukocyten. Zweck dieser Auswanderung ist wohl Beteiligung der Leukocyten am Kampf gegen die anaphylaktische Schädigung.

SCHITTENHELM und seine Schüler haben die Bedeutung des *vegetativen Nervensystems* für anaphylaktische Vorgänge einer eingehenden Bearbeitung

¹ MENDÉLÉEF: Arch. internat. de Phys. **23** (1923).

² EGGSTEIN, HIRSCH u. LIESK: J. Labor. a. clin. Med. **6** (1921).

³ ZUNZ u. LA BARRE: Arch. internat. Physiol. **21** (1923).

⁴ BIGWOOD: C. r. Soc. Biol. Paris **91** (1924).

⁵ Vgl. auch CLUZET, HOFMANN u. MILHAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **91** (1924).

⁶ BICKEL u. FROMMEL: J. Physiol. et Path. gén. **22** (1924).

unterzogen. Zur Prüfung des Erregungszustandes der autonomen Nerven wurde von TONIETTI¹ das Adrenalin verwendet, seine Versuche alle an Menschen angestellt. Schon nach der sensibilisierenden *Erstinjektion* ändert sich die Adrenalinwirkung, der Blutdruck steigt höher an auf Adrenalininjektion und verharrt länger auf dieser Höhe. Man muß also zunächst annehmen, daß der Körper überempfindlich gegen die erregende Adrenalinwirkung geworden sei. Ganz anders nach der *Reininjektion* von Pferdeserum, nach welcher der Typus der Adrenalininjektion umgekehrt war, der Blutdruck absank, der Puls sich verlangsamte. Ganz entsprechend verhalten sich auch die Leukocyten nach Adrenalininjektion, nach der normalerweise bekanntlich eine Lymphocytose auftritt (Sympathicusreiz). Im anaphylaktischen Shock bleibt jedoch diese Lymphocytose aus. Die Umkehrung der Adrenalinwirkung konnte durch Atropininjektion unterdrückt werden, ebenso das Ausbleiben der Leukocytose. TONIETTI macht daraus den Rückschluß auf eine *veränderte Reaktivität des vegetativen Nervensystems infolge der Sensibilisierung*, wahrscheinlich eine Gleichgewichtsstörung zwischen Sympathicus und Vagus, und zwar eine *Steigerung der Vagus-erregbarkeit*. Man könnte sich vorstellen, daß sich diese Tonuserhöhung vielleicht hauptsächlich auf die Endausbreitungen der Vagusfasern zwischen den Gefäßendothelien bezieht. An den *Gefäßendothelien* hat man in erster Linie nach der cellulären Theorie die Antigen-Antikörperreaktion zu erwarten (vgl. S. 19), so daß man sich die hierdurch als regelmäßige Anaphylaxiefolgen eintretenden Gefäßerweiterungen und Gefäßverengerungen sehr wohl erklären könnte.

Wesentliche *Kennzeichen* der klassischen experimentellen Anaphylaxie sind dann weiterhin:

1. *passive Übertragbarkeit*:

Man kann die Überempfindlichkeit passiv übertragen, wenn man das Serum eines mit Antigen vorbehandelten, also sensibilisierten Tieres auf ein zweites, nicht vorbehandeltes Tier überträgt. Es muß im Blut des ersten Tieres also ein übertragbarer Reaktionsstoff, *der Antikörper*, frei zirkulierend vorhanden sein. Spritzt man etwa 24 Stunden nach der Einverleibung des Antiserums dem zweiten Tier zugehöriges Antigen ein, entsteht anaphylaktischer Shock.

2. *Desensibilisierbarkeit* durch nicht zum Shocktod führende Wiedereinverleibung des Antigens (vgl. S. 38, Antianaphylaxie).

Nach SLEWIJK², FRIEDBERGER und HARTECK³ tritt bei dem Zusammenreffen von Antigen und Antikörper in vitro sowohl als in vivo — also im Moment des Shocks — ein nachweisbarer *Komplementschwund* ein. Neuere Versuche von OLUF THOMSEN⁴ ergaben jedoch, daß der *Komplementschwund weder beim Shock der aktiven noch der passiven Anaphylaxie konstant sei*. (Die FRIEDBERGERSche Hypothese von Antigenabbau durch Komplement plus Amboceptor ist nach DOERR unhaltbar.) Neuerdings haben auf den *Komplementschwund* bei allergischen Vorgängen des Menschen besonders VEIL und BUCHHOLZ⁵, DEUTSCH und WEISS⁶ hingewiesen. Vielleicht kann die *Feststellung des Komplementtiters* in manchen Fällen zur Erkennung allergischer Vorgänge dienen.

¹ TONIETTI: Z. exper. Med. 45, 1—17.

² SLEWIJK: Z. Immun.forsch. 2, 5, 7.

³ FRIEDBERGER u. HARTECK: Z. Immun.forsch. 3; Berl. klin. Wschr. 1909.

⁴ OLUF THOMSEN: Z. Immun.forsch. Orig. 26 (1917).

⁵ VEIL u. BUCHHOLZ: Klin. Wschr. 1932 II, 2019.

⁶ DEUTSCH u. WEISS: Med. Klin. 1933 II, 1402.

Wesen und Sitz der anaphylaktischen Reaktion.

Wenn Antigen und Antikörper im Organismus aufeinander einwirken, so entsteht die *anaphylaktische Reaktion*. Drei Fragen tauchen da als die wesentlichsten auf: 1. Geht der Vorgang dieser Reaktion *im zirkulierenden Blut* vor sich, ist er *humoral* oder ist er 2. an das *fixe Gewebe* gebunden? 3. Entsteht dabei ein *lösliches Gift* im chemischen Sinne, das die Shocksymptome bewirkt oder ist die Annahme eines solchen Giftes unnötig und unbewiesen, ist der Vorgang vielleicht eher *cellulär-physikalisch*? Die erste Ansicht vertritt FRIEDBERGER¹. Er stellt sich die Vorgänge *rein humoral* vor, das wieder einverleibte Antigen reagiere mit den in den Säften zirkulierenden Antikörpern unter Bindung von Komplement, wodurch ein giftiges Abbauprodukt, das *Anaphylatoxin* entstehe. Zur Begründung seiner Theorie stützt sich FRIEDBERGER u. a. auf seine Versuchsergebnisse *in vitro*, nach denen es ihm gelang, aus spezifischen Präzipitaten durch Digerieren mit Meerschweinchenkomplement genügend Anaphylatoxine zu gewinnen, um Meerschweinchen zu töten. Mit der *Annahme einer parenteralen fermentativen Zertrümmerung des reinjizierten Eiweißmoleküls zu einer giftigen Abbaustufe*, ist naturgemäß die Vorstellung verknüpft, daß sich dieser Vorgang ganz *unabhängig von Zellen in den Säften* vollziehe.

Die Annahme eines Giftes im chemischen Sinn wurde gestützt durch Untersuchungen von SCHITTENHELM und WEICHARDT², welche 1912 die Wirkung parenteral einverleibten Eiweißes und der Eiweißspaltprodukte erforschten. Sie stellten die höher molekularen, schwer dialysablen, Benommenheit und Temperatursenkung erzeugenden Spaltprodukte den weniger hoch molekularen, dialysablen, krampferregenden gegenüber. Diaminosäurereiche Körper sind giftig (*Histone* und *Protamine*) monaminosäurereiche ungiftig. Aus den ungiftigen Aminosäuren können *die giftigen Amine* hervorgehen. Digeriert man arteigene frische Organe mit an sich unschädlichen Pepsinlösungen so entstehen giftige Abbauprodukte, die Symptome nach Art der anaphylaktischen auslösen. SCHITTENHELM und WEICHARDT vertraten 1912 die Ansicht, daß der Begriff der Anaphylaxie durch die Identifizierung mit der parenteralen Verdauung seine Besonderheit verloren habe. Auch ABDERHALDEN³ berichtete über Versuche, durch die es ihm gelang, mit synthetisch dargestellten Polypeptiden anaphylaktische Symptome zu erzeugen. SCHITTENHELM und WEICHARDT konnten weiterhin feststellen, daß der Reichtum an Diaminosäuren nicht für die Giftwirkung ausschlaggebend ist, sondern die *eigenartige Gesamtkonstitution* dieser Körper. Diese werden durch Paarung mit an und für sich indifferenten Substanzen oder durch Aufspaltung in Körper von geringerer Molekulargröße entgiftet. So ist z. B. der entgiftende Paarling des Globins der Blutkörperchen das Hämochromogen.

Aber schon vor dem Krieg tauchten kritische Stimmen auf. AUER und VAN SLYKE⁴ stellten chemische Untersuchungen an den Lungen von im anaphylak-

¹ FRIEDBERGER: Handbuch v. KRAUS-BRUGSCH, Bd. 2. 1919; vgl. auch das Kapitel von FRIEDBERGER und WEISSFEILER über Anaphylatoxine im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, S. 1141—1242.

² SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Z. exper. Path. u. Ther. 10 u. 11 (1912); Z. Immunforsch. 14 (1912) u. (1920).

³ ABDERHALDEN: Hoppe-Seylers Z. 81 (1912).

⁴ AUER u. VAN SLYKE: Zbl. Physiol. 27 (1913).

tischen Shock verendeten Meerschweinchen an. In diesen spielen sich beim Meerschwein die wichtigsten anaphylaktischen Veränderungen ab, so daß man die Auffindung von giftigen Eiweißspaltprodukten hätte erwarten können. Sie fanden jedoch nichts, was immerhin die Bedeutung des parenteralen Eiweißabbaues in einigermaßen bedenklichem Licht erscheinen läßt, wenn man nicht Ausreichen geringster Mengen bei enormer Giftigkeit voraussetzen will. Auch die von BIEDL und KRAUS¹ angenommene Wesensgleichheit der Peptonvergiftung mit dem anaphylaktischen Shock konnte in Versuchen von SEELIGER und GORKE² nicht völlig bestätigt werden.

Neuerdings hat die Erweiterung unserer Kenntnisse eine Reihe von Gesichtspunkten ergeben, die für eine *ausschlaggebende Rolle der Zellen und Gewebe bei der Shockentstehung* sprechen. In erster Linie kommen die Capillaren, die präcapillaren Gefäße und die glatte Muskulatur in Betracht. Einer der Hauptvertreter dieser Richtung ist DOERR³. Die Gedanken wurden auf die celluläre Entstehung besonders durch Beobachtungen bei der *passiven Anaphylaxie der Meerschweinchen* hingelenkt. Nach der Einverleibung des Antikörpers und Antigens tritt der passiv anaphylaktische Shock nicht sofort, sondern erst nach einer gewissen Latenzzeit (12—24 Stunden) ein. So war die Idee naheliegend, dieses Intervall sei die Zeit, welche zur Bindung der passiv einverleibten Antikörper an die fixen Gewebs Elemente, Capillarendothelien oder Gewebszellen, notwendig ist. Eine weitere Stütze für die *Annahme eines Sitzes der Anaphylaxie in fixierten Gewebszellen* ist die zuerst FENYVESSY und FREUND⁴ geglückte Beobachtung, daß die Überempfindlichkeit auch dann noch unvermindert besteht, wenn die anaphylaktischen Antikörper bereits so gut wie völlig *aus dem Kreislauf verschwunden* sind. Ja selbst dann noch besteht, wenn man das Blut des sensibilisierten Versuchstieres durch Normalblut ersetzt. Wenn diese Bindung wohl auch in sehr vielen fixen Gewebszellen vor sich geht, so sind *doch nicht alle imstande Shocksymptome* auszulösen. Shock bewirken nur solche Zellen, deren Schädigung bei der betreffenden Tierart besonders leicht ist und besondere Folgeerscheinungen nach sich zieht. Man nennt diese für die Antigen-Antikörperreaktion besonders ansprechbaren Gewebe auch „*Shockgewebe*“. Beim Meerschwein müßte also die Bronchialmuskulatur als wichtigstes Shockgewebe bezeichnet werden. Ihre Kontraktion hat den Erstickungstod des Meerschweins zur Folge. Den Anhängern der cellulären Theorie (besonders DOERR) ist im Gegensatz zu FRIEDBERGER aber auch die Lehre von einem stets gleichen, durch parenteralen Abbau ganz verschiedener Proteine entstehenden *Gift, dem Anaphylatoxin*, unbewiesen. DOERR sagt: „Ob es ein anaphylaktisches Gift gibt, weiß man nicht und seine Existenz darf, weil unbewiesen, in keiner Argumentation eine Rolle übernehmen.“ Statt dessen schlägt er folgende Fassung vor: „Das Abreagieren von zellständigem Antikörper mit zugeführtem Antigen wirkt auf bestimmte Gewebs Elemente in stets identischer Weise ein, wobei es irrelevant ist, welche chemische Zusammensetzung dem Antigen zukommt.“

Capillarendothelien. Die Vertiefung in das Studium des anaphylaktischen Vorgangs läßt mehr und mehr erkennen, daß in erster Linie in den *Capillar-*

¹ BIEDL u. KRAUS: Z. Immunforsch. **10**, **15** usw.

² SEELIGER u. GORKE: Z. exper. Med. **24** (1921).

³ DOERR: Siehe S. 8, 13.

⁴ FENYVESSY u. FREUND: Biochem. Z. **96** (1919).

endothelien und *Reticuloendothelien* sich die eigentliche actio und reactio der Anaphylaxie abspielt. Die Empfänglichkeit der Endothelien ist indes je nach Tierart und Organ verschieden. So haben nach MANWARING¹ beim Hunde die Lebercapillaren die größte Empfindlichkeit. Durch den Reiz des Antigens werden die Endothelien zur Bildung des Antikörpers angeregt. Versuche von MOLDOVAN und ZOLOG² werfen vielleicht Licht auf diesen Mechanismus. Spritzten sie sensibilisierten Meerschweinchen chinesische Tusche ein, so konnten sie den anaphylaktischen Shock antagonistisch beeinflussen. Nun lagern sich die Kohlepartikelchen vor allem in den Capillarendothelien ab und die Autoren nehmen an, daß die durch die Phagocytose der Kohlepartikelchen gereizten Endothelien eine desensibilisierende, den Shock verhindernde Substanz an das Blut abgeben. Sie konnten auch solche Stoffe im Blut der Tiere nachweisen. Eine *regionäre besondere Überempfindlichkeit der Capillarendothelien* ist wohl auch die einleuchtendste Erklärung für das regionäre Auftreten von Urticaria und anderen allergischen Exanthenen. So beschreibt z. B. SAMSON einen Fall von Veramoniidiosynkrasie, bei dem nach Ablauf von 4 Stunden Rötung und Schwellung der rechten Gesichtshälfte auftrat. Die lokalisierte Empfänglichkeit der Gefäßendothelien macht nach SAMSON³ die Organgebundenheit von Überempfindlichkeitserscheinungen verständlich. KAUFFMANN⁴ übertrug die Forschung über die Beteiligung der Reticuloendothelien auf das klinische Gebiet. Er verwandte Cantharidinplaster, mit dessen Hilfe er eine Blase erzeugte, deren zelligen Inhalt er untersuchte. Diese Methode wandte er bei einer großen Anzahl klinischer Fälle an. Er kommt zu dem Ergebnis, daß abnormer Reichtum eines Exsudates an *ungranulierten basophilen Zellen* hauptsächlich durch Vermehrung solcher ungranulierter basophiler Elemente zustande kommt, die dem erweiterten reticuloendothelialen Apparat angehören, es sind losgelöste und gewucherte Gefäßwandzellen, *Makrophagen*. Diese Zellformen erleiden in den Cantharidinexsudaten neben den neutrophilen Blutzellen die stärksten Schwankungen ihrer Mengenverhältnisse. Diese Mengenverhältnisse charakterisieren nach KAUFFMANN die Krankheitslage, das örtlich entzündliche Zellbild wird ein Kriterium des herrschenden immunbiologischen Kräfteverhältnisses. KAUFFMANN stellte seine Versuche an akuten Infektionen, wie z. B. Pneumonien an, seine Ergebnisse können natürlich auf Allergien sinngemäße Anwendung finden. Jedenfalls fand der Autor bei den verschiedensten Erkrankungen eine andere und wechselnde Art der entzündlichen Reaktion auf den äußeren Reiz des Cantharidins als bei „normalen Menschen“.

SALÉN⁵ vertritt die Ansicht, daß der an die Gefäßendothelien gebundene allergisch-anaphylaktische Zustand im Körper *ubiquitär* sei, wodurch sich das Auftreten allergischer Manifestationen an *verschiedenen Organen* und oft *im Wechsel* erkläre (vgl. S. 22, Shockorgane).

DOERR stellt sich den Vorgang beim anaphylaktischen und auch allergischen Shock bzw. Anfallszuständen als *Endothelolyse* vor, d. h. als *Reizung, Lähmung*, unter Umständen *Absterben* der betroffenen *Endothelien*. Ein Stoff kann nur

¹ MANWARING: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, Nr 1 (1924).

² MOLDOVAN u. ZOLOG: C. r. Soc. Biol. Paris **92**, Nr 9 (1925).

³ SAMSON: Med. Klin. **21**, 1760 (1925); **1926**, Nr 39; Kongreßzbl. inn. Med. **1926**; Med. Klin. **1927**, H. 14.

⁴ KAUFFMANN: Krkh. forsch. **2**, H. 5/6 (1926); **3**, H. 4/5.

⁵ SALÉN: Acta med. scand. (Stockh.) **78**, 197 (1932).

dann antigen wirken, wenn er in die antikörperproduzierenden Zellen, d. h. vor allem in die *Reticuloendothelien*, eindringen kann. So ist auch die S. 11 erwähnte Notwendigkeit einer „Schiene“ für die Halbantigene zu verstehen. Daß gerade die *Reticuloendothelien* die Hauptstätte anaphylaktischer Vorgänge sind, ergibt sich besonders aus sog. *Speicherungsversuchen*. HANS MEYER¹ gelang es bei aktiv gegen Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen durch intravenöse Injektion von vital speicherbaren, also die Reticuloendothelien blockierenden Kolloiden (z. B. Tusche, Trypanblau), die Auslösung des anaphylaktischen Shocks zu verhindern. Es scheint aber nicht, daß durch vorausgehende Blockade auch die Bildung des anaphylaktischen Reaktionskörpers verhindert wird. Durch Umkehrung dieser Anordnung konnte SIROTININ ebenfalls die Bedeutung der Reticuloendothelien für die Anaphylaxie erweisen. Während des anaphylaktischen Shocks tritt nämlich, wie nach den MEYERSchen Versuchen zu erwarten, jetzt eine Blockierung für vital speicherbare Farbstoffe in den Endothelien ein. Konnten bei normalen Hunden 68,9%, ja bis 94% Kongorot von den Zellen aufgenommen werden, so waren es im Shock nur 17,3%, ja 6%.

Auch von MUSANTE² bzw. SCHITTENHELM und EHRHARDT³ wurden Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde mit Pferdeserum sensibilisiert. Eine Woche vor der Reinjektion wurde den Tieren intravenös chinesische Tusche oder Carmin-sodalösung, von MUSANTE Eisenzucker, Trypanrot, Trypanblau, eingespritzt zum Zweck einer Speicherung dieser Stoffe im *reticuloendothelialen System*. Drei bis vier Wochen nach der Erstinjektion wurde reinjiziert. Die Versuche demonstrierten ebenfalls die *Bedeutung der Reticuloendothelien für die Anaphylaxie, da deren Auffüllung mit Farbstoffen die Auslösung des Shocks öfters verhinderte und Milzexstirpation* (die Milz ist besonders reich an Reticuloendothelien) diesen Effekt noch steigerte. MUSANTE entnahm einem mit Eisenzucker behandelten und dann sensibilisierten Meerschwein Serum nach 13 Tagen und übertrug es auf ein anderes Meerschwein. Es ergab sich Fehlen des passiv übertragbaren Antikörpers infolge der Blockierung der Reticuloendothelien.

Auch nach NIKOLAEFF und GOLDBERG⁴ kann der *anaphylaktische Shock* beim Meerschweinchen durch Injektion einer 1%igen *Kongorotlösung* verhütet oder abgeschwächt werden, besonders wenn man die Farbstofflösung kurz vor der Reinjektion intraperitoneal einspritzt, ähnlich wirkt 1%ige Trypanblaulösung und Äthernarkose (selbst nach Erwachen des Meerschweins).

Der eigentliche und wesentliche Mechanismus aller anaphylaktischen und idiosynkrasischen Vorgänge spielt sich also in erster Linie an den *Capillaren* und *präcapillaren Gefäßen* und an der *glatten Muskulatur* ab. Die Capillaren verändern ihr Kaliber, werden durchlässig, wahrscheinlich wechselt auch das Endothel plötzlich seine sekretorische Tätigkeit. Durch die erhöhte Durchlässigkeit der Endothelien entstehen akute Ödeme. Übrigens denkt DOERR neuerdings auch an sekundär krankhafte Leistungen der geschädigten Zellen, die in plötzlicher Abgabe einer histaminähnlich wirkenden Substanz bestehen könnte. Die leichte Reversibilität der anaphylaktischen Störungen, ihr vorübergehender Charakter wird von DOERR damit erklärt, daß sich die pathologischen

¹ MEYER, HANS: Z. Hyg. 106, 587 (1926).

² MUSANTE: Biochimica e Ter. sper. 11, H. 12 (1924).

³ SCHITTENHELM u. EHRHARDT: Z. exper. Med. 45 (1925).

⁴ NIKOLAEFF u. GOLDBERG: Z. exper. Med. 73, 464—480 (1930).

Vorgänge in den Grenzschichten — Membranen — der Zellen abspielen, was er besonders aus den von ROESSLE inaugurierten Studien an Paramäcien erschließt.

Die beim anaphylaktischen Tier auftretende lokale Entzündung wird bekanntlich als ARTHUSSCHES Phänomen bezeichnet. Histologisch tritt die von GERLACH¹ näher studierte *hyperergische Entzündung* (ROESSLE) auf, die nach GERLACH den feinsten Gradmesser für vorhandene Überempfindlichkeit darstellt.

Die Studien von RICH und REED LEWIS² zeigen wie ausschließlich die Allergie an die Zellschicht selbst gebunden ist. Isolierten sie gewaschene Zellen eines tuberkuloseallergischen Organismus in Gewebeskulturen, so zeigte es sich, daß diese Zellen ihre Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin behalten. Zur Tuberkuloseallergie gehören Zellschädigungen und Nekrose und diese werden bedingt durch eine Veränderung der Gewebs- und Blutzellen, wodurch diese gegen Tuberkelbacilleneiweiß allergisch werden. Es handelt sich wahrscheinlich um eine sehr enge Antikörperbindung an die Zellen.

Auch NÄGELI³ *in vitro Experimente* bei Hautallergie geben interessante Perspektiven. Der Autor konnte bei einem Transplantationsversuch der Haut eines Kranken mit fixer Antipyrinüberempfindlichkeit den *cellulären Sitz* der Überempfindlichkeit im Stratum Malpighi *auch in vitro* nachweisen. Während normal reagierende Haut, in 10% wässrige Antipyrinlösung eingelegt, nach 24stündiger Behandlung keine Veränderung zeigte, wies das Hautstück des überempfindlichen Kranken schon makroskopisch deutliche Quellung auf, histologisch waren zuerst die mittleren Schichten des Stratum germinativum ergriffen. Leider gelang das Verfahren bis jetzt nur ausnahmsweise, d. h. nur bei einzelnen Substanzen; woran das liegt, ist vorläufig nicht zu sagen. Die beste Versuchsanordnung ist wohl noch nicht gefunden. Wahrscheinlich liegt eine der Ursachen in gleichzeitig vorhandenen anderen, z. B. gewebefixierenden Eigenschaften der Substanzen.

Ähnlich wie NÄGELI erbrachte FELLNER⁴ den *in vitro*-Nachweis des *cellulären Sitzes* der Hautallergieerscheinungen. Das frisch excidierte Hautstückchen je eines Falles von Veramon- und von Coffetylinexanthem wird in eine 10%ige wässrige Lösung des toxischen Medikamentes gelegt und nach 24 Stunden histologisch untersucht.

Shockorgane.

Die Unterschiede in der Shockwirkung der einzelnen Tierarten kommen nun hauptsächlich dadurch zustande, daß ihre „Shockorgane“ nicht die gleichen sind. Beim Meerschweinchen kommt es zum Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur, beim Kaninchen zum Spasmus der Lungenarterien. Dabei ist das *Shockgewebe* das gleiche, nämlich die glatte Muskulatur des ganzen Körpers und die Unterschiede entstehen durch die besondere Lokalisation der glatten Muskelfasern. Schon W. H. SCHULTZ⁵ konnte zeigen, daß glatte Muskeln, besonders des Meerschweins, sei es nun Darm, Uterus, Blase, Aorta auf Zusatz jeden Serums, aber nicht Plasmas mit Kontraktion reagieren, Organe anaphylaktischer Tiere auf das homologe Serum viel stärker. DALE⁶ hat diese Erscheinungen noch weiter untersucht. Seine Versuche ergaben, daß der (jungfräuliche) Uterus eines anaphylaktischen Meerschweinchens mit einer kräftigen Zusammenziehung reagiert, wenn man das zur Sensibilisierung verwandte Eiweiß auf ihn einwirken läßt. Der normale Uterus reagiert nicht. Durch den Kontakt mit dem Antigen verliert der anaphylaktische Uterus seine Überempfindlichkeit, doch

¹ GERLACH: Virchows Arch. 247 (1923); Verh. dtsh. path. Ges. Würzburg April 1925.

² RICH u. REED LEWIS: Bull. Hopkins Hosp. 50, 115—128 (1932).

³ NÄGELI: Klin. Wschr. 1932, Nr 20, 853.

⁴ FELLNER: Klin. Wschr. 1933 I, 540—542.

⁵ SCHULTZ, W. H.: J. of Pharmacol. 1, 2, 3 (1910—12).

⁶ DALE: Proc. roy. Soc. exper. Biol. a. Med. 1920, 91. — Anaphylaxis. Bull. of Hopkins Hosp. 1920, 31.

ist durch längere Berührung mit antikörperhaltigem Serum eine neue Sensibilisierung möglich. Auch ausgeschnittene, von Ringerlösung durchströmte Lunge anaphylaktischer Tiere antwortet in gleicher Weise auf zugeführtes Antigen. Es ergab sich, daß die DALESche Versuchsanordnung einen der schärfsten und leistungsfähigsten Nachweise des anaphylaktischen Zustandes darstellt. Sie ist wohl berufen noch manche unklare Frage zu lösen und sollte weitgehend angewandt werden.

ROTH und SZAUTER¹ liefern experimentelle Beiträge zur Frage der Organanaphylaxie. Wirkung und Charakter des Shocks sind vom Ort der Reinjektion abhängig. Für das jeweils zuerst durchströmte Organ treten spezifische funktionelle und anatomische Änderungen auf, weil, wie nachgewiesen, die Reaktion von dem *Capillargebiet des zuerst durchströmten Organs* abhängt. 1. *Carotico-periphere* Reinjektion (Gehirn): ausgesprochen cerebrale Symptome: Bewußtlosigkeit, tonisch-klonische Krämpfe. 2. *Intrajugulare* (d. h. Injektion in die Vena jugularis) Reinjektion: Lungenerscheinungen, starke Kurzatmigkeit usw. 3. *Intraportale* Reinjektion: Änderungen der sezernierten Gallenmenge und der Leberfunktion.

Sehr interessant für die später zu besprechenden anaphylaktischen und sonstigen allergischen Zustände beim Menschen, ist die Hypothese von WELLS². Nach ihm sind mit Tod endigende anaphylaktische Reaktionen beim Menschen so zu erklären, daß solche Individuen eine hypertrophische Bronchialmuskulatur haben und damit eine individuelle anatomische Prädisposition für bronchospastische Asphyxie. Hat man doch auch die besondere Disposition des Meerschweinchens zu anaphylaktischem Bronchialmuskelkrampf als Folge seiner besonders gut ausgebildeten Bronchialmuskulatur zum Unterschied z. B. von Kaninchen und Hund erklärt.

Im Gegensatz zu Meerschwein und Kaninchen hat der *Hund* ein ganz anderes Shockorgan, die *Leber*. Man findet im Anfall Kongestionierung der Leber und Blutstauung der Baueingeweide (WEIL)³. Shockgewebe ist nach DOERR⁴ das *Capillarendothel der Leber*. Es scheint überhaupt als dürfe man bei den Carnivoren von dem Mechanismus der Leberregulierung, bei den Herbivoren von dem der Lungenregulierung sprechen. Doch gibt es offenbar Übergänge.

Um die Bedeutung der *Leber* für das Zustandekommen der anaphylaktischen Shocks haben sich besonders MANWARING⁵, ferner FISCHLER und DENECKE⁶ Verdienste erworben. Schon 1910 schaltete MANWARING mittels eines Röhrensystems die Leber bei seinen Versuchstieren aus dem Kreislauf aus, die Anordnung bot die Möglichkeit, sie jederzeit wieder einzubeziehen. War bei sensibilisierten Tieren bei der Reinjektion die Leber ausgeschaltet, so blieb der Shock aus. Ein solcher trat jedoch ein, wenn die Leber wieder an den Kreislauf angeschlossen war. Der Leber kommt also offenbar eine Hauptfunktion für das Zustandekommen des Shocks zu.

FISCHLER und DENECKE gingen etwas anders vor, sie sensibilisierten ihre Tiere (Hunde) erst nach der Leberausschaltung durch ECKSche Fistel, und zwar mit Eiereiweiß intravenös. Reinjizierten sie nach drei Wochen, so bekamen die Tiere überhaupt keinen Shock. Wurden die Tiere jedoch vor der Anlegung der ECKSchen Fistel sensibilisiert und diese erst in der Zwischenzeit angelegt, so trat bei der Reinjektion zwar Shock ein, jedoch nicht sehr ausgeprägt (vgl. MANWARING), hauptsächlich in Leukocytensturz und Temperaturabfall bestehend. Die Leber hat also eine Bedeutung für die Sensibilisierung, was sich FISCHLER

¹ ROTH u. SZAUTER: Klin. Wschr. 11, Nr 11, 456 (1932).

² WELLS: The present status of the problems of anaphylaxis. Rev. Physiol. 1921 I.

³ WEIL: J. of Immun. 2, 525 (1917).

⁴ DOERR: Erg. Hyg. Siehe S. 13.

⁵ MANWARING: Z. Immun.forsch. Orig. 8, 1 (1910).

⁶ FISCHLER u. DENECKE: Z. Immun.forsch. Orig. 20 (1914).

und DENECKE noch vollends bestätigte, nach Anlegung der umgekehrten Eckschen Fistel (vollkommene Ableitung des gesamten Blutes der Vena cava inferior in die Pfortader mit Unterbindung der Vena cava zentralwärts). Wurde nach dieser Operation vom Hinterbein aus sensibilisiert, also das Antigen sozusagen unmittelbar in die Leber injiziert, so bekamen die Tiere nach der Reinjektion regelmäßig ganz besonders schweren Shock. Dieser war weniger schwer, wenn vom Vorderbein aus sensibilisiert wurde, also das Antigen unmittelbar in die Leber gelangte. Nach FISCHLER¹ wird die bei der Reinjektion einströmende neue Eiweißmenge abgebaut. MANWARING ist anderer Ansicht in diesem Punkt. Er hält auch beim Meerschwein nicht die Lungen, sondern die Leber für das wichtigste Shockorgan. Das Lebernettogewicht nahm bei den MANWARINGSchen Versuchen im Shock um durchschnittlich 62% zu. Die Leber antwortete auf die Reinjektion des Antigens mit der *Bildung, bzw. Abgabe von Stoffen, die auf die glatten Muskeln erschlaffend und damit gefäßerweiternd wirken*. Die von der Leber so in Freiheit gesetzten, bisher chemisch unbekanntem Stoffe seien *keine Spaltprodukte des Antigens*. Die Leberreaktion werde nicht primär durch unmittelbare Einwirkung des Antigens auf die sensibilisierte Leberzelle veranlaßt, sondern durch eine vorausgehende Serumreaktion mit Bildung von Anaphylatoxinen. Folgeerscheinung sei eine *explosive Leberautointoxikation*, Leberprodukte, vermutlich *histaminartige Substanzen* würden frei, deren Hauptwirkung in Durchlässigkeitssteigerung der Capillaren bestehe (s. später Histamin). MAUTHNER und PICK² nahmen einen Verschuß der Vena hepatica durch Krampf ihres Muskelapparates infolge von Shockgiften an (von MANWARING bestritten). Die Bedeutung der Leber ergibt sich auch aus wichtigen Versuchen von PICK und HASHIMOTO³. Sie fanden: 1. Durch parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß wird die Leberautolyse in vivo 3—4fach gesteigert. 2. Dies gelingt auch postmortal im Reagensglas, ja auch mit Leberbrei, wenn man ihn mit Serum sensibilisierter Tiere digeriert. 3. Im anaphylaktischen Shock ist die Leberautolyse gehemmt, so daß man postmortal keine oder nur spurweise Autolyse nachweisen kann. 4. Bringt man zu Leberbrei plus Serum eines sensibilisierten Tieres noch das zugehörige Antigen, erfolgt völlige Hemmung der Autolyse. *Im anaphylaktischen Shock fehlen also völlig die fermentativen Leistungen der Leberzellen*, wodurch das Versagen des Stoffwechsels erklärt werden könnte, wodurch auch die Versuche MANWARINGS in anderer Beleuchtung erscheinen.

Ist so an der wichtigen Funktion der Leber bei der Anaphylaxie kein Zweifel, so ist über den Mechanismus dieser Funktion, vor allem ob Giftbildung oder nicht noch Dunkel gebreitet. Im Kapitel *Histamin* wird auf die Leberforschungen zurückzukommen sein.

Nach LUMIÈRE, GRANGE und DUBOIS⁴ ist eine Schutzwirkung des *Cholesterins* gegen den *anaphylaktischen Shock* stets vorhanden. Die Autoren denken daran, daß auch die Widerstandsfähigkeit schwangerer Tiere gegen den anaphylaktischen Shock in deren Hypercholesterinämie zu suchen sei. Möglicherweise hängt diese Schutzwirkung auch mit der Anhäufung von Cholesterin im *reticuloendothelialen Zellsystem* zusammen.

Nach den Ergebnissen MOLDOVANS⁵ bildet sich nach Injektion von Tusche und kolloidalen Metallsalzen, wodurch bekanntlich der *anaphylaktische Shock* verhindert werden kann, eine desensibilisierend wirkende Substanz, die MOLDOVANS zu Ehren METSCHNIKOFFs Reticulin M. nennt. Sie soll den Tonus der Capillarmuskulatur und feineren Bronchien erniedrigen.

Nach DALE und LAIDLAW⁶ brauchen die *Capillarendothelien* keine Vermittlung von *Nervenfasern* bei der Shockwirkung, nach ihren Forschungen wirken Histamin und andere Shockgifte ganz *unmittelbar* auf das Capillarendothel. Wichtig für die Frage der Shockorgane sind ferner neuere Unter-

¹ FISCHLER: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.

² MAUTHNER u. PICK: Münch. med. Wschr. 1915, 1141; Biochem. Z. 127.

³ PICK u. HASHIMOTO: Arch. f. exper. Path. 76 (1914).

⁴ LUMIÈRE, GRANGE et DUBOIS: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 159—160 (1931).

⁵ MOLDOVAN: Z. Hyg. 113, 75—78 (1931).

⁶ DALE u. LAIDLAW: Zbl. Physiol. 1913, 27.

suchungen von HASHIMOTO¹, die für eine besondere *Sensibilisierbarkeit des Wärmesentrums* sprechen. Als Shockzellen kommen nach DOERR aber wohl kaum Ganglienzellen, sondern auch hier Capillarendothelien in Betracht.

Physikalische oder chemische Vorgänge bei der anaphylaktischen Reaktion?

Darf man sagen, daß über den *Sitz des anaphylaktischen Vorganges in den Gewebszellen* neuerdings größere Übereinstimmung herrscht, so bestehen hauptsächlich darüber noch Meinungsverschiedenheiten, ob an der Wirkung auf die fixen Gewebszellen ein *vorgebildetes Gift* Schuld ist oder nicht. Die Anhänger des *Anaphylatoxins* fassen die Vorgänge bei der Anaphylaxie als eine in den Gewebszellen verlaufende Eiweiß-Antiweißreaktion auf, bei der wahrscheinlich infolge der *proteolytischen Wirkung des Komplementes giftige Abbauprodukte* entstehen. Diese Gifte sollen krampferzeugend auf die glatte Muskulatur wirken, die Gefäßcapillaren und gewisse Nervenzentren beeinflussen, Stoffwechselstörungen in den Lebercapillaren hervorrufen. DOERR u. a. dagegen bestreiten entschieden, daß man zur Annahme eines eigenen Giftes berechtigt sei. Falls sich die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper, identisch mit Präcipinogen und Präcipitin, an fixen Gewebszellen abspiele, so genüge *physikalisches Geschehen* zur Erklärung einer Zellschädigung. Nach den Vorstellungen DOERRS² wird bei der Sensibilisierung *die Zellstruktur physikalisch-chemisch geändert*. Nach der Reinjektion spielen sich in den Zellen der Shockorgane Änderungen ab, die vielleicht Gerinnungsvorgängen oder Adsorptionen gewisser Antigenstoffe an der Zelloberfläche nahekommen.

Wir haben noch keine klaren Vorstellungen darüber, was die antigenbeladenen Zellen des Körpers erleiden, wenn sie mit dem adäquaten Antikörper in Berührung kommen. Interessante Modellversuche nahm ROESSLE³ mit Paramäzien vor, die er mit Antiparamäzienserum zusammenbrachte. Er stellte zuerst *Erregung*, dann *Lähmung* und *Tod* fest. Nach DOERR handelt es sich wahrscheinlich um einen Vorgang an den äußersten Schichten der Zelle, vielleicht an der Membran. Es könnten einmal Eiweißflockungen, dann auch Lipoidflockungen oder Lipolysen eine Rolle spielen.

WIDAL⁴ u. a. stellen sich den anaphylaktischen Shock als eine *Störung des kolloidalen Gleichgewichtes* vor. WIDAL spricht von *Kolloidoklasie*. Es sei zunächst das Blut, dann aber auch das Gewebe betroffen, Hämoklasie und celluläre Kolloidoklasie. Es komme zu einer kolloidalen, micellären Flockung. Sowohl die chemischen wie die Adsorptionstheorien werden abgelehnt. Allerdings müßten diese Flockungen in vitro noch nachgewiesen werden. Eine Stütze erhalten die physikalisch-chemischen Theorien der Anaphylaxie durch neuere Untersuchungen ABDERHALDENS und WERTHEIMERS⁵. Sie stellten fest, daß im anaphylaktischen Shock die *Zellatmung* stark herabgesetzt ist, woraus schon

¹ HASHIMOTO: Arch. f. exper. Path. 78 (1915).

² DOERR: Jverslg dermat. Ges. 1925.

³ ROESSLE: 19. Tagg dtsh. path. Ges. Göttingen 1923. Zbl. Path. 33.

⁴ WIDAL: Presse méd. 1920, 28, 181.

⁵ ABDERHALDEN u. WERTHEIMER: Pflügers Arch. 197.

hervorgeht, daß hierbei nicht ausschließlich im Blut selbst Veränderungen vor sich gehen. Sie stellten aber außerdem (in Übereinstimmung mit unabhängigen Untersuchungen BERGERS¹ mittels Refraktometrie und Interferometrie eine Hyperproteinoplasie, d. h. eine Eiweißvermehrung, sowohl nach der ersten, wie nach der Reinjektion fest. Bei letzterer viel stärker. Die Autoren glauben, daß die Änderungen im Brechungswert des Serums im wesentlichen auf einer physikalisch-chemischen Änderung der gelösten Stoffe, insbesondere der Eiweißkörper beruhen.

Also der *chemisch-proteolytischen* steht eine *physikalisch-kolloidale* Deutung gegenüber und diese erfreut sich einer immer größeren Anhängerschaft. Selbst SCHITTENHELM², ursprünglich ein Verteidiger des fermentativen Abbaues, schreibt jetzt: man wird DOERR zugeben müssen, daß nach dem jetzigen Stand der Forschung dem Gedanken an Zellreizung und Zellschädigung durch physikalische Prozesse im Protoplasma der Zelle oder an der Oberfläche der Zellmembran als ursächliches Moment der Krankheitserscheinungen die meiste Berechtigung zugestanden werden muß. „Der parenterale Eiweißabbau hat stark an Beweiskraft verloren.“ „Die celluläre Theorie ist zweifellos die richtige.“

Nun wird aber neuerdings aus vielen Beobachtungen und Versuchen immer wahrscheinlicher, daß aus der durch die Antigen-Antikörperreaktion gestörten oder zerstörten fixen Gewebszelle eine *histaminartige Substanz* frei wird. Hierüber Näheres S. 30.

Auch scheinen einige andere Beobachtungen für die Möglichkeit eines Eiweißabbaues bei der Anaphylaxie zu sprechen. Mit den von ABDERHALDEN angegebenen bekannten Reaktionen lassen sich eiweißabbauende Fermente gegen parenteral eingeführte Proteine nachweisen. DOERR macht jedoch darauf aufmerksam, daß die Proteolyse beim ABDERHALDENSchen Versuch *Zeit braucht*, während der anaphylaktische Symptomenkomplex *blitzartig rasch* eintritt, daß die Spezifität bei der ABDERHALDENSchen Reaktion eine andere wäre, weil die Anaphylaxie im Gegensatz zur ABDERHALDENSchen Reaktion ein zellständiger Prozeß sei.

Etwas anderes ist jedoch sehr merkwürdig: man kann nämlich durch Zusammenbringen von Antigen (Präcipitogen) Antikörper (Präcipitin) und Komplement *in vitro* eine Flüssigkeit erzielen, deren Wirkung der des sog. Anaphylatoxins gleicht, man spricht von einer Anaphylatoxinbildung *in vitro*. Nach DOERR lassen sich aber bei diesem Vorgang mit Hilfe des Interferometers chemische Vorgänge nicht nachweisen. Im Kapitel „Serotoxine“ wird weiter hierüber zu berichten sein.

Sogenannte Shockgifte

(von anaphylaktischer Sensibilisierung unabhängig).

Eine völlig sichere Entscheidung, ob ein chemisches Anaphylatoxin oder physikalisch celluläre Vorgänge die typische experimentelle Anaphylaxie bedingen, ist vielleicht noch nicht möglich, auch würde eine allzu eingehende Behandlung der Streitfrage den Rahmen dieser Darstellung überschreiten. Aber es soll dieses Buch ja ganz allgemein allergische Erscheinungen zum Gegenstand

¹ BERGER: Wien. Arch. inn. Med. 9 (1924).

² SCHITTENHELM: MOHR-STAEHELINS Handbuch, 2. Aufl.

haben, von denen es sehr fraglich ist, ob sie sich alle mit der experimentellen Anaphylaxie decken. Besteht daher die Möglichkeit, daß Shocksymptome, Symptome des allergischen Komplexes, auch auf andere Weise als durch den typischen experimentell-anaphylaktischen Mechanismus ausgelöst werden können, etwa durch chemische Gifte, so sind solche Gifte in den Kreis unserer Betrachtung zu ziehen — unabhängig von ihrer Bedeutung für die echte Anaphylaxie. Nun entstehen tatsächlich bei der Aufspaltung von Eiweißkörpern giftige Produkte mit einer, man könnte sagen, „anaphylaktoiden“ Wirkung. Man hat sie auch „Shockgifte“ genannt. Es seien hier noch einmal die vorn (S. 18) dargestellten Untersuchungen SCHITTENHELMs und WEICHHARDTs über giftige Eiweißabbauprodukte erwähnt:

Polypeptide und Aminosäuren sind ungiftig. Giftwirkung können nur die Zersetzungsprodukte der Aminosäuren entfalten.

An Zersetzungen kommt in Betracht:

Desamidierung (NH ₃ -Abspaltung) oxydativ, reduktiv, hydrolytisch	Decarboxylierung (Carboxylgruppe wird als CO ₂ abgespalten).
---	--

Wenn Decarboxylierung und Desamidierung zusammenwirken, entstehen Amine.

Aus Phenylamin: Phenyläthylamin.

Aus Tyrosin: Tyramin.

Aus Histidin: Histamin (β -Imidazolyläthylamin).

Aus Tryptophan: Indoläthylamin usw.

Es gibt Monoamine (z. B. Tyramin) und Diamine (z. B. Histidin).

Die wirksamsten sind die *cyclischen* Diamine (Ringstruktur und eine Seitenkette mit zwei C-Atomen), von ihnen das wichtigste das *Histamin*. Die *Histaminvergiftung gleicht in fast allen Punkten den Folgeerscheinungen der Anaphylaxie* und wurde zuerst von BIEDL und KRAUS¹ mit dem anaphylaktischen Anfall in Beziehung gebracht.

Von verschiedenen Forschungsgebieten aus wurde man auf solche Zerfallsprodukte und besonders auf ihre Wirkung auf Blutdruck und glatte Muskulatur aufmerksam. Nach HEUBNER² läßt sich eine ganze Gruppe von Substanzen als *Capillargifte* mit elektiv lähmender Wirkung auf die contractilen Elemente der Capillaren zusammenfassen. Am reinsten trete diese bei dem Fäulnisgift *Sepsin* hervor. Auch viele Bakterien, z. B. Typhus, enthalten Capillargifte. VAUGHAN³ hält das bei Infektionen wirksame Eiweißspaltprodukt für Histamin oder wenigstens für einen ähnlichen Körper (vgl. auch HAUKE und KÖSSLER)⁴. Histaminähnliche Substanzen finden sich im WITTE-PEPTON (NAGAYAMA)⁵. Histamin scheint aber nur der am besten gekannte Repräsentant zu sein. So weisen z. B. FREUND und GOTTLIEB⁶ auf die Wirkung des defibrierten Blutes hin, die sie näher zu ergründen suchen. Die wirksamen Substanzen sind alkohollöslich, ihr Ursprung geht parallel mit dem Zerfall der

¹ BIEDL u. KRAUS: Wien. klin. Wschr. 1909, Nr 10; Z. Immun.forsch. 10, 15.

² HEUBNER: Klin. Wschr. 1923, Nr 44, 2015.

³ VAUGHAN: Dominion M. MONTH, Toronto Pharmacol a. exper. Ther. 48, 1 (1917).

⁴ HAUKE and KÖSSLER: J. of biol. Chem. 43.

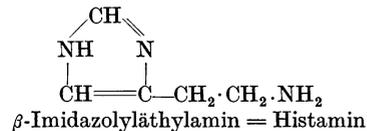
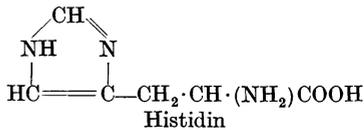
⁵ NAGAYAMA: J. of Pharmacol. 15 (1920).

⁶ FREUND u. GOTTLIEB: Münch. med. Wschr. 1921, 383.

Blutplättchen. Aber auch aus Erythrocyten und Leberzellen kann man solche Stoffe gewinnen, FREUND und GOTTLIEB halten für möglich, daß sie unter normalen Verhältnissen in vivo bei der Tätigkeit der einzelnen Organe entstehen (nachgewiesen für die Speicheldrüse). Durch Wirkung aller möglichen dem Körper einverleibten Stoffe könnte erhöhter Organzerfall eintreten und durch Vermehrung dieser Zerfallsprodukte könnten charakteristische Folgeerscheinungen ausgelöst werden. Nach DALE können bei infektiösen oder toxischen Prozessen oder bei Steigerung autolytischer Prozesse im Körper solche Zerfallsprodukte von histaminähnlicher Wirkung entstehen. Autolytische Prozesse werden *auch durch sterile Gewebszertrümmerung* ausgelöst, wodurch der *Wundshock* in ganz neue Beleuchtung gerückt wird. Nach BAGLISS¹ kommt beim *Wundshock Histamin* als schädigender Körper in Betracht. Seine Muttersubstanz, das Histidin ist ein Blutbestandteil der meisten Eiweißkörper. Histamin wird aus dem verletzten Gewebe ins Blut resorbiert. Jedenfalls vermag Histamin den gleichen Zustand zu erzeugen, den auch der Wundshock hervorruft (HOOKER)² Bei der Bedeutung, die dem Histamin bzw. histaminähnlichen Stoffen allem Anschein nach für allergische Erscheinungen zukommt, ist es notwendig, näher auf die Forschungsergebnisse über diese wichtige Substanz einzugehen.

Histamin.

Aus der Aminosäure Histidin entsteht durch Abspaltung der Carboxylgruppe Histamin.



Die biologische Wirkungsweise des Histamins ist in folgendem Schema zusammengefaßt:

<i>Meerschweinchen</i>	<i>Kaninchen</i>	<i>Hund</i>
Bronchospasmus Hautjucken	Spasmus der Lungen- arteriolen	Gefäßspasmus der Leber, Blutdrucksenkung

2. Darmkontraktion.
3. Antagonismus zu Atropin, Coffein.
4. Keine Gerinnungsverminderung des Blutes.
5. Juckreiz, Rötung, Quaddelbildung der menschlichen Haut.
6. Uteruskontraktion.
7. Die Toleranz verschiedener Tierarten gegen Histamin geht parallel der Empfindlichkeit für anaphylaktische Reaktionen.
8. Sekretionsförderung.
9. Erhöhung der Permeabilität des Capillarendothels. Wirkung auf die vegetativen (autonom plus sympathisch) Nervenendapparate.

Der erste Eindruck einer so weitgehend ähnlichen Wirkung *scheint eine Identität der Anaphylaxie mit der Histaminwirkung zu beweisen*, bzw. nahe-

¹ BAGLISS: J. Army med. Corps. 34 (1920).

² HOOKER: Amer. J. Physiol. 54 (1920).

zulegen, daß das hypothetische Anaphylatoxin identisch mit dem Histamin sei. Nach DOERR¹ sprechen aber folgende Gründe dagegen:

1. Histamin vermindert nur wenig die Gerinnbarkeit des Blutes, erhöht sie zuweilen.
2. Es verhält sich nicht ganz identisch in der Fiebererzeugung (LESCHKE)².
3. Beim Meerschweinchen bestehen zwischen anaphylaktischen Shock und Histaminshock nur partielle Ähnlichkeiten, aber keine absolute Identität.
4. SMITH³ wies nach, daß Chinin den anaphylaktischen Shock bei Kaninchen und Meerschweinchen verstärkt, die Dosis letalis minima wird aufs 3—10fache verringert. Histaminempfindlichkeit wird aber nicht erhöht.
5. Je nach der individuellen Überempfindlichkeit werden Meerschweinchen durch kleinere oder größere Antigenmengen getötet. Aus einem gegebenen Gewicht Antigeneiweiß könne aber immer nur gleich viel Histamin entstehen. Eine etwa angenommene geringere Fermentmenge solcher wenig empfindlichen Tiere könne nicht Schuld daran sein, da man durch Vermehrung des Antigeneiweiß den Shock vergrößern kann.
6. Die plötzliche Aufspaltung von Zelleiweiß bis zum Histamin sei ohne Untergang der Zellen unmöglich.
7. BERGER und LANG⁴ untersuchten die *histologische* Wirkung von *Histamininjektionen* und fanden sie mit der idiosynkrasischen Reaktion nicht identisch, sondern *grundsätzlich verschieden*. Jedenfalls sind die Versuche keine Bestätigung der Histaminhypothese der idiosynkrasischen Reaktion.

Ist das allergische *Antigen*, wie es ja immer wahrscheinlicher wird, oft oder vielleicht stets ein *Nichteiweißkörper*, so kommt ein fermentativer Abbau zu einer histaminartigen Substanz erst recht in Wegfall. Aber eine andere Frage ist neuerdings wieder aufgetaucht: ob das Histamin oder eine ähnliche Substanz nicht doch, wenn auch eine andere als die eben erwähnte Rolle spielt. Nach den neueren Forschungen wird es immer weniger zweifelhaft, daß die allergisch-anaphylaktische Shockwirkung durch schwere *Schädigung fixer Gewebszellen* zustande kommt. Man denke an die Endothelolyse DOERRS, vgl. S. 20. Wenn also nicht durch fermentative Zertrümmerung eines Eiweißantigens — könnten nicht vielleicht durch Schädigung, ja Tötung fixer Gewebszellen histaminartige Stoffe frei werden? Vielleicht am konsequentesten hat in letzter Zeit LEWIS solche Möglichkeiten verfolgt. Übrigens darf ich vielleicht erwähnen, daß ich mir schon vor Jahren⁵ die Vorstellung bildete, es käme bei gewissen allergischen Vorgängen durch Zellschädigung, besonders Schädigung des Zellstoffwechsels zu einem pathologischen Weg des Eiweißabbaus, zu ungenügender Desamidierung und dadurch zur Bildung histaminartiger Substanzen und je nach der Menge der geschädigten Zellen zu mehr oder weniger schweren Shocksymptomen. LEWIS⁶ vertritt die Ansicht und sucht in zahlreichen Arbeiten nachzuweisen, daß schon die Quaddeln, die bei *mechanischer* Reizung der Haut (Urticaria factitia) entstehen, durch das *Freiwerden histaminartiger Substanzen* infolge von Zellschädigung zustande kommen. Auch für die *anaphylaktische Wirkung* stellt er sich vor, daß durch die primäre Zellschädigung *histaminähnliche Stoffe* frei werden, die nun ihre charakteristischen Wirkungen an glatten Muskeln und Endothelzellen hervorrufen (z. B. für den S. 88 erwähnten Fall

¹ DOERR: Erg. Hyg. Bd. 5, S. 71.

² LESCHKE: Z. exper. Path. u. Ther. 14 (1913).

³ SMITH: J. of Immun. 5 (1920).

⁴ BERGER u. LANG: Z. Hyg. 113, 206—238 (1931).

⁵ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 15.

⁶ LEWIS and LOOMIS: J. of exper. Med. 41, Nr 3 (1925); 43, 263—273.

von Fischidiosynkrasie). Auch nach HASE¹ wirkt bei der positiven Hautreaktion von Eiweißkörpern das Protein nur als Reiz, die Quaddel erzeugt ein histaminähnliches Zwischenprodukt. In einer neueren Arbeit setzten T. LEWIS und HARMER² an Patienten mit Disposition für Urticaria factitia mit einem Kamm über 100 Quaddeln. Sie veranlaßten dadurch eine Allgemeinreaktion, die in Gesichtsrötung und Temperatursteigerung der Wangenschleimhaut, ähnlich wie nach subcutaner Injektion von 0,3 mg Histamin bestand. Die größte Temperatursteigerung betrug 1,1°. KOESSLER und JULIAN LEWIS³ konnten in einem eigenartig angeordneten Meerschweinchenversuch die bronchospastische Wirkung von intravenös injiziertem Histamin mit Schreibhebel und Kymographion bestätigen. Eine weitere interessante Beziehung der Histaminwirkung zu biologischen Vorgängen beim Asthma fand PETOW⁴. In den meisten Fällen von Asthma ergab sich der isoelektrische Punkt des Hämoglobins bei einer *stärker sauren Wasserstoffionenkonzentration* als bei *Normalen*, dem entspricht auch die *Verminderung der Kohlensäurebindungsfähigkeit* des Asthmatikerblutes. Setzt man nun 1 ccm einer Histaminverdünnung 1 : 1000 zu 40—50 ccm Blut, so wird dessen Kohlensäurebindungsfähigkeit ebenfalls hochgradig vermindert.

R. BARTOSCH, W. FELDBERG und E. NAGEL⁵ berichteten in der Berliner physiologischen Gesellschaft über Versuche, aus denen das *Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes* — wahrscheinlich sogar des *Histamins* selbst — bei der *Anaphylaxie des Meerschweines* neuerdings wahrscheinlich gemacht wird. Lungen von gegen Ovalbumin sensibilisierten Meerschweinchen wurden von der Lungenarterie aus mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült bei künstlicher Atmung von der Trachea aus. Durch den zuführenden Schlauch leitet man etwas Ovalbuminlösung, es tritt Lungenstarre ein. In der bei Ausbildung der Lungenstarre abfließenden Flüssigkeit findet sich die histaminähnliche Substanz.

Nach der Ansicht der Autoren darf man aber dennoch nicht den anaphylaktischen Shock einfach als Histaminshock ansehen. Stellt doch nach LEWIS das Freiwerden von Histamin stets nur die Reaktion auf leichte Zellreizung dar, während die Antigen-Antikörperreaktion zu tiefgreifenden und anhaltenden Schädigungen führt.

Auch WACHSTEIN⁶ vertritt die Anschauung, daß in anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens histaminartige Stoffe aus der Lunge ausgeschwemmt werden.

ELLINGER⁷ berichtet über die Bildung *histaminähnlicher* Stoffe aus dem Histidin der Haut durch Ultraviolettbestrahlung. Diese sollen durch Wirkung auf die Blutgefäße das Lichterythem bewirken.

LOOS⁸ konnte die Vermehrung eines *histaminartigen* Stoffes in der entzündeten Kaninchenhaut nachweisen, so war z. B. dieser Stoff bei ausgesprochen eitrigen Entzündungen etwa um das 40fache vermehrt. Er stammt wohl vor allem aus den entzündlichen Exsudatzellen, besonders den polymorphkernigen Leukocyten.

KLINE, COHEN und RUDOLPH⁹ studierten die histologischen Veränderungen in allergischen und nicht allergischen Quaddeln, einschließlich Histaminquaddeln. Die Autoren

¹ HASE: Heart **13**, 227 (1926).

² LEWIS, T. and HARMER: Heart **14**, 19 (1927).

³ KOESSLER and JULIAN LEWIS: Arch. int. Med. **39**, 163 (1927).

⁴ PETOW: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1927**, 392.

⁵ BARTOSCH, R., W. FELDBERG u. E. NAGEL: Klin. Wschr. **1933**, 125.

⁶ WACHSTEIN: Pflügers Arch. **231**, 24—25 (1932).

⁷ ELLINGER: Strahlenther. **40**, 760—764 (1931).

⁸ LOOS: Arch. f. Dermat. **164**, 199—215 (1931).

⁹ KLINE, COHEN u. RUDOLPH: J. Allergy **3**, 531—541, 601—604 (1932).

sind mit LEWIS¹ der Ansicht, daß bei Allergikern von den gereizten Zellen Histamin oder eine histaminähnliche Substanz abgegeben wird, welche die lokale allergische Reaktion verursacht.

Es sei noch erwähnt, daß in letzter Zeit auch DOERR an die Möglichkeit einer sekundär krankhaften Funktion der durch den Shock geschädigten Zellen denkt, die in *plötzlicher Abgabe einer histaminartig wirkenden Substanz* bestehen könnte. Wenn auch durch diese Versuche keineswegs erwiesen ist, daß das Histamin oder ein histaminähnlicher Stoff wirklich die den allergischen Symptomenkomplex auslösende Substanz ist, so sind doch weitere Untersuchungen über diesen wichtigen Körper und *andere Amine* dringend notwendig.

Es sollen daher im folgenden die wichtigsten biologischen Wirkungen des Histamins kurz besprochen werden.

Wirkungen des Histamins auf die Gefäße.

Über die Wirkung des Histamins auf die Gefäße herrschte lange Uneinigkeit, Vasokonstriktion wurde von den einen, Vasodilatation von den andern beobachtet, so daß ABE KATSUMA² von einer „*paradox-vasodilatatorischen*“ Substanz spricht. Auf *isolierte* überlebende Arterien wirkt Histamin jedenfalls zusammenziehend. DALE³ besonders verdanken wir weitere Aufklärung. Er zeigte, daß Histamin und ihm ähnliche Eiweißabbauprodukte stark erregend auf die glatte Muskulatur aller Organe wirken, man findet daher in allen isolierten Gefäßpräparaten Konstriktion. *In vivo* aber zeigt sich beim Kaninchen *Blutdrucksenkung* und *Gefäßerweiterung*. Die weiteren Untersuchungen DALES ergaben, daß Histamin *in vivo* eine *Erweiterung und Durchlässigkeitssteigerung der Capillaren* bei normaler Arterienweite, bzw. sogar Konstriktion der Arterien und Venen hervorruft. DALE schließt sich der Auffassung an, daß in der Speicheldrüse und im Muskel bei ihrer Tätigkeit histaminartige Stoffwechselprodukte gebildet würden. Die Vergiftung der Capillaren durch Histamin führe dann ferner zu einem *Austritt von Plasma ins Gewebe* und Bluteindickung (vgl. Wundshock).

Nach PAL⁴ wirkt eine Reihe proteinogener *Amine* depressorisch auf den Blutdruck, und zwar sind es in der Hauptsache die Substanzen der Histidin-Histamin- und der Lecithin-Cholinreihe. Die in neuerer Zeit wegen ihrer Gefäßwirkung empfohlenen Organextrakte dürften ebenfalls auf *proteinogene Amine* zurückzuführen sein. Die Ursache des *Blutdruckabfalls* nach Histamingaben ist nach GOLLWITZER-MEIER und GELHAAR⁵ die *Arteriolen-erweiterung*. *Histamin* wirkt bei künstlicher Durchströmung der Venen in der Konzentration von 1:1000000 verengernd. Bei Verdünnung von 1:1000000 bis 1:10000000 entsteht zuerst eine kurze Erweiterung und dann Verengung. Stärkere Verdünnungen wirken nur erweiternd. Ähnlich wirkt *Acetylcholin* (FLEISCH⁶).

Auch DOI YASUKAZU⁷ konnte am Frosch zeigen, daß geeignete Dosen von Histamin die Arteriolen ganz unverändert lassen oder sie sogar verengern, während sie *die Capillaren stark erweitern*. So ist die Blutdrucksenkung wohl vor allem eine Folge der Capillarerweiterung, obschon hier noch andere Momente in Betracht kommen. So z. B. macht McDOWELL⁸ in erster Linie die schlechte Füllung des Herzens durch pulmonale Konstriktion für den Blutdrucksturz verantwortlich. P. SCHENK⁹ stellte seine Histaminversuche am Menschen selbst an, er fand, daß es in Dosen von 2—3 mg subcutan *beim Menschen lebhaft Gefäß-*

¹ LEWIS: Siehe S. 29.

² ABE KATSUMA: Tohoku J. exper. Med. 1 (1920).

³ DALE: Brit. J. exper. Path. 1920, 103.

⁴ PAL: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 10, Nr 24, 1149 (1931).

⁵ GOLLWITZER-MEIER u. GELHAAR: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 325—336 (1931).

⁶ FLEISCH: Pflügers Arch. 228, 351—372 (1931).

⁷ DOI YASUKAZU: J. of Physiol. 54 (1920).

⁸ McDOWELL: J. of Physiol. 57 (1923).

⁹ SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. 92 (1922).

dilatation, besonders am Kopf und im Splanchnicusgebiet hervorrufe, *Bronchialmuskelerkrampf*, *Magenspasmus*, *Blutdrucksenkung*. Wahrscheinlich beruht die Histaminwirkung auf einer Lähmung des Sympathicus. Auch der mehrfach studierte *Antagonismus des Histamins zum Adrenalin* ist bemerkenswert, die günstige Wirkung des Adrenalins bei allergischen Zuständen, Asthma usw. kommt uns dabei in Erinnerung. Histamin kann die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins hemmen (CLOSA¹). Nach den Untersuchungen P. SCHENKS heben sich bei gleichzeitiger Injektion Histamin und Adrenalin in ihrer Wirkung fast völlig auf. Auch Tyramin ist ein teilweiser Antagonist, nicht aber Atropin.

Wirkung des Histamins auf das Herz.

Die Wirkung auf das isolierte Herz wurde von EINIS² bearbeitet. Am Froschherzen beobachtete man *Frequenzerabsetzung und Vergrößerung der Ausschläge* bis zu periodischem Herzstillstand bei größeren Kontraktionen. Beim Säugetierherzen tritt nach vorübergehender Erhöhung der Frequenz und Abnahme der Kontraktionszahl schließlich Herabsetzung der Frequenz und Zunahme der Kontraktion ein. SUMBAL³ fand am Schildkrötenherzen eine Erweiterung der Coronargefäße durch Histamin in der Verdünnung 1:30000, es erhöht ihre Durchflußgeschwindigkeit. Da Atropin ohne Einfluß ist, scheint Histamin nach SUMBAL nicht mit dem Vagusapparat in Zusammenhang zu stehen.

WEISS, ROBB und ELLIS⁴ stellten umfangreiche Versuche über die Wirkung des Histamins an. So wird z. B. bei einmaliger intravenöser Einverleibung im Elektrokardiogramm die T-Zacke einige Minuten lang völlig flach, aber nach Abklingen der Histaminwirkung wieder normal. Bei längerer Einwirkung sinkt der arterielle Druck ein wenig. Die Hirngefäße werden erweitert.

MÜLLER, SALOMON und ZUELZER⁵ sprechen von einer günstigen Wirkung des Histamins auf das Säugetierherz, die im wesentlichen durch die Erweiterung der Coronargefäße herbeigeführt werde.

Beziehung des Histamins zu inneren Drüsen.

Nach KELLAWAY und COWELL⁶ ist bei Zerstörung oder Entfernung der Nebennieren Histamin ohne Wirkung auf die Pupille; diese veränderte Reaktion ist ein Ausfallssymptom des Nebennierenmarks. Histamin bewirkt *Adrenalinausschüttung*. Nebennierenlose Tiere zeigen auf große Histamindosen raschen Kollaps. Auch hinsichtlich der Blutkonzentration wirkt Adrenalin dem Histamin antagonistisch. Man hält vielfach Histamin für einen Bestandteil der normalen Hypophyse, es entsteht offenbar auch leicht aus entsprechend vorbehandelten Extrakten. Nach Ansicht von ABEL und NAGAYAMA⁷ enthält die unbeschädigte Drüse nur eine drucksteigernde Komponente und kein Histamin. HAUKE und KÖSSLER⁸ fanden in völlig frischer Hypophyse vom Rind kein Histamin. Nach DALE und DUDLEY⁹ gewinnt man bei schonender Behandlung aus der Hypophyse spezifisch wirksame Stoffe, die mit Histamin nicht identisch sind, die aber bei ihrer hydrolytischen Zerstörung Histamin geben. Nach DALE hat jedenfalls Histamin, wenn es überhaupt entsteht, keinen Anteil an der Hypophysenwirkung.

Wirkung des Histamins auf die Lungen.

Nach CARLSON und LUCKHARDT¹⁰ ruft Histamin in verschiedener Dosierung durch seine Wirkung auf den neuromuskulären Apparat *Gefäßkontraktionen in den Lungen* hervor.

¹ CLOSA: C. r. Soc. Biol. Paris 83 (1920).

² EINIS: Biochem. Z. 52 (1913).

³ SUMBAL: Heart 11 (1924).

⁴ WEISS, ROBB and ELLIS: Arch. int. Med. 49, 360—396 (1932).

⁵ MÜLLER, SALOMON u. ZUELZER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 164, 441—448 (1932).

⁶ KELLAWAY and COWELL: J. of Physiol. 57 (1932).

⁷ ABEL and NAGAYAMA: J. of Pharmacol. 1920, 15.

⁸ HAUKE and KÖSSLER: J. of biol. Chem. 43 (1920).

⁹ DALE u. DUDLEY: DALE: Siehe S. 31.

¹⁰ CARLSON u. LUCKHARDT: Amer. J. Physiol. 54 (1920).

Auch McDONALL¹ überzeugte sich, wie bereits erwähnt, von der Konstriktion der Lungengefäße durch Histamin, die in tiefer Narkose ausbleibt. MANWARING, MONACO und MARINO² sahen bei der Durchströmung der Lungengefäße der überlebenden Kaninchenlunge mit Histamin starke Gefäßverengerung.

Während bei Kranken mit Bronchitis, Asthma, Emphysem, kardialem Asthma sich ein constrictorischer Effekt auf die Bronchien zeigt, bleibt dieser bei Normalen aus (WEISS, ROBB und ELLIS³).

Bezüglich der Bedeutung des Histamins oder ähnlicher Verbindungen für den anaphylaktischen Bronchialmuskelkrampf und das Asthma ist es interessant, daß die von der Trachea aus durchströmten Bronchien des Meerschweinchens sehr empfindlich gegen Histamin sind, aber bei Calciummangel der Durchströmungsflüssigkeit nur schwach reagieren.

Beziehungen des Histamins zur Leber.

Wir haben vorn S. 23 bei Erörterung der Bedeutung der Leber für die Anaphylaxie schon der Forschungen MANWARINGS gedacht. Es sei daran erinnert, daß nach seiner Ansicht beim anaphylaktischen Shock histaminartige Abbaustoffe explosionsartig aus der Leber ausgeschwemmt werden und die Shocksymptome bedingen. War bei den Versuchstieren die Leber ausgeschaltet, so blieb der anaphylaktische Shock aus. MANWARING⁴ setzte seine Studien mit Histamin selbst, unabhängig von anaphylaktischer Sensibilisierung fort. Entleberte Hunde reagierten auf Histamin genau so mit plötzlicher Blutdrucksenkung wie normale Tiere. Läßt man isolierte Organe (Darm, Leber, Lungen, Nieren) von Histaminlösung durchströmen, entstehen starke Ödeme. Man müsse eine plötzlich einsetzende Permeabilität des Capillarendothels annehmen. MANWARING⁴ hat dann die Beziehungen des anaphylaktischen Shocks zum Histamin noch weiter verfolgt. Beim anaphylaktischen Hund steigt im Shock der Druck in der Harnblase und im Magen-Darmtractus deutlich an und genau so verhalten sich diese Organe nach Histaminzufuhr. Schaltet man die Leber aus, so bleibt die Kontraktion der Blase im anaphylaktischen Shock aus. Aber trotz Leberausschaltung reagiert die Blase auf Histaminzufuhr. Diese Ergebnisse sind für MANWARING eine Bestätigung seiner Ansicht, daß beim anaphylaktischen Shock ein histaminartiges Gift explosionsartig die Leber verläßt.

Injektion kleiner Mengen von Histamin steigert (nach der Methode von WARBURG) die Leberatmung. Wahrscheinlich beruhen auch die Fernwirkungen der Entzündung auf dem Entstehen histaminartiger Eiweißzerfallstoffe. Steigerung der Leberatmung entsteht auch durch die Reinjektion des anaphylaktischen Antigens (BÜNGELER⁵).

Beziehungen des Histamins zu Magen und Darm.

Nach BOSSON und KIRSCHBAUM⁶ wird Histamin beim Meerschwein nur von der Dünndarm- und Respirationsschleimhaut (KRAUS) in wirksamer Form resorbiert. Bringt man das Gift in den Magen oder Dickdarm, so beobachtet man in der Regel keine Vergiftungssymptome. *Jedenfalls erscheint damit nachgewiesen, daß Eiweißabbauprodukte vom Darm aus in den Kreislauf kommen und dort Giftwirkung entfalten können.* Bezüglich der Möglichkeit einer Entgiftung fanden die Autoren, daß Histamin in vitro durch Kohle, aber nicht durch Kaolin, Bakterien oder frisches Meerschweinchenserum unwirksam gemacht wird.

Aus Versuchen von KOCH, LUCKHARDT und KEETON⁷ geht hervor, daß das Magensecretin *Gastrin* eine auffallende Ähnlichkeit mit Histamin hat. Ersteres scheint ein basisches Imidazolderivat zu sein. Daß wahrscheinlich aber nicht alle gefundenen Secretine mit dem

¹ McDONALL: Siehe S. 31.

² MANWARING, MONACO u. MARINO: J. of Immun. 8 (1923).

³ WEISS, ROBB u. ELLIS: Siehe S. 32.

⁴ MANWARING, VAUGHAN, PORTER u. ENRIGHT: J. amer. med. Assoc. 82 (1924). — MANWARING: J. amer. med. Assoc. 83 (1924); Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 21, Nr 8 (1924).

⁵ BÜNGELER: Frankf. Z. Path. 44, 1—9 (1932).

⁶ BOSSON u. KIRSCHBAUM: Zbl. Bakter. Orig. 65.

⁷ KOCH, LUCKHARDT u. KEETON: Amer. J. Physiol. 52 (1920).

Histamin völlig identisch sind, scheint aus Untersuchungen von VAN EWEYK und TENNENBAUM¹ sich zu ergeben. Jedenfalls wirkt Histamin *stark steigend auf die Magensaftsekretion*, aber nicht nur safttreibend, sondern auch *motilitätssteigernd* und den Säuregrad erhöhend (ROTHLIN und GUNDLACH)². Die Wirkung auf die Motilität in physiologischen Dosen wird allerdings von IRVY und VLOEDNAN³ bestritten. Auch die Pepsinwerte steigen an. MATHESON und AMMON⁴ denken sogar an therapeutische Verwertung. Auch die Pankreassekretion wird gesteigert (SKARZYNSKA MARIE⁵).

Am isolierten Darm von Katzen und Kaninchen erhöht Histamin den Tonus, vermehrt die Tonusschwankungen. Ähnlich der Meerschweinchendarm. Von LIM, MATHESON und SCHLAPP⁶ wurde nach Histamin eine Vermehrung von Trypsin und Galle im Duodenalsaft mit Anstieg der Acidität dann gefunden, wenn der Magensaft ungehindert ins Duodenum einfließen konnte. Eine direkte Wirkung auf das Pankreas bestehe nicht.

Für die Entstehungsmöglichkeit allergischer Symptome ist dann besonders wichtig, sich über etwaige Bildungsmöglichkeit von *Histamin im Darm* zu orientieren. Nun ist Histamin ein anscheinend normaler Bestandteil des menschlichen Darminhaltes. HAUKE und KÖSSLER⁷ fanden in 500 g menschlichem Kot 6—20 mg Histamin. In der Leber fand sich nichts, woraus auf eine Entgiftung geschlossen werden könnte (was aber nach neueren Untersuchungen von HAUKE und KÖSSLER⁸ fraglich ist). Nach Injektionen von 100 mg Histamin in das Duodenum des Hundes trat keine Blutdruckänderung ein, es scheint die Substanz beim Durchgang durch die Darmwand pharmakologisch unwirksam zu werden. (Vgl. die Ergebnisse von BUSSON und KIRSCHBAUM.) Wie kommt es im Darminhalt zur Bildung von Histamin? Es ist naheliegend, *Bakterien* dafür verantwortlich zu machen und in der Tat hat besonders das *B. coli* decarboxylierende Fähigkeiten. HAUKE und KÖSSLER⁹ untersuchten die Fähigkeit von Bakteriengemischen aus menschlichen Faeces, aus Histidin Histamin zu bilden. Von 26 untersuchten Stühlen wurden von 16 (62%) Histamin gebildet. HAUKE und KÖSSLER untersuchen drei Gruppen von *B. coli*: 1. Stämme, die Tyrosin in Tyramin; 2. solche, die Histidin in Histamin; 3. solche, die keine der beiden decarboxylieren. Die Autoren halten die decarboxylierende Eigenschaft für eine Schutzmaßnahme, die in jedem Medium bei Eintritt saurer Reaktion einsetzt, wenn die dazu fähigen Mikroorganismen und die entsprechenden Aminosäuren vorhanden sind.

Nachweis des Histamins im Urin.

Wenn sonach dauernd eine gewisse Menge Histamin im Körper gebildet wird, wird man es vielleicht im Harn nachweisen können, bzw. man wird Mengenunterschiede im Urin je nach Funktionstüchtigkeit der Nieren feststellen können. HAUKE und KÖSSLER¹⁰ prüften den Imidazolgehalt des Urins bei Gesunden und Kranken, besonders bei Nephritis. Gesunde scheiden in 24 Stunden 120—200 mg Imidazolverbindungen aus. Der Eiweißgehalt der Nahrung scheint für die Menge des ausgeschiedenen Histamins wesentlich zu sein. In pathologischen Fällen schwankte die Ausscheidung zwischen 0—277 mg, wobei Nephritispatienten mit Reststickstoffretention deutliche Ausscheidungsstörungen zeigten.

Wirkung des Histamins auf das Blut.

Merkwürdig ist, daß durch Histamininjektionen die Blutleukocytenzahl nicht geändert zu werden scheint, was gegen eine Identität des Histamins mit der anaphylaktischen Noxe sprechen könnte (PAUL¹¹). Allerdings sind Versuche an Kaninchen nicht für andere Tiere

¹ EWEYK, VAN u. TENNENBAUM: Biochem. Z. **125** (1922).

² ROTHLIN u. GUNDLACH: Arch. internat. Physiol. **17** (1921).

³ IRVY u. VLOEDNAN: Amer. J. Physiol. **66** (1923).

⁴ MATHESON u. AMMON: Lancet **204** (1923).

⁵ SKARZYNSKA MARIE: C. r. Soc. Biol. Paris **90** (1924).

⁶ LIM, MATHESON u. SCHLAPP: Quart. J. exper. Physiol. **13**, Nr 3/4 (1923).

⁷ HAUKE u. KÖSSLER: J. of biol. Chem. **59** (1924).

⁸ HAUKE u. KÖSSLER: J. of biol. Chem. **59**, 889 (1924).

⁹ HAUKE u. KÖSSLER: J. of biol. Chem. **59** (1924).

¹⁰ HAUKE u. KÖSSLER: J. of biol. Chem. **59** (1924).

¹¹ PAUL: Bull. Hopkins. Hosp. **32** (1921).

maßgebend, so nimmt z. B. die Blutkonzentration auf Histamin bei Hunden zu, was bei Kaninchen nicht beobachtet werden konnte (UNDERBILL und ROTH¹).

Aus frisch entnommenem Tierblut läßt sich ein alkohollöslicher alkaliresistenter Stoff gewinnen, der den isolierten atropinisierten Dünndarm des Meerschweins kontrahiert. Der Stoff ist jedoch nicht *Histamin*, wie sich durch andere Versuche dartun läßt (GUTENTAG²).

Wirkung des Histamins auf die Haut.

Für die Beziehungen zu allergischen Erscheinungen besonders wichtig ist schließlich die Wirkung des Histamins auf Haut und Schleimhaut. EPPINGER³ wies schon 1913 darauf hin, daß Histamin in einer Verdünnung 1:1000 am Nagelwall *Capillarerweiterung mit Strömungsbeschleunigung*, am Handrücken *Quaddeln* mit schmerzhaftem *Juckreiz* hervorruft. Die Histaminquaddel wird jetzt vielfach zur Kontrolle allergischer Hautreaktionen und zur Feststellung der allgemeinen Hautempfindlichkeit verwandt (vgl. S. 106 u. 114). Sehr genau studierten LEWIS und GRANT⁴ diese Verhältnisse und kamen zu bemerkenswerten Schlüssen, die vielleicht den Tatsachen etwas voraneilen. Bringt man einen kleinen Tropfen Histaminlösung (1:1000—1:30000) auf die Haut und durchsticht die Haut im Zentrum des Tropfens, so entsteht eine Quaddel. Histaminquaddeln und solche von *Urticaria factitia* verhalten sich völlig gleich in bezug auf Entstehungszeit des roten Flecks, des roten Hofes, der Quaddel und des Abklingens. Bei beiden handelt es sich 1. um lokale Vasodilatation, die vom Nervensystem unabhängig ist; 2. um arterielle Gefäßerweiterung im roten Hof, abhängig von einem lokalen Reflex; 3. um lokale Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit, die ebenfalls vom Nervensystem unbeeinflusst ist. Alle Beobachtungen, die LEWIS und GRANT weiterhin anstellten, sprachen dafür, daß die mechanische Reizung bei *Urticaria factitia*, dann die chemischen und thermischen *Urticaria* auslösenden Reize, Stoffe im Gewebe frei machen, die gefäßerweiternd wirken und die Gefäßpermeabilität erhöhen, also ähnlich dem Histamin wirken. Die Autoren halten für möglich, daß auch in der Histaminquaddel nicht das angewandte Histamin selbst, sondern andere, durch das Histamin frei gemachte Substanzen wirksam sind. Ein unmittelbarer Beweis, daß die wirksame Substanz selbst Histamin ist, fehlt noch. — Um so verwunderlicher ist das Ergebnis von W. BLOOM⁵, daß Histamin weder entzündungserregend, noch chemotaktisch wirke. Über die Bedeutung des Histamins für den Gerinnungsprozeß siehe S. 37.

Wirkung des Histamins auf das vegetative Nervensystem.

Nach SCHENK⁶ ist die Wirkung des Histamins als eine die Erregbarkeit des Sympathicus herabsetzende zu deuten. Das scheint schon daraus hervorzugehen, daß Histamin an fast allen Organen (mit Ausnahme der Leber) genau die entgegengesetzte Wirkung wie Adrenalin hat. Die Möglichkeit einer gleichzeitigen Vagusreizung ist nicht ganz auszuschließen. Man vergleiche die Untersuchungen SCHITTENHELMS und TONIETTIS über die Vaguswirkung bei der Anaphylaxie (S. 17). Die Empfindlichkeit gegen Histamin wird nach DALE⁷ durch Blutungen und Narkose erhöht. Während einer tiefen Narkose kommt es durch Histamin jedoch zu keiner Konstriktion der Lungengefäße und zu keiner Steigerung des Venendruckes, weil es zu keinem Bronchospasmus kommt. Diese shockhemmende Wirkung der Narkose schlägt wieder eine Brücke zur echten Eiweißanaphylaxie.

Andere biogene Amine, besonders Cholin.

Die übrigen *biogenen Amine*, die möglicherweise als Shockgifte wirken könnten, eingehend zu behandeln, ist hier nicht der Ort. Bezüglich ihrer bisher bekanntgewordenen

¹ UNDERBILL u. ROTH: J. of biol. Chem. 54 (1922).

² GUTTENTAG: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 162, 727—738 (1931).

³ EPPINGER: Wien. med. Wschr. 1913.

⁴ LEWIS u. GRANT: Heart 11 (1924); vgl. auch CARRIER: Amer. J. Physiol. 61 (1912).

⁵ BLOOM, W.: Bull. Hopkins Hosp. 33 (1922).

⁶ SCHENK: Arch. f. exper. Path. 92 (1922).

⁷ DALE: Brit. J. exper. Path. 1 (1920).

Chemie, Pharmakologie usw. sei auf das Buch von GUGGENHEIM¹ verwiesen. Über etwaige pathologische Wirkungen dieser Substanzen ist ja noch außerordentlich viel zu klären. Ich bin auch der Ansicht GUGGENHEIMS, „man dürfe mit Recht erwarten, daß manche pathologische Erscheinungen als Folge einer akuten oder chronischen Zufuhr von Fäulnisbasen erkannt werden“. Man weiß da noch recht wenig. HESS und MÜLLER² gelang es, durch bestimmte biogene Amine eine bestimmte Art von Anämie zu erzielen. Man hat bei den Schwangerschaftstoxikosen (s. Kap. XVIII) vermutet (HUSSY³), daß von der Placenta giftige aminähnliche Stoffe in das Blut der Mutter abgegeben werden. Neuerdings hat das *Cholin*, besonders durch die Forschungen von MAGNUS und seinen *Schülern*⁴ besonderes Interesse erregt. Da es als ausgesprochen *parasympathisch erregendes Gift* gilt, ist gar nicht unwahrscheinlich, daß es unter Umständen auch im Sinne eines Shockgiftes wirken, zum mindesten wegen seiner Vaguswirkung vielleicht die allergische Bereitschaft erhöhen könnte. Es ist ein Baustein und dementsprechend ein Abbauprodukt des *Lecithins*, wurde in vielen Pflanzen gefunden, ferner im Blut und Serum, Urin, Milz, Lunge, Leber, Pankreas, Dünndarm usw. MAGNUS und LE HEUX⁵ wiesen nach, daß der überlebende, in Tyrodelösung gehaltene Darm Cholin bildet. Pharmakologisch und chemisch ist Cholin dem *Muscarin* nahe verwandt. Die vaguserregende Wirkung macht es (wie das Histamin) zum Antagonisten des Adrenalins, es ist herzverlangsamend, blutdrucksenkend, sekretionsfördernd. MAGNUS und seine Schüler sehen in dem vom Darm normalerweise sezernierten Cholin ein Hormon, das durch Reizung des AUERBACHSchen Plexus die rhythmischen Darmbewegungen bedingt. An die Möglichkeit einer Bildung in pathologischer Menge aus den Lecithinen durch hydrolytische Ferment-spaltung darf jedenfalls gedacht werden. Neuerdings ist besonders die Arbeit von KLEE und GROSSMANN⁶ über die klinisch-therapeutische Brauchbarkeit des Cholins bekanntgeworden. Auf diese Seite des Cholins hier näher einzugehen, besteht keine Veranlassung, doch halte ich, abgesehen von den Bemerkungen über Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung dieser Arbeit, einen Hinweis KLEES und GROSSMANNs für wichtig. Es erfolgte nämlich bei zwei zu Migräne (der zweite Fall mündliche Mitteilung Herrn Prof. KLEES an Verf.) neigenden Kranken eine Viertelstunde nach Injektion von Cholin ein typischer Migräneanfall. Das läßt immerhin an die Bedeutung des Cholins auch für gewisse allergische Erscheinungen denken, wenn auch nur vielleicht für die Erhöhung einer allergischen Bereitschaft (vgl. Kap. III und Kap. XVI).

So muß auf die Erforschung der Bedeutung biogener Amine für allergische Symptome neuerdings sich die Aufmerksamkeit der Forscher richten. Freilich hat der Körper das Bestreben, diese Substanzen durch Paarungen und Oxydationen biologisch unwirksam zu machen. Wir müssen aber noch mehr die Bedingungen kennenlernen, welche die entgiftende Funktion der Organe, besonders der Leber, schädigen.

Die sogenannten Serotoxine.

Für die Frage, ob bei der anaphylaktischen Schädigung ein Gift oder ein physikalisch-cellulärer Vorgang verantwortlich ist, verdient noch eine Beobachtung besonderes Interesse. Man kann nämlich auch *in vitro* aus Antigen und anaphylaktischem Antikörper (bzw. Präcipitin und Präcipitinogen) eine Giftwirkung erzielen. Zur Erklärung liegt der Gedanke am nächsten, der ja auch von FRIEDBERGER⁷ und seinen Anhängern vertreten wird, die Entstehung eines löslichen Anaphylatoxins anzunehmen. Doch sei daran erinnert, daß DOERR und BERGER⁸ bei der Reaktion zwischen Präcipitin und Präcipitinogen im Reagensglas keine chemischen Vorgänge mit Hilfe des Interferometers nachweisen konnten. Wenn man Pferdeserum einfach alt werden läßt (unter Ausschluß bakterieller Zersetzung) oder mit Kieselsgur, Kaolin, Fibrin schüttelt, so entsteht eine vasoconstrictorische Fähigkeit,

¹ GUGGENHEIM: Die biogenen Amine. Berlin: Julius Springer.

² HESS u. MÜLLER: Wien. klin. Wschr. 1909, 261.

³ HUSSY: Schweiz. Rdsch. Med. 20, (1921).

⁴ MAGNUS u. seine Schüler: Naturwiss. 8 (1920).

⁵ LE HEUX: Pflügers Arch. 173 (1918).

⁶ KLEE u. GROSSMANN: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 7, 251.

⁷ FRIEDBERGER: Siehe S. 18.

⁸ DOERR u. BERGER: Erg. Hyg. 5.

wie man das leicht am LÄWEN-TRENDELENBURGSchen Präparat nachweisen kann (HAUDOWSKY und PICK¹). Diese „Fähigkeit“, ganz vorsichtig ausgedrückt, ist an die wasserlösliche Albuminfraktion gebunden. Was dabei entsteht, ist noch nicht geklärt. Man präjudiziert etwas, wenn man, wie üblich, von Serotoxinen spricht. Genau so wirkt das aus spezifischen Eiweißpräparaten dargestellte „Anaphylatoxin“ und wird auch durch die gleichen Stoffe wie Wittepepton, Histamin aufgehoben. Für die Erklärung dieser Vorgänge gibt es eine *chemische* und eine *physikalische* Hypothese oder auch eine Kombination von beiden. Gegen einen chemischen Abbau im Sinne FRIEDBERGERS spricht vor allem der Umstand, daß es gelingt, ein Giftigwerden der Seren auch mit eiweiß- und stickstofffreien Substanzen zu erzielen, z. B. mit Kaolin, Stärke, Agar-Agar. Sind diese Versuche tatsächlich schon als endgültig und einwandfrei anzusehen, ist die chemische Struktur der dem Serum zugesetzten Substanz bedeutungslos, so kommt für die sog. Serotoxinbildung nur der kolloidale Zustand, elektronegative Ladung, Gelstruktur usw. in Betracht. Physikalische Zustandsänderungen, feinste Ausfällungen, Flockungen, Änderungen des kolloidalen Gleichgewichts machen das Serum zu einer für den Körper schädlichen Substanz. Man hat in der Weiterverfolgung u. a. auch an Adsorption von Serumstoffen gedacht, welche die tatsächlich vorhandene Giftigkeit verdecken (RITZ und SACHS²). Da aber Verdünnung mit destilliertem Wasser zur Entstehung von Serumtoxinen genügt, ist die Theorie einer Adsorption nicht sehr wahrscheinlich. Wieder andere Autoren, die ebenfalls physikalische Vorgänge kombiniert mit chemischen annehmen, stellen sich vor, daß durch Flockung Antifermente entfernt und dadurch ein Eiweißabbau zu giftigen Endprodukten veranlaßt würde. Das Serum würde die Eiweißkörper liefern, da ja als Flockung veranlassende Stoffe auch Nichteiweißkörper in Betracht kommen. Da aber DE KRUIF und GERMAN bei dem Vorgang des Giftigwerdens Abnahme des aliphatischen Aminostickstoffs fanden, ist ein solcher Serumeiweißabbau zum mindesten zweifelhaft, jedenfalls unbewiesen. Neuerdings vertritt BORDET³ den Standpunkt echter Giftbildung im chemischen Sinn. Nach seiner Ansicht ist die celluläre Theorie nicht befriedigend. BORDET geht von der Beobachtung aus, daß die Giftwirkung in vitro von Serum + Agar die gleiche ist wie die bei Einwirkung von Normalserum + Antikörper. Flockenbildung sei nicht Schuld an der Agarserumgiftwirkung, da selbst der Bodensatz eines mit Agar versetzten und mit CO₂ ausgefällten Serums nicht, die darüberstehende klare Flüssigkeit aber stark toxisch sei. Eine Giftbildung durch Agar tritt merkwürdigerweise auch nicht ein, wenn das Serum vorher inaktiviert wurde. Nach BORDETS Ansicht entsteht die Giftwirkung durch Komplexe zwischen Agar und Komplement des aktiven Serums. Diese Komplexe wirken in vivo toxisch auf gewisse Zellelemente. Die Stelle des Agars vertritt bei der echten Eiweißanaphylaxie in vivo die Verbindung Antigen-Antikörper.

Beziehung der Anaphylaxie zur Blutgerinnung.

Auch andere Autoren wie NOVY, CUNNINGHAM⁴ halten das Serotoxin für ein chemisches Gift und nicht für einen physikalischen Zustand. Nach CUNNINGHAM hat aber die sog. Anaphylatoxinvergiftung (Serotoxin) mit der wahren Anaphylaxie nichts zu tun. Diese sei an die Zellständigkeit der spezifischen Eiweißantikörper gebunden, die Anaphylatoxinwirkung (Serotoxin) werde durch die verschiedensten intravenös injizierten Stoffe hervorgerufen. Hierbei wird aber nicht Gift aus den eingespritzten Eiweißkörpern, sondern aus dem *Blutplasma* des eingespritzten Versuchstiers abgespalten. Wichtig für viele derartige Giftwirkungen scheinen *Gerinnungsvorgänge* zu sein. Blutplasma ist stets giftig in dem der Gerinnung vorausgehenden Stadium. Nach NOVY und DE KRUIF⁵ beruhen sowohl die Blutgerinnung als das Giftigwerden des Blutes auf einer molekularen Umlagerung der gleichen sehr labilen Blutplasmastoffe; bei der Gerinnung entstehe jedoch das unlösliche Fibrin, beim Giftigwerden das sog. Anaphylatoxin. Bei der Gerinnung entstehe ein Ferment (vielleicht identisch mit dem Fibrinferment), das einen chemisch sehr fragilen Bestandteil

¹ HAUDOWSKY u. PICK: Arch. f. exper. Path. 1912, 71.

² RITZ u. SACHS: Z. Hyg. u. Infektionskrkh. 86 (1918).

³ BORDET: C. r. Acad. Sci. Paris 179 (1924).

⁴ NOVY, CUNNINGHAM: Amer. J. Dis. Childr. 19 (1920).

⁵ NOVY u. DE KRUIF: J. inf. Dis. 1917, 20.

des Blutes zu einem giftigen Stoffe umsetze. Nach DOERR¹ ist für diese Hypothese allerdings sehr bedenklich, daß Ratten gegen Serotoxin ganz unempfindlich, für das Gerinnungsgift aber sehr empfänglich sind. Nach MILLS, RAAF und JACKSON² kommt es nach Einspritzung von Gewebsextrakten 1. zu Blutgerinnung und 2. zu Tonusveränderungen, meist Tonussteigerung der glatten Muskulatur. Es sei wahrscheinlich, daß durch die Gerinnung ein Stoff im Blut gebildet oder frei gemacht werde, der die glatte Muskulatur erregt. Beim anaphylaktischen Shock sei nun bekanntlich die Gerinnbarkeit des Blutes vermindert, was dafür spreche, daß der Shock mit dem Gerinnungsvorgang zusammenhänge. Beim anaphylaktischen Shock trete Tonussteigerung der glatten Muskulatur in derselben Weise auf wie beim Gerinnungsvorgang. An der komplexen Wirkung besonders auf Blutdruck und glatte Muskulatur eines Extraktes, z. B. Lungenextraktes, sei Histamin oder etwas Histaminähnliches beteiligt, was aus der Diazoreaktion des Extraktes hervorgehe. Histamin scheine übrigens auch bei der Gerinnung erst entstehen zu können.

Das dem Mittelstück des Komplements gleichzusetzende *Prothrombin* spielt offenbar beim *anaphylaktischen Shock* eine wesentliche Rolle. *Germanin* und *Salvarsan* bringen am Prothrombin eine irreversible Veränderung hervor, Kaninchenblut, in Germanin aufgefangen, bleibt ungerinnbar. Das Prothrombin wird durch Germanin so verändert, daß es seine *komplementären Eigenschaften verliert*. Da die Shockentstehung von dem Freiwerden des Prothrombins abhängt, kann Germanin Shockentstehung verhindern (v. FALKENHAUSEN³).

So tobt der Streit, ob chemisches Gift oder nicht, noch immer hin und her und es wäre verfrüht, sich auf eine bestimmte Anschauung festzulegen. Wie aber auch die Entscheidung fallen möge, *auch die sogenannten Gerinnungstoxine werden für die zu erörternden allergischen Reaktionen von großem Interesse sein*. Denn wie DOERR¹, der eine Beziehung der Serotoxine zur Anaphylaxie ablehnt, hervorhebt, ist die Zahl von Stoffen, die intravenös einverleibt, Gerinnungsvorgänge einleiten, sicher sehr groß und man könne annehmen, daß jede blutfremde, in den Kreislauf gebrachte Substanz den intakten, nicht gerinnungsfähigen Zustand des Blutes gefährdet, die Tendenz zur Gerinnung erhöht. Es ist naheliegend, sich hier an die Protein- und Reizkörpertherapie und ihre shockartigen Folgeerscheinungen zu erinnern.

Antianaphylaxie.

Zu den charakteristischen Symptomen der echten Anaphylaxie gehört weiterhin die sogenannte *Antianaphylaxie* (vgl. S. 17). Wurde z. B. einem Meerschwein bei der Reinjektion eine solche Menge Serum injiziert, daß es zwar an Shock erkrankte, aber nicht verstarb, so ist es jetzt gegen weitere Injektionen des gleichen Serums, seien sie auch noch so groß, unempfindlich. Die ersten grundlegenden Versuche darüber wurden von R. OTTO⁴ 1906 und 1907 am EHRlich'schen Institut in Frankfurt ausgeführt. OTTO konnte auch zeigen, daß man bei den Tieren durch geeignete Steigerung der Serumapplikation das Entstehen einer Überempfindlichkeit vermeiden oder weiter hinausschieben konnte. Der *antianaphylaktische Zustand* tritt meist sehr rasch nach der unterschweligen Reinjektion ein und hält im allgemeinen nicht sehr lange an. Sehr wichtig, besonders für die später zu besprechenden praktischen Verhältnisse beim Menschen ist die Tatsache, daß auch *Wittepeptoninjektion* — abgesehen von seiner dem anaphylaktischen Shock ähnlichen Wirkung — Antianaphylaxie hinterläßt. BESSAU⁵ wies ferner nach, daß auch fertiges, in vitro erzeugtes sogenanntes Anaphylatoxin Antianaphylaxie erzeugt. Von der Absättigung eines in diesem Fall ja gar nicht vorhandenen Reaktionskörpers im Sinne FRIEDBERGERS kann dabei keine

¹ DOERR: Erg. Hyg. 5.

² MILLS, RAAF u. JACKSON: J. Labor. a. clin. Med. 6.

³ FALKENHAUSEN, v.: Z. exper. Med. 79, 18—22, 29—34 (1931).

⁴ OTTO, R.: Münch. med. Wschr. 1907, Nr 34.

⁵ BESSAU, OPTZ u. PREUSSE: Zbl. Bakter. Orig. 74. — BESSAU: Jb. Kinderheilk. 81.

Rede sein. Für die Praxis wichtig ist, daß diese Art von Antianaphylaxie unspezifisch ist, unabhängig von der Art des zur Erzeugung der Überempfindlichkeit verwandten Antigens. Neuerdings wurde unser Wissen über die Erzielung von „Antianaphylaxie“ auf unspezifischem Wege noch durch weitere Tatsachen bereichert. Spritzt man einem Tier, das man passiv anaphylaktisch machen will, vorher intravenös arteigenes Normalserum ein, so kann man dadurch die passive Anaphylaxie auch gegenüber einem Vielfachen der tödlichen Dosis aufheben, „auslöschen“, (Auslöschphänomen). Ja auch die aktive Meerschweinchenanaphylaxie kann auf der Höhe der Sensibilisierung durch intravenöse Normalserumeinspritzung ausgelöscht werden. Vielleicht erklären diese Versuche FRIEDBERGERS¹ gewisse später zu besprechende Erfahrungen der praktischen Medizin über *desensibilisierende Wirkung des arteigenen Normalserums*. KARZNER und ECKER² hatten ganz entsprechende Ergebnisse, wenn sie statt Normalserum Wittepepton oder Zephalin injizierten (was ja für Wittepepton schon bekannt war).

Merkwürdig ist die Beobachtung von FRIEDBERGER und HARTOCH³, daß sensibilisierte Meerschweinchen gegen die Reinjektion tödlicher Antigendosen auch durch intravenöse Zufuhr von Kochsalz geschützt werden können. RICHET, BRODIN und SAINT GIRONS⁴ erklären sich diese Erscheinung so, daß die Körperzellen aus den Gewebssäften besonders solche Stoffe aufnehmen, die im Überschuß da sind und an die sie sich unter normalen Bedingungen gewöhnten. Haben, wie im vorliegenden Fall, die Zellen die Möglichkeit, Kochsalz aufzunehmen, so verschmähen sie andere Stoffe.

Bakterien und echte Anaphylaxie.

Einige Worte verdient die Frage, ob echt anaphylaktische Vorgänge durch bakterielle Anaphylaktogene auszulösen sind. Jedenfalls steht fest, daß das pflanzliche Eiweiß des Bakterienleibes ein spezifisches Antigen darstellt, mit dem man ja auch Präcipitine erzeugen kann. Auch passive Übertragung des entstandenen Reaktionskörpers ist möglich. Die Beurteilung wird nur, wie DOERR⁵ darstellt, dadurch erschwert, daß die Bakterienproteine wohl wegen ihrer relativ niederen molekularen Struktur schwache Anaphylaktogene und außerdem an und für sich schon giftig sind. So kommt es, daß die Steigerung von der primären Giftigkeit der Erstinjektion zur sekundären anaphylaktischen oft keine sehr hochgradige ist. Jedenfalls läßt sich beweisen, daß die sogenannten *Endotoxine* (im Bakterienleib vorgebildete Gifte) *keineswegs identisch mit der anaphylaktischen Giftwirkung sind*. Die Bakterienanaphylatoxine in vitro entstehen ebensowenig wie andere „Serotoxine“ aus dem zugesetzten „Antigen“, d. h. hier den Bakterien, sondern aus dem zugefügten Normalserum. FRIEDBERGER⁶ hat den Versuch gemacht, *den Fieberverlauf und die charakteristischen Erscheinungen der Infektionskrankheiten durch anaphylaktische Reaktionen zwischen Bakterien als Antigenen und den gebildeten Antikörpern des Organismus zu erklären*,

¹ FRIEDBERGER: Z. Immun.forsch. **39** (1924).

² KARZNER u. ECKER: J. inf. Dis. **34** (1924).

³ FRIEDBERGER u. HARTOCH: Z. Immun.forsch. **3**; Berl. klin. Wschr. **1909**.

⁴ RICHET, BRODIN u. SAINT GIRONS: Rev. Méd. **1920**, No 1.

⁵ DOERR: KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch, Bd. 2. 1913.

⁶ FRIEDBERGER: Z. Immun.forsch. **1010—12**; Berl. klin. Wschr. **1911/12**.

und zwar im Sinne seiner Auffassung des fermentativen Antigenabbaues zum giftigen Anaphylatoxin. Durch Änderung quantitativer Verhältnisse und des Applikationsortes suchte er im Experiment den einzelnen Infektionskrankheiten ähnliche Ablaufarten des anaphylaktischen Shocks zu erzielen. Wenn auch der Gedanke einleuchtend und heuristisch fruchtbar ist, daß Inkubation, Fieberverlauf, Krise und andere Erscheinungen zum Teil wenigstens mit anaphylaktischen Vorgängen zusammenhängen, so fehlen doch größtenteils noch einwandfreie Beweise. DOERR¹ hat hauptsächlich wegen der niedermolekularen Struktur der Bakterienproteine und ihrer vielfach sehr schwachen antigenen Eigenschaft Bedenken gegen Verallgemeinerungen in dieser Hinsicht.

Tuberkulin und echte experimentelle Anaphylaxie.

Was für Beziehungen zur experimentellen Anaphylaxie haben nun die Erscheinungen, die wir bei Experimenten mit Tuberkulin an Tier und Mensch beobachten? Ist Tuberkulin ein Antigen? Da ist zunächst festzustellen, daß das KOCHSche Alttuberkulin nach LÖWENSTEIN und PICK *keine Eiweißreaktionen* gibt, *biuretfrei* ist, den *Polypeptiden* nahesteht. Es ist auch *kein Präzipitinogen*. Aber gerade die Versuche ROBERT KOCHS mit Tuberkulin am Meerschweinchen sind die ersten, bei denen von ihrem Entdecker der Name *Überempfindlichkeit* gebraucht wurde. Schon die Anfangsexperimente KOCHS im Jahre 1891 zeigten, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen anders auf Neuinfektion reagiert als ein gesundes, und zwar im Sinne einer mehr oder weniger lokalisierten gesteigerten Empfindlichkeit. Aber Infektion ist nicht identisch mit Tuberkulineinverleibung. Jedenfalls steht fest, daß das Tuberkulin bei gesunden, nicht tuberkulösen Menschen und Tieren nicht als Anaphylaktogen wirkt. Beim tuberkulös infizierten Menschen oder Tier sehen wir jedoch die bekannten starken lokalen und allgemeinen Folgeerscheinungen eintreten, stellen die eigenartige Veränderung der Reaktionsfähigkeit der Haut und des Herdes fest.

Von all den vielen Untersuchungen, die besonders nach den Arbeiten RANKE² über die charakteristischen Folgeerscheinungen der „*Allergisierung*“ des tuberkulösen Organismus vorgenommen wurden, möchte ich hier nur kurz die Ergebnisse anführen, die BIERLING, SCHWARZ und G. WEBER³ hatten, da sie bemerkenswerte Einblicke für die Bedeutung der *Überempfindlichkeit bei der Pathogenese der Tuberkulosekrankheit* gewähren:

Bei allergischen Tieren (Vorinfektion von Kaninchen mit Humanbacillen in den Hoden, 21 Tage später intravenöse oder intratracheale Reinfektion mit bovinen und humanen lebenden oder abgetöteten KOCH-Bacillen) werden meistens schon nach 48 Stunden, stets innerhalb der ersten 8 Tage, röntgenologische Veränderungen beobachtet, die fast immer den Charakter eines *Großinfiltrates* zeigen und die oft, besonders bei schwacher Virulenz der Bacillen, weitgehend rückbildungsfähig sind. In anderen Fällen kommt es zu Kavernenbildung und zu bronchogenem Fortschreiten des Prozesses. Demgegenüber findet man bei einfacher Infektion frühestens nach 9 Tagen röntgenologische Veränderungen, meistens unter dem Bild einer disseminierten Tuberkulose mit Neigung zum Fortschreiten und Konfluieren. In späteren Stadien entstehen auch hier durch Autoallergisierung Großinfiltrate. So werden durch diese Untersuchungen die klinischen Beobachtungen bestätigt, daß *durch eine bereits bestehende Tuberkulose eine Allergie gegenüber der Neuinfektion bedingt wird, die als ein Schutz gegen die Zerstörung des Organs anzusehen ist*. Bekanntlich wird von LYDTIN⁴ u. a. die Bedeutung der *Allergie* für den *Ablauf der Tuberkuloseerkrankung* bestritten und die besondere Verlaufsart einzig und allein von der natürlichen Resistenz abhängig gemacht.

Im Blut tuberkulöser Menschen, die also auf Tuberkulin oder gegen Neuinfektion „*andersempfindlich*“, allergisch sind, konnte jedoch *niemals ein Reaktionskörper* nachgewiesen werden, *passive Übertragung ist nicht möglich*. Auch die Shocksymptome der mit

¹ DOERR: KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch, 2. Aufl.

² RANKE: Dtsch. Arch. klin. Med. 119, 129 u. a.

³ BIERLING, SCHWARZ u. G. WEBER: Klin. Wochenschr. 1933 I, S. 443 (Sitzungsbericht).

⁴ LYDTIN: Z. Tbk. 51, 23 (1928); Klin. Wschr. 1930, Nr 49.

Tuberkulin nachbehandelten tuberkulösen Meerschweinchen sind andere. Es gelang nun v. WASSERMANN in tuberkulös erkrankten Organen einen Stoff zu finden, der mit Tuberkulin zusammen spezifische Komplementbindung gibt, also wohl als Antituberkulin bezeichnet werden kann. Man kann sich also vorstellen, daß zwar nicht in den Säften, aber im tuberkulösen Gewebe sich ein Reaktionskörper findet, der infolge seiner Avidität zum Tuberkulin dieses in den tuberkulösen Herd zieht und so im Herd eine Reaktion bedingt. Wenn auch für Annahme einer echten Anaphylaxie beim Tuberkulin nicht alles paßt, so können wir demnach doch eine Allergie mit cellulärem Sitz feststellen. BAIL¹ brachte in der Verfolgung dieser Vorstellungen zerriebenes tuberkulöses Meerschweinchengewebe normalen Meerschweinchen bei, die sich nach Art der passiven Anaphylaxie nun gegen Tuberkulin überempfindlich erwiesen. Auch bei der Verwendung des isolierten Meerschweincheneruterus als anaphylaktischen Indicator nach SCHULZ-DALE (vgl. S. 22) ergab sich, daß die Überempfindlichkeit des tuberkulösen Individuums gegen Tuberkulin nicht den Gesetzen der typischen Eiweißanaphylaxie entspricht (DIETRICH und KLOPSTOCK²). Auch nach BRUSA³ sind die Gesetze der Eiweißanaphylaxie andere als die der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Behandelte er Meerschweinchen mit Tuberkulin vor, so reagierte deren Uterus nicht auf Tuberkulin in der DALESchen Anordnung. Auch der Uterus tuberkulös erkrankter Meerschweinchen reagierte weder auf Tuberkulin noch auf Tuberkelbacillenemulsion. Durch Serum tuberkulöser Kinder mit starker Hautreaktion konnte man die Überempfindlichkeit nicht passiv auf Meerschweinchen übertragen. Das eigentümliche allergische Verhalten, daß nur der tuberkulös infizierte Organismus mit Tuberkulin Reaktionen gibt, hat wohl nahe Beziehungen zu den eigenartigen Immunitätsverhältnissen der Tuberkulose. Die neueren Anschauungen, besonders die von SELTERS⁴ gehen dahin, daß eine Immunität gegen Tuberkulose weder durch tote Tuberkelbacillen, noch bei Warmblütern durch lebende Kaltblütertuberkelbacillen, geschweige denn durch Tuberkulin zu erzielen ist. Nur lebende Tuberkelbacillen der eigenen Art (d. h. z. B. Typ. humanus beim Menschen) vermögen gegen Tuberkulose zu immunisieren, ja nach den Anschauungen und Versuchen SELTERS verleiht nur das gleichzeitige Bestehen einer aktiven, wenn auch noch so abgeschwächten und latenten Tuberkulose wirksamen Schutz.

Wenn wir aus dem Dargestellten sehen, daß nur der Tuberkuloseinfizierte eine Allergie gegen ein *bestimmtes* Allergen, das Tuberkulin, zeigt, das aber keineswegs als Antigen im Sinne der experimentellen Anaphylaxie in Betracht kommt, so liegt die Frage nahe: Ist die Allergie des Tuberkulösen denn eine *spezifische* und ausschließlich gegen Tuberkulin oder sonstige Leibessubstanzen des Tuberkelbacillus gerichtete? Aus neuen Untersuchungen von SELTERS⁵ geht hervor, daß eine Allergie des Tuberkulösen auch gegen andere bakterielle Substanzen vorhanden ist, z. B. gegen *Colibacillenprotein*. Beobachtet man gleichzeitig angestellte Hautreaktionen gegen Tuberkelbacillenprotein und gegen Colibacillenprotein nach 24 Stunden, so findet man so gut wie keinen Unterschied. Oft ist die Reaktion gegen Coliprotein noch stärker. Späterhin bildet sich allerdings ein gewisser Unterschied heraus, da die Tuberkelbacillenreaktion sich langsamer entwickelt. So macht es ganz den Eindruck, daß die Tuberkuloseerkrankung in einem gewissen Stadium eine *unspezifische Steigerung der Hautallergie bedingt*. Das Tuberkulin scheint dabei keine wesentlich andere Rolle als andere bakterielle Allergene zu spielen. Das Tuberkulin enthält aber offenbar Substanzen, die eine *starke allgemeine Allergenwirkung* besitzen, eine Tatsache, die mehrere Autoren, wie wir später sehen werden, zur unspezifischen allergischen Behandlung des Asthmas ausgenützt haben.

Gibt es eine echte Anaphylaxie beim Menschen?

Wir stehen noch vor einer Kardinalfrage, ob nämlich beim Menschen *echte Anaphylaxie* im Sinne der Experimente an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden überhaupt vorkommt? COCA⁶ hat bekanntlich behauptet, daß der Mensch ebensowenig aktiv oder passiv

¹ BAIL: Z. Immun.forsch. 4, H. 4.

² DIETRICH u. KLOPSTOCK: Klin. Wschr. 2, Nr 17, 780 (1923).

³ BRUSA: Reforma med. 1924, No 29.

⁴ SELTERS: Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 52.

⁵ SELTERS: Beitr. klin. Tbk. 60 (1925).

⁶ COCA: Hypersensitiveness, Ticespractice of medicine. New York 1920.

anaphylaktisch zu machen wäre, wie etwa Affen oder Ratten. Wäre das richtig, so dürften wir ja keine der sogenannten allergischen Reaktionen beim Menschen als dem Gebiet der echten Anaphylaxie zugehörig bezeichnen. Nun sind aber andere Autoren wohl der Ansicht, daß es echte Anaphylaxie beim Menschen gibt, doch sei bei ihm für das Zustandekommen einer spezifischen Sensibilisierung eine *hereditäre Anlage* entscheidend (COOKE und VAN DER VEER¹), nicht etwa so, daß die Eltern ihre ganz *spezifische* Überempfindlichkeit auf die Nachkommen übertragen, sondern nur *eine allgemein gesteigerte Reaktivität gegen artfremde Proteine*. Oder in anderer Weise ausgedrückt: Zum Zustandekommen einer spezifischen Sensibilisierung beim Menschen ist nicht jeder Mensch geeignet, es ist eine *anaphylaktische* im engeren, eine *allergische Konstitution* (Diathese) im weiteren Sinne notwendig (vgl. auch S. 44f.). Auch COCA² selbst scheint neuerdings nicht mehr auf seinem strengen Standpunkt zu stehen, wenn er z. B. schreibt:

„Wir haben also beim Menschen zu unterscheiden, zwischen Präcipitin auf der einen Seite, welches nach der üblichen parenteralen Einverleibung eines Antigens auftritt, welches anaphylaktische Überempfindlichkeit vermittelt, welches aber keine atopische Überempfindlichkeit erzeugt, und auf der anderen Seite ein atopisches Reagin, welches nicht erzeugt wird unter dem üblichen Antigenreiz und welches atopische Überempfindlichkeit vermittelt.“ (Über „Atopie“ s. S. 46.)

Da man beim Menschen im allgemeinen *schwere* Shocksymptome nach Erstinjektion häufiger als nach Reinjektion sieht, könnte man freilich zu der Vermutung kommen, an allen allergischen Erscheinungen des Menschen sei eine *besondere konstitutionelle Veranlagung*, aber nicht Sensibilisierung durch ein Antigen schuld. Aber viele neuere Beobachtungen und unmittelbar darauf gerichtete Experimente *erheben die Möglichkeit echter Anaphylaxie beim Menschen doch über jeden Zweifel*.

Ich möchte zunächst als Beispiel den Fall eines Arztes eigener Beobachtung anführen, der sich selbst genau beobachtete und bei dem mir die sensibilisierende Wirkung der Erstinjektion nicht zweifelhaft erscheint.

Fall H. Erstinjektion 1920 mit Diphtherie-(Pferde) Serum ohne jede Folgeerscheinung. Reinjektion 1925 mit 20 Einheiten Tetanusserum (Pferdeserum). In der Nacht nach dem 3. Tage seit der Injektion Ausbruch heftiger Urticaria (also beschleunigte Reaktion s. u.). 4. Tag: Ödem der Lippen und der Rachenorgane, Schluckbeschwerden, völlige Appetitlosigkeit, furchtbarer Juckreiz, Herzschwäche, Fieber.

5. Tag: Lidödem, Urticaria, Gelenkschwellungen und Schmerzen. 8. Tag: Überall neuralgische Schmerzen. In der Leistengegend fleckiges Exanthem. 11. Tag: Nachts heftige Schmerzen der Lebergegend. 13. Tag: Langsame Besserung.

Hätte hier eine *angeborene* allergische Disposition bestanden, so wäre doch schon bei der Erstinjektion irgendeine Erscheinung zutage getreten. Man könnte allerdings einwenden, die Disposition zu allergisch-anaphylaktischer Reaktion habe sich unabhängig von jeder Sensibilisierung im Verlauf dieser fünf Jahre infolge hereditär konstitutioneller Entwicklung herausgebildet. Aber es gibt unmittelbare Beweise der Sensibilisierungsmöglichkeit. Schon die ersten Studien v. PIRQUETS und SCHICKS sind eigentlich hinreichend. Die Serumkrankheit nach Erstinjektion tritt bei Disponierten *nach 8—12 Tagen* ein. Reinjiziert man nach symptomlosem Überstehen der Erstinjektion nach 10—40 Tagen, tritt eine *sofortige* Reaktion auf. Nach v. PIRQUET und SCHICK, weil noch erhebliche Antikörpermengen vorhanden sind. Die Dauer dieser sekundären Serumkrankheit ist sehr abgekürzt. Ist das Intervall länger als ein halbes Jahr, fehlt dadurch nach den Autoren eine genügende Antikörpermenge, so erfolgt nicht sofortige, sondern *beschleunigte Reaktion* nach 2—3 Tagen. Wenn man auch unter diesen Umständen für den Eintritt von Symptomen überhaupt eine besondere Disposition, die vielleicht nicht alle Menschen haben, voraussetzen will, so ist die Beschleunigung der Reaktion doch nicht anders als durch sensibilisierende Wirkung der Erstinjektion zu erklären. Auch HOOKER³ hat die Frage eingehend bearbeitet. Er untersuchte Pflegerinnen und Mediziner, die mit Diphtherietoxin-Antitoxingemischen aus prophylaktischen Gründen geimpft waren, denen also etwa 0,1 mg Pferdeserum einverleibt war. HOOKER prüfte die Hautempfindlichkeit vor und 6 Monate nach der Impfung, indem

¹ COOKE u. VAN DER VEER: Human Sensitization. J. of Immun. 1, 201 (1916).

² COCA: Med. Klin. 1925, Nr 2.

³ HOOKER: J. of Immun. 9, Nr 1 (1924).

er erst 0,05 mg Pferdeserum intracutan injizierte. Die positiven Reaktionen nahmen nach der Schutzimpfung erheblich zu. PARK¹ bestätigt die Ergebnisse HOOKERS an Kindern. MACKENZIE² ergänzte die Studien dieser beiden Autoren durch Hautproben an Menschen, die früher einmal große Pferdeserumdosen erhalten hatten. Die Stärke der durch die Erstinjektion entstandenen Hautempfindlichkeit jedoch hing weder von der Höhe der erstinjizierten Dosis noch von der Länge des Intervalls ab, einzig und allein *individuelle Momente (allergische Konstitution)* schienen maßgebend zu sein.

Auch TONIETTI³ stellte Versuche darüber an, nach wieviel Tagen beim Menschen die Intracutanreaktion mit Serum positiv wird, wenn vorher das gleiche Serum intramuskulär eingespritzt wurde. Bei allen 24 Patienten mit Ausnahme eines Carcinomkachektischen trat positive Reaktion ein, und zwar stets zwischen dem 5. und 7. Tag, vorwiegend am 6. Tag. Auch bei subcutaner Reinjektion nach 10—12 Tagen ergaben sich bei allen Patienten einige Stunden nach der Reinjektion lokale Störungen wie Schwellung, Rötung, Ödem, Parästhesie. Durch diese Versuche ist *der sensibilisierende Einfluß der Erstinjektion auch für den Menschen erwiesen* und es ist besonders bemerkenswert, daß die Bereitschaft zur Sensibilisierung *anscheinend bei allen Menschen* besteht. Wir werden in den einzelnen Kapiteln dieses Buches immer wieder auf die Frage echter Anaphylaxie beim Menschen zurückkommen müssen.

Vererbbarkeit der echten experimentellen Anaphylaxie.

Es ist sicher nachgewiesen, daß der anaphylaktische Antikörper durch placentaren Übergang von der Mutter auf das Kind übertragen werden kann, nicht ganz sicher, ob das auch durch das Sperma möglich ist. Eine keimplasmatische Vererbung der echten experimentellen Anaphylaxie im eigentlichen Sinne gibt es nicht, das wäre ja auch eine Vererbung erworbener Eigenschaften. Nach neueren Untersuchungen scheint indes *Übertragung mit dem Sperma* unter gewissen Bedingungen nicht ganz ausgeschlossen zu sein. So sensibilisierte OTTO 5 männliche Meerschweinchen mit Pferdeserum und paarte sie mit unbehandelten Weibchen. Die Jungen wurden nicht anaphylaktisch. Anders verliefen jedoch die Versuche über Keimübertragung der Ricinempfindlichkeit bei Mäusen. Auch hier wurden Männchen, und zwar per os, sensibilisiert und es ergab sich, daß von den 14 Nachkommen 5 deutlich überempfindlich gegen die intracutane Reinjektion waren. Es ist interessant, daß man unter Umständen *bei Kindern immuner Eltern Überempfindlichkeit gegen das betreffende Antigen* feststellen kann. So beobachteten EHRLICH, EHRLICH und HEUBNER spezifische Überempfindlichkeit bei Nachkommen giftimmuner Väter. Auch bei den Jungen immunisierter Mütter fand sich unter bestimmten Versuchsbedingungen Überempfindlichkeit. Es ist fraglich, ob die Spermazellen unmittelbar sensibilisiert werden oder ob das Sperma Serum- bzw. Toxinspuren enthält, welche die Frucht sensibilisieren. Auch ist unentschieden, ob die Giftüberempfindlichkeit auf die Enkelgeneration übergeht. Wichtig wäre, zu wissen, wie lange diese Überempfindlichkeit während des Lebens der betreffenden Individuen anhält. Ein übertragener Antikörper würde ja vielleicht bald wieder verschwinden. Für die Anamnese klinischer Fälle von anscheinend angeborener Überempfindlichkeit ist es jedenfalls von Bedeutung, auch auf diesen Zusammenhang zu achten. Schließlich besteht noch die Möglichkeit, daß es angeborene und vererbare Antikörper im Sinne DOERRS, bzw. „Reagine und Atopene“

¹ PARK: J. of Immun. 9, Nr 1 (1924).

² MACKENZIE: J. of Immun. 9, Nr 4 (1924).

³ TONIETTI: Z. exper. Med. 45 (1925).

im Sinne COCA¹ gibt, ganz abgesehen von der Vererbung einer besonderen Disposition für anaphylaktische Reaktionen überhaupt. Diese Fragen sind im Kapitel „Allergische Diathese und allergische Disposition“ näher erörtert.

Ebenso ist in diesem Kapitel noch einmal ausführlich auf die *Vererbung* (S. 52) zurückzukommen.

III. Allergische Diathese (Konstitution) und allergische Disposition.

Wenn man nach MARTIUS², J. BAUER³ u. a. unter *Konstitution Körperverfassung* versteht, unter *Disposition Krankheitsbereitschaft*, so ist SIEMENS⁴ recht zu geben, daß der Konstitutionsbegriff in bezug auf die Krankheitsbereitschaften, die er im einzelnen Falle mit sich bringt, ein unspezifischer Begriff ist. Wollte ich nun hier einfach ausdrücken, daß bei dem und jenem Individuum eine Bereitschaft zu Allergie besteht, so würde ich wohl kaum erschöpfend umreißen, was ich eigentlich sagen will. Bereitschaft kann etwas rasch Wechselndes, Ephemerer, etwa durch vorausgehende Erkrankung vorübergehend Bedingtes sein. Mit dem Wort *allergische Konstitution* wäre jedoch gesagt, daß es Individuen gibt, bei denen die *ganze Körperverfassung eine dauernd vom Durchschnitt abweichende* ist, von der die Neigung zu Allergie nur eine Teilerscheinung darstellt. Während ich früher⁵ die Begriffe anaphylaktische und allergische Konstitution gebrauchte, scheint mir neuerdings der Begriff *allergische Diathese* (Diathese etwa in dem Sinn von HIS⁶), der bezeichnendste zu sein, da in ihm im Gegensatz zum Dispositionsbegriff das *Dauernde, das in der ganzen Körperverfassung begründete zum Ausdruck gebracht ist*, während er gegenüber dem Konstitutionsbegriff doch nicht „*unspezifisch*“ ist, sondern eine bestimmte Krankheitseignung in sich schließt. HIS sagt: „Diathese ist ein individueller, angeborener, oftmals vererbter Zustand, der darin besteht, daß physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen und daß Lebensbedingungen, die von der Mehrzahl der Gattungen schadlos vertragen werden, krankhafte Zustände bewirken.“ Diese Definition deckt sich mit dem, was hier zum Ausdruck gebracht werden soll, nur daß ich die *Möglichkeit paratypischer Beeinflussungen* und Modifikationen angeborener Anlagen unterstreichen möchte. Es soll also in diesem Kapitel näher dargestellt und begründet werden, daß es eine allergische Diathese gibt.

Unter *allergischer Disposition* möchte ich demgegenüber die Bereitschaft zu allergischen Reaktionen ganz im allgemeinen verstehen, die auch *vorübergehend, kurzdauernd* durch verschiedene paratypische Einflüsse begründet sein kann und nicht dauernd in der ganzen Körperanlage begründet zu sein braucht.

Neuerdings hat besonders BLOCH⁷ gegen die bisher üblichen Konstitutionstypen und die jetzige Konstitutionspathologie überhaupt Sturm gelaufen,

¹ COCA: Siehe S. 46.

² MARTIUS: Krankheitsanlage und Vererbung. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1905.

³ BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.

⁴ SIEMENS: Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungs-pathologie. Berlin: Julius Springer 1921.

⁵ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15; 1924, Nr 15.

⁶ HIS: 28. Kongr. inn. Med. 1911.

⁷ BLOCH: 14. Kongr. dtsch. dermat. Ges. Dresden 1925.

er sieht die Konstitutionstypen nur „auf vage Eindrücke und nebelhafte Hypothesen“ gestützt, er spricht „von sterilen Begriffsdefinitionen an Stelle exakter wissenschaftlicher Daten“. So gibt es jetzt nicht wenige, die mit Achselzucken über Konstitutionsbegriffe hinweggehen möchten. Ich gebe gerne zu, daß wir bestrebt sein müssen, die *Organminderwertigkeiten* zu finden, die eine bestimmte Veranlagung und Bereitschaft verursachen. Vielleicht ist es präziser, eine *Lehre der Organminderwertigkeiten* auszubauen als Konstitutionstypen aufzustellen (vgl. CURTIUS¹). Aber solange wir nicht entfernt Summe und Zusammenspiel all der Organminderwertigkeiten kennen, die bestimmte Veranlagungstypen bedingen, werden wir Begriffe wie Konstitution und Diathese nicht entbehren können, wenn wir sie auch gerne als vorläufige Notbehelfe ansehen wollen.

Jedem, der sich näher mit den Problemen der Allergie beschäftigt, drängt sich allmählich der Gedanke auf, vielfache ärztliche und experimentelle Erfahrungen weisen darauf hin, daß es Individuen gibt, deren Organismus eine *besondere Neigung hat, mit dem allergischen Symptomenkomplex zu antworten*. Wenn wir sehen, daß wiederholte Einverleibung von Eiweiß Anaphylaxie erzeugen kann, daß aber viele Menschen gar nicht, andere wieder sehr stark sensibilisiert werden, daß für die einzelnen Antigene Unterschiede bestehen, wenn man noch die anscheinend angeborenen Allergien in Erwägung zieht, so ist der Gedanke einer besonderen individuellen Bereitschaft gegeben.

Ich schrieb 1922²: „Die Frage bleibt offen, warum nicht nach jeder derartigen Infektion (mit Pneumokokken) anaphylaktische Zustände kommen. Das könnte an der besonderen Bereitschaft des Organismus liegen, sei es an der besonderen Eignung zur Bildung von anaphylaktischem Reaktionskörper oder zu Anaphylatoxinen etwa nach Art des Muscarins. Vielleicht könnte man bei solchen Individuen von „anaphylaktischer Konstitution“ sprechen.

Über die wesentliche Rolle, welche die Konstitution bei den „Idiopathien“ spielt, ist sich auch STICKER³ im klaren. Er meint, „daß es nicht sowohl die *von außen* an den Organismus herankommenden Schädlichkeiten sind, die das besondere Krankheitsbild bestimmen, sondern die *eigentümliche Empfindlichkeit und Empfänglichkeit des Organismus selbst*, eben die *qualitas occulta*, die wir vorläufig mit Bescheidenheit Idiosynkrasie nennen“.

Ich halte es für rätlich, zur näheren Erläuterung und Begründung von drei früher schon von mir aufgestellten Typen auszugehen:

1. *Allgemeine, angeborene* stärkere Reaktionsfähigkeit des Capillarnervensystems (besser und allgemeiner vielleicht des allergischen Mechanismus), *nicht spezifisch* gegen *einzelne* Stoffe.
2. *Echte spezifische Anaphylaxie* durch *Sensibilisierung* entstanden.
3. *Primäre*, nicht durch Sensibilisierung entstandene, aber *spezifische* Allergie.

Aus diesen drei Hauptgruppen allergischer Zustandsmöglichkeiten kann man sich drei Fragen ableiten.

1. Gibt es eine Disposition für allergische Reaktionen überhaupt?
 - a) Eine ganz allgemeine, für alle möglichen Allergene?
 - b) Eine angeborene, ganz spezifische für ein bestimmtes Allergen oder ganz wenige bestimmte Allergene?
2. Gibt es eine Disposition für echte, d. h. durch Sensibilisierung entstandene Anaphylaxie?

¹ CURTIUS: Klin. Wschr. 1932, Nr 5, 177.

² KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

³ STICKER: Das Heufieber und verwandte Störungen, 2. Aufl. Wien: Alfred Hölder 1912.

Die letztere Bereitschaft dürfte zum großen Teil, wenn auch nicht völlig, mit der Disposition 1a zusammenfallen.

Daß es, insbesondere beim Menschen, verschiedene Grade der Disposition zu echter Eiweißanaphylaxie gibt, darüber dürfte kaum ein Zweifel bestehen. Während viele Menschen auf wiederholte Seruminjektionen gar nicht reagieren, sehen wir bei anderen nach der Reinjektion die stürmischsten Erscheinungen. So glauben auch COOKE und VAN DER VEER¹, daß beim Menschen für das Zustandekommen der Anaphylaxie eine hereditäre Anlage entscheidend sei, die Vererbung einer allgemein gesteigerten Reaktivität gegen artfremde Proteine (vgl. S. 42). Vielleicht bei der größeren Zahl von allergischen Zuständen beim Menschen können wir nicht mit Sicherheit echte Anaphylaxie nachweisen, bei nicht wenigen fällt die Möglichkeit einer Sensibilisierung *intra vitam* weg, weil der Zustand angeboren ist. Es ist aber denkbar, daß wir mit dem Fortschritt der Forschung schließlich doch alle Erscheinungen irgendwie der echten Anaphylaxie werden unterordnen können. DOERR² hat für die vielgestaltige Gruppe der Idiosynkrasien jetzt schon diesen Versuch gemacht. Französische und amerikanische Autoren stellen aber mehr die *Gegensätze zwischen echt anaphylaktischen und manchen allergischen Zuständen* ins Licht. WIDAL und seine Schüler unterscheiden die „echte“ von der sog. „spontanen“ Anaphylaxie (oder Idiosynkrasie). Bei ersterer sei der Symptomenkomplex des Shocks bei derselben Tierart unabhängig von der auslösenden Substanz und immer der gleiche, bei dieser abhängig von der individuellen Veranlagung und beruhend auf einer „kolloidoklasischen Diathese“. Die allergische Diathese wird also von WIDAL in irgendeiner Mangelhaftigkeit, einer Labilität des kolloidalen Gleichgewichtes von Säften und Zellinhalt gesucht. Vielleicht noch schärfer trennt COCA³ die einzelnen Formen der „*Hypersensitiveness*“ (Überempfindlichkeit) voneinander ab. Sein Schema ist folgendes:

Überempfindlichkeit (Empfindlichkeit vermittelt durch einen besonderen Mechanismus).

<i>Normal:</i>	<i>Abnormal:</i>
Serumkrankheit 90%. Dermatitis venenata 60%.	Anaphylaxie. Überempfindlichkeit durch Infektion. Atopie (ererbte Überempfindlichkeit der Asthma-Heufiebergruppe).

Ich will dahingestellt sein lassen, ob die Abtrennung in „normal“ und „abnormal“ mit der COCA einem Vorschlag von COOKE folgt, besonders glücklich ist. Wesentlich ist seine scharfe Abtrennung der echten Anaphylaxie von der „Atopie“. Das von COCA eingeführte Wort leitet sich von *ἀτομία* (= das Fremde, Sonderbare) ab. Die Atopie unterscheidet sich nach COCA von der Anaphylaxie in der Hauptsache: 1. durch die *Abwesenheit von Antikörpern*; 2. durch das *Fehlen von Desensibilisierbarkeit*; 3. durch die *Erblichkeit*. Wenn man unter Antikörper nach allgemeiner Ansicht einen spezifisch wirkenden Stoff versteht, der vom lebenden Organismus unter dem Reiz eines Antigens erzeugt wird, so würden also solche Antikörper beim Atopiker fehlen. Aber es gibt nach

¹ COOKE u. VAN DER VEER: J. of Immun. 1916 I.

² DOERR: Naturforsch. verslg. Innsbruck 1924.

³ COCA: Hypersensitiveness. New York 1920.

COCA eine wichtige Gruppe von Blutelementen, die ähnlich wie Antikörper wirken, aber nicht durch Antigene erzeugt werden. Sie kommen auf natürlichem Wege angeboren vor, wie z. B. Hämagglutinine und Hämolsine, natürliche Immunsubstanzen gegen Infektionen. COCA nennt sie „Reagine“ und glaubt, daß zu ihnen auch die spezifisch atopischen Blutelemente, die „Atopene“ gehören.

Ganz unabhängig von COCA und ohne Kenntnis seiner Atopietheorie bildete ich mir für diese letztere Möglichkeit der angeborenen spezifischen Allergie eine eigene theoretische Vorstellung¹. Voraussetzungen dieser Theorie sind folgende Tatsachen: 1. Der gesunde Körper desaminiert rasch die Aminosäuren, die Entstehung und Erhaltung giftiger Amine stellt einen Nebenweg, einen pathologischen Weg des Eiweißabbaues dar. (Man hat neuerdings vermutet, daß bei schweren Nephropathien ein solcher falscher Eiweißabbau ein aminartiges urämisches Krampfgift erzeugt.) 2. Giftige Amine, vor allem Histamin, sind Capillargifte, Shockgifte, ihre Wirkung entspricht dem allergischen Symptomenkomplex (vgl. S. 6). 3. Es gibt genug Beispiele, daß bestimmte Tierarten und bestimmte Rassen besondere Affinitäten ihres Zellprotoplasmas für bestimmte Stoffe, Moleküle z. B. Toxine haben. Gewisse Tiere, z. B. Pferde, sind für Tetanustoxin hochempfindlich, nach der EHRLICH'schen Theorie, weil sie eine Art Receptoren für das Tetanustoxin besitzen, die andere nicht haben. Nun kann man sich gut vorstellen, daß es angeborene und vererbare Receptoren (sie würden den Reaginen COCA's entsprechen) bei einzelnen Individuen gibt, die eine besondere Affinität zu bestimmten Allergenen haben, und zwar in dem Sinn wie Toxin-Antitoxin. Ihre chemische Verbindung würde eine schwere Zellschädigung bedeuten. Durch die Schädigung des Zellstoffwechsels käme es zu einem pathologischen Weg des Eiweißabbaues, zu ungenügender Desamidierung, zur Bildung histaminartiger Substanzen. Diese würden je nach der Menge der Receptoren tragenden geschädigten Zellen mehr oder weniger schwere Shocksymptome auslösen. Ich bin mir des Problematischen jeder solchen Theorie bewußt und möchte mich keineswegs auf sie versteifen; sie schien mir nur aus heuristischen Gründen erwähnenswert. Vgl. die Arbeiten von LEWIS, S. 29.

Nach COCA's Schätzung ist die Häufigkeit atopischer Überempfindlichkeit gering (Asthma, Heufieber usw.), in New York und Umgebung etwa 7% der Menschen. Es handle sich um eine streng erbliche Empfindlichkeit eines oder mehrerer Shockgewebe, häufig verbunden mit einer besonderen reaginogenen Disposition, die auch hereditären Einflüssen unterliegt. Also z. B. von einer streng erblichen Empfindlichkeit der Bindehaut und der Nasenschleimhaut gegen Pollen. Nach COCA's Meinung wird das heuschnupfendisponierte Individuum unabhängig von jeder Sensibilisierung mit Pollensubstanz heuschnupfenkrank, sobald Pollen seine Schleimhaut treffen, da er in seinen Säften spezifische Pollenreaktionskörper beherberge. Diese nennt er *atopische Reagine* zum Unterschied vom anaphylaktischen Antikörper. Er findet allerlei Unterschiede zwischen seinem atopischen Reagin und dem durch Sensibilisierung erworbenen anaphylaktischen Antikörper. So gelinge mit diesem die passive Sensibilisierung der normalen menschlichen Haut nicht, während sie mit dem Reagin sensibilisiert werden könne (vgl. Methode PRAUSNITZ und KÜSTNER²). Umgekehrt könne der anaphylaktische Reaktionskörper durch subcutane Injektion des Serums passiv auf Meerschweinchen übertragen werden, was mit dem atopischen Reagin nicht gelinge. Mit dem anaphylaktischen Antikörper lasse sich das Antigen spezifisch inaktivieren, während das Atopen durch atopisches Reagin nicht inaktiviert werden könne. In neuerer Zeit denkt aber COCA doch an die Möglichkeit, daß auch die atopischen Reagine unter dem Einfluß eines Antigenreizes

¹ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 15.

² PRAUSNITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. Abt. 1, Orig. 86 (1920); Zbl. Bakter. Abt. 1, Orig. 86, H. 2 (1921).

entstehen und nicht, wie COCA zunächst vermutete, ohne einen solchen wie etwa normale Hämolytine gebildet werden. Tatsächlich könne man feststellen, daß Injektionen von Atopenen den Reagingehalt des Blutes erhöhen. Jedenfalls neigt sich auch COCA neuerdings der Ansicht zu, daß die *Entstehung der atopischen Reagine auf „Immunisierung“ (Sensibilisierung) beruhe*. Allerdings lasse sich die atopische Überempfindlichkeit *nicht künstlich* herbeiführen, sie entstehe nur bei *veranlagten* Personen nach Kontakt mit einer bestimmten Substanz. Kommen also die im atopischen Organismus vorhandenen Reagine erst nach Kontakt mit dem Atopen zum Vorschein, sind also erworben, ist aber andererseits die Atopie ein durchaus angeborener und ererbter Zustand, so muß man sich fragen, *was denn nun eigentlich vererbt wird?* Es kann zur Vererbung nichts übrigbleiben als die *besondere Empfindlichkeit eines oder mehrerer Shockgewebe*, auf das „Atopen“ erstens mit Bildung von Reaginen und dann mit Shock zu antworten. COCA sagt selbst, daß nicht die Überempfindlichkeit an sich, sondern die *Neigung zur Überempfindlichkeit erblich* übertragen werde. Das ist aber auch nichts anderes, als was ich selbst *allergische Diathese* nannte und nicht weit entfernt von der Ausdrucksweise DOERRS *„pathologische Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit des Menschen“*. Die übrigen von COCA gegenüber der experimentellen Anaphylaxie hervorgehobenen Unterschiede scheinen mir ebensowenig wie DOERR absolut wesentlich zu sein. Auch für Eignung zur experimentellen Anaphylaxie sind ja *rassenmäßige* und *familiäre Unterschiede* bei den Versuchstieren nachgewiesen. Unabhängig von COCA kam auch JADASSOHN zu sehr ähnlichen Ansichten wie der amerikanische Autor, indem er die Differenzen zwischen der anaphylaktischen und idiosynkrasischen Reaktionsweise hervorhebt, ohne sich allerdings wie COCA auf eine völlige und prinzipielle Verschiedenheit festzulegen.

COCA¹ glaubt also *Atopie* von *Anaphylaxie* auch deswegen unterscheiden zu müssen, weil angeblich die *Atopene* im klassischen experimentellen *Meerschweinchenversuch* nur sehr geringe sensibilisierende und shockauslösende Wirkung zeigen würden, die Anaphylaktogene (Eiweißkörper) dagegen selten *beim Menschen* eine Überempfindlichkeit auslösen würden. L. ADELSBERGER² konnte jedoch im Meerschweinchenversuch eine allerdings nicht regelmäßig nachweisbare und in der Regel schwache anaphylaktische Fähigkeit mehrerer Atopene erweisen.

Beim jetzigen Stand der Forschung ist ja ohne weiteres zuzugeben, daß vielleicht manche menschliche Idiosynkrasien mit der experimentellen Anaphylaxie nicht identisch sind. Allerdings bedürfen so manche der Idiosynkrasien noch weiterer Aufklärung und entpuppen sich dann vielleicht doch noch als Anaphylaxien. Nach den Forschungen von OTTO und ADELSBERGER³ bestehen allerdings wohl doch gewisse *Unterschiede* zwischen den Antikörpern der Anaphylaxien und der Atopien. So könne man letztere nicht ohne weiteres mit dem nach Serumvorbehandlung (also anaphylaktisch) auftretenden Antikörper identifizieren. Es sei damit zu rechnen, daß mindestens zwei Typen sich freilich sehr nahestehender Antikörper existieren, die man nach R. OTTO als „*Doppelgänger*“ ansehen kann. Der eine — *atopische* — *Typ* bildet sich anscheinend dauernd, vermutlich auf schwache, meist unbekannt bleibende, aber lange Zeit einwirkende Antigenreize bei besonders *veranlagten Menschen*, während der andere sich nur künstlich durch parenterale Antigeninjektionen bei Mensch und Tier erzeugen lasse und mehr oder weniger schnell verschwinde.

¹ COCA: J. Labor. a. clin. Med. 18, 219—224 (1932); Erg. Hyg. 14, 538 (1933).

² ADELSBERGER, L.: Z. Hyg. 111, H. 4.

³ OTTO u. ADELSBERGER: Z. Hyg. 113, H. 1 (1931).

Bezüglich des Unterschiedes der sogenannten natürlichen Überempfindlichkeit (*Atopie*) und der experimentellen Anaphylaxie sind auch neuere Versuche von DE BESCHE¹ von Interesse, die ergeben: Passive Übertragung einer natürlichen Überempfindlichkeit von Mensch auf Tier gelingt nur hier und da, leichter geht es mit der Übertragung einer beim Menschen künstlich hervorgerufenen Überempfindlichkeit, wie etwa der Serumkrankheit, fast stets ist passive Übertragung bei der experimentellen Anaphylaxie der Versuchstiere möglich. Während sich bei dieser im Serum stets Praecipitine gegen das spezifische Anaphylaktogen nachweisen lassen, und das häufig auch bei der Serumkrankheit der Fall ist, findet man diese Stoffe sehr selten bei der natürlichen Allergie. Da sich aber hautsensibilisierende Antikörper sowohl bei der Anaphylaxie und Serumkrankheit als bei allergischen Zuständen finden, ist anzunehmen, daß diese Hautstoffe von den nicht stets vorkommenden Präcipitinen und den passiv sensibilisierenden Anaphylaxie-Antikörpern verschieden sind. *Es bestehe also wohl doch ein gewisser Unterschied zwischen natürlicher und künstlicher Überempfindlichkeit.* Es sei noch bemerkt, daß nach COCA² die atopischen Reagine im wesentlichen die Eigenschaften der *Praecipitine* besitzen.

Auch WHITFIELD³ lehnt wie COCA mit Bestimmtheit die Vermengung des Begriffs Anaphylaxie mit der primären Überempfindlichkeit ab. LONGKOPE⁴ trennt ebenfalls beide und weist besonders darauf hin, daß bei der Allergie gegen Arzneimittel u. dgl. keine strenge Spezifität im Gegensatz zur echten Eiweißüberempfindlichkeit bestehe (was wohl nicht für alle Fälle richtig ist) und daß sich zwar die Anlage zur Allergie als solche vererbe, aber nicht gegen die gleichen Stoffe. Einen ähnlichen Standpunkt nehmen STORM V. LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP⁵ ein; nach ihrer Ansicht beruhen die sogenannten Überempfindlichkeitskrankheiten (die Atopien COCAS) auf einer *angeborenen Allergie*, sind nicht mit Allergie gegen einen bestimmten Stoff zu verwechseln. Bei der Suche nach einem spezifischen Antigen finde man nie nur auf ein Extrakt positive Reaktion, sondern meist auf mehrere. — Ebenso streng wie COCA trennt DUKE⁶ Anaphylaxie und primäre Allergie unter Hervorhebung der Vererbbarkeit der letzteren. Wie bereits erwähnt, ist es das Bemühen DOERRS, eine Brücke zwischen echter Anaphylaxie und primärer angeborener Allergie zu schlagen. Er denkt an *zellständige Antikörper* und an eine *hereditär bedingte Anlage, zellständige spezifische Antikörper oder analoge Stoffe in einer bestimmten Lebensphase zu bilden.* — Vergleicht man die einzelnen Theorien miteinander, so hat man den Eindruck, daß ein einigendes Band schon gefunden werden könnte.

Wenn auch noch nicht alles geklärt ist, so hebt DOERR doch mit Recht hervor, daß durch die Erkenntnis der *vorwiegend durch fixe Gewebszellen betätigten Reaktionskörperbildung* und der Abhängigkeit des Shocks von fixen Gewebszellen, ferner durch die Studien über die *Lipoidantigene, Halbantigene, Haptene* usw. die Annahme immer berechtigter erscheine, daß *im Prinzip die menschlichen Allergien und die experimentelle Anaphylaxie wesensgleich seien.* Wie wenig übrigens COCAS strenge Trennung der Idiosynkrasie (Atopie) von der Anaphylaxie zu Recht besteht und daß auch die Annahme nicht immer richtig ist, Idiosynkrasie sei stets vererbt und auf eine relativ kleine Zahl von Menschen beschränkt, ergibt sich aus neueren wichtigen Versuchen BLOCHS und STEINER-WOURLISCHS⁷ über *Primelidiosynkrasie*, eine Veranlagung, die doch vor gar nicht langer Zeit als eine der zweifellosesten ererbten Idiosynkrasien (bzw. COCASchen Atopien) gelten konnte. Aber nun gelang es BLOCH und STEINER-WOURLISCH mit Primelextrakt, das durch Extraktion frischer Primelblätter mit siedendem

¹ DE BESCHE: Norsk Mag. Laegevidensk. 92, 17—27 u. englische Zusammenfassung 26—27 (1931) (norweg.).

² COCA: Erg. Hyg. 14, 538 (1933).

³ WHITFIELD: Brit. med. J. 34.

⁴ LONGKOPE: J. amer. med. Assoc. 77.

⁵ STORM V. LEEUWEN, BIEN u. VAREKAMP: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 49; Lancet 201.

⁶ DUKE: Arch. int. Med. 28 (1921).

⁷ BLOCH u. STEINER-WOURLISCH: Arch. f. Dermat. 152, 283 (1926).

Äther gewonnen wird, vorher ganz unempfindliche Menschen primelidiosynkrasisch zu machen und noch dazu alle; 100% der untersuchten Individuen.

Ähnlich wie gegen Ursol lassen sich Meerschweinchen auch gegen *Primeln* sensibilisieren. BLOCH und STEINER-WOURLISCH¹ sensibilisierten mit dem von ihnen angegebenen ätherischen Primelextrakt Meerschweinchen durch Einreiben dieses Extraktes in die Haut. Die eingetretene Allergie äußert sich in einem akuten vesiculösen Ekzem nach einer Inkubationszeit von 7—12 Tagen.

Hat man da nicht den Verdacht, daß auch andere sogenannte echte Atopien durch eine wohlgelungene Versuchsanordnung sich als durch Sensibilisierung erwerbbarer anaphylaxieartige Vorgänge erweisen könnten? Es läge nicht ferne, an die Möglichkeit zu denken, daß schließlich einmal überhaupt alle idiosynkrasischen Erscheinungen und Erkrankungen nach Erforschung der vielen noch geheimnisvollen und unentdeckten Sensibilisierungswege, sich als Modifikationen der echten klassischen Anaphylaxie darstellen könnten. Dürfte man, wenn das möglich ist, überhaupt noch von einer allergischen Diathese sprechen? Fällt also der Unterschied zwischen Atopie und Anaphylaxie, so spitzt sich alles auf die Frage zu, *ob es eine besondere Veranlagung zur echten, durch Sensibilisierung erwerbbarer Anaphylaxie gibt.* Wer sich neuerdings an den Begriffen Konstitution oder Diathese stößt, dem sei zum Troste gesagt, daß hinter einer solchen Diathese natürlich die Minderwertigkeit der bei der anaphylaktischen Reaktion beteiligten Organe in irgendeiner Hinsicht stecken müßte. Veränderte Reaktivität des vegetativen Nervensystems, zu große Durchlässigkeit der Schleimhäute, zu große Erregbarkeit, Lädierbarkeit oder Undichtigkeit der Gefäßwände, mangelhafte Entgiftungsfunktion der Leber, mangelhafte Fähigkeit der Antikörperbildung und so manches andere könnte man sich vorstellen. Es ist klar, daß solche Organminderwertigkeiten vererbt sein können.

Aber nicht nur Experimente des Laboratoriums, auch *natürliche Bedingungen des Lebens* scheinen unter Umständen *bei allen hinreichend Exponierten* Sensibilisierungen und allergische Reaktionen hervorzurufen. Zu dieser Auffassung kommt z. B. DE BESCHE² bei Mehlstauballergikern. Er stellt dar, daß bei seinen Fällen allergische Disposition weitaus in der Mehrzahl nicht vorgelegen habe und daß offenbar ganz anlagefreie Menschen sich durch jahrelange Exposition allmählich sensibilisierten. DE BESCHE ist offenbar der Ansicht, daß bei genügend langer Dauer der Einwirkung schließlich jedermann gegen Mehlstaub sensibilisiert werden könne.

Allerdings bei einem anderen Berufsasthma, dem Ursolasthma der Pelzfärber, bei dem sehr viele Arbeiter doch wohl in gleicher Weise der Schädlichkeit ausgesetzt sind, der Expositionsfaktor also gleich groß ist, bemerken wir sehr deutlich den Einfluß der Disposition. CURSCHMANN³ machte 1926 auf dem Wiesbadener Kongreß auf diese verschiedene Empfänglichkeit der Pelzarbeiter aufmerksam; er wies darauf hin, daß nur ein gewisser Prozentsatz erkrankte. Bei dem einen dauert es $\frac{1}{4}$, bei dem anderen 10 Jahre, bis er asthmatisch wird, andere werden es überhaupt nicht.

In einem vor einigen Jahren gehaltenen Vortrag⁴ stellte ich drei Vorbedingungen heraus, die für die Entstehung eines manifesten allergischen Zustandes gegeben sein müßten: 1. das Eindringen einer hinreichenden Quantität des Allergens in die Reagin erzeugenden Zellen. 2. Störungen in der „Entgiftungsmöglichkeit“ einer bestimmten Allergenquantität durch bestimmte Zellkomplexe, Fähigkeit

¹ BLOCH u. STEINER-WOURLISCH: Arch. f. Dermat. **162**, 349 (1930).

² DE BESCHE: Z. ärztl. Fortbild. **1926**, Nr 5.

³ CURSCHMANN: Wiesbadener Kongr. inn. Med. **1926**.

⁴ KÄMMERER: Beitr. Klin. Tbk. **76**, 738.

dieser Zellkomplexe, Reagine zu bilden. 3. Ansprechbarkeit der allergischen Erfolgsorgane auf das Eindringen des Allergens in den sensibilisierten Körper. Für das Eindringen der Allergene können verschiedene Organe in Betracht kommen, Nasenschleimhaut, Tonsillen, Auskleidungsmembranen der Bronchien und Alveolen, Darmschleimhaut. Größere oder geringere Durchlässigkeit der Respirations- und Darmschleimhaut für Allergene ist nach STORM v. LEEUWEN¹ für das Zustandekommen einer Sensibilisierung entscheidend. So könnte bei einer allergischen Diathese, welche die Bereitschaft zu Asthma erhöht, eine erhöhte Dehnbarkeit und Transsudationsfähigkeit der Bronchial- und Alveolen-capillaren, abgesehen von der Neigung zu spastischer Kontraktion der Bronchien, bestehen. Ich möchte nur vergleichsweise an dieser Stelle die 7 prädisponierenden Momente anführen, die nach URBACH² hauptsächlich in Betracht kommen: 1. Vorausgegangene allgemeine Infektionen; 2. vorausgegangene lokale Infektionen, vor allem des Respirationstraktes (im Kleinkindesalter); 3. vorausgegangene Schädigungen des gastrointestinalen Resorptionsapparates (besonders im Säuglingsalter); 4. mangelnde Entgiftungsfähigkeit der Leber; 5. fehlerhafter Abbau der Nahrungsmittel, vielleicht in Abhängigkeit von Störungen vor allem der Ovarien und der Thyreoidea; 6. alle übrigen prädisponierenden Faktoren, wie aktinische, thermische oder chemische Reizungen der Haut, veränderte Nahrung im Sinne der Winterkost, fokale Infektion usw. Es liegt ferner außerordentlich nahe, auch für die allergische Bereitschaft eine *fehlerhafte Steuerung des vegetativen Nervensystems* an die Spitze zu stellen. Dem Kliniker zeigen die *Blutzuckerkurven* relativ am einfachsten und auffälligsten, wie sehr die Labilität des vegetativen Nervensystems das viscerale Zelleben und den Stoffwechsel beeinflußt und wir wissen, daß wir starke Schwankungen der Blutzuckerkurven nach Traubenzuckergaben zum Nachweis vegetativer Stigmatisierung benutzen können. Wir finden so auch die Brücke zu dem *Einfluß des Seelenlebens* auf echt allergische Zustände, insbesondere das allergische Asthma. Es ist ebenso falsch, jedes Asthma als nur psychisch bedingt ansehen zu wollen, wie es unrichtig wäre, den Einfluß der Psyche selbst auf nachgewiesene allergische Asthmazustände zu leugnen. Der Weg ist: Psyche — Steuerung des vegetativen Nervensystems — Beeinflussung des Zellebens und des Stoffwechsels.

Die *Psyche* ist ein Faktor, der bei jeder Erkrankung in Rechnung zu setzen ist und gerade bei allergischen Zuständen nicht unterschätzt werden darf. Man hat seit alters von Asthma nervosum gesprochen und vor Kenntnis der zahlreichen allergischen Möglichkeiten die seelische Beeinflussung des Asthmaticers vielleicht für größer gehalten als sie tatsächlich ist. Es mag Asthmafälle geben, bei denen Nervensystem- und Psyche die Szene beherrschen. Aber auch bei echt allergischen Zuständen mag die *gefühlbetonte Erinnerung an vorausgegangene allergische Reaktionszustände* die Intensität neuer Shockzustände modifizieren. Auch ist zu vermuten, daß bei einem psychischen Erregungs- oder Schwächungszustand allergische Reaktionen verstärkt werden können. TROUSSEAU³ glaubte, daß sein selbsterlebter Asthmaanfall durch Haferstaub nur infolge gleichzeitiger psychischer Erregung zustande kam. Der Kuriosität

¹ STORM v. LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

² URBACH: Hautkrankheiten und Ernährung: Wien: Wilhelm Maudrich 1932.

³ TROUSSEAU: Med. Klin. des Hotel-Dieu in Paris. Würzburg 1868.

halber möchte ich noch folgenden Fall STICKERS¹ zitieren: „Ich kenne einen Mann, der zwar für gewöhnlich nach dem Anhören eines Konzertes durch keine körperlichen Störungen belästigt wird, aber jedesmal von schweren nächtlichen Nieskrämpfen und Asthmazuständen gequält wird, wenn er ein Schuhmannsches Quartett, ein Händelsches Oratorium, eine Beethovensche Symphonie angehört hat. Er versichert, ihm sei die Höhe seines Asthmaanfalles ein subjektiver Maßstab für die Bedeutung des genossenen Kunstwerkes.“

Der Einfluß der *Heredität* auf die *Neigung zu anaphylaktischer Sensibilisierung* ist unverkennbar (vgl. a. S. 43). Es gibt nach LEWIS und LOOMIS² Meerschweinchenfamilien, die gegen anaphylaktische Reize ziemlich widerstandsfähig sind, bei anderen Stämmen liegt eine „allergic irritability“ vor. Nicht alle ursolararbeitenden Fellfärber werden vom anaphylaktischen Ursolasthma betroffen, sondern nur ein gewisser Prozentsatz. *Vererbt wird also nur die allergische Bereitschaft*, während die Empfindlichkeit gegen ein bestimmtes Allergen anscheinend immer erworben ist. So kommt es, daß der Vater an Heuschnupfen, der Sohn an Pferdeschuppenasthma, die Tochter an Eieridiosynkrasie leiden kann. Auch die Disposition der betroffenen Organe — der allergischen Erfolgsorgane (Shockorgane) — wechselt häufig bei der Descendenz.

Wegen der besonderen Wichtigkeit des Asthmas als allergische Erkrankung interessieren uns in erhöhtem Maß die groß angelegten Versuche von RATNER und GRUEHL³ über die *Übertragung respiratorischer Anaphylaxie* von der Mutter auf die Nachkommenschaft durch Inhalationen von Pferdeschuppen. Einzig und allein durch solche Inhalationen übertrugen die Autoren die Überempfindlichkeit von der Mutter auf die später geworfenen Tiere. Aber immer wieder ergibt sich, daß der Zustand der Überempfindlichkeit *in verschiedenen starkem Grade* übertragen wird. Es wurde beobachtet, daß Tiere des gleichen Wurfes in sehr verschiedener Stärke sensibilisiert sein können, und ganz besonders für eine besondere Diathese sprechend ist die Feststellung, daß das Junge unter Umständen stärker sensibilisiert sein kann als die Mutter, die den Pferdestaub einatmete. Ein Beispiel: Das Muttermeerschwein wurde an 2 Tagen hintereinander je $\frac{1}{2}$ Stunde dem Pferdestaub ausgesetzt. Am nächsten Tag kamen zwei Junge auf die Welt. Diese beiden Tiere kamen dann einen Monat später zusammen mit der Mutter in die Staubkammer. Nur eines der jungen Tiere bekam Asthma und starb im Shock. Diesem Tiere war also nicht nur die spezifische Pferdestauballergie *placentar übertragen* worden, es zeigte auch eine allgemeine und unspezifische, angeborene höhere Bereitschaft — Diathese — stärker zu reagieren als die anderen. Selbstverständlich steckt eine besondere Organminderwertigkeit dahinter oder vielleicht eine Anzahl verschiedener Organminderwertigkeiten. Aber wir sind weit davon entfernt, sie auch nur teilweise zu erfassen. Weitere ähnliche Versuche RATNERs zeigen, daß die Überempfindlichkeit bis auf die dritte Generation übertragen werden kann. Einem trächtigen Meerschweinchen wird 4 Tage vor dem Gebären Pferdeserum injiziert. Die Jungen wurden erst nach 143 Tagen durch Pferdeseruminjektion geprüft, nachdem sie kurz vorher geboren hatten. Sie waren aktiv sensibilisiert und

¹ STICKER: Siehe S. 45.

² LEWIS u. LOOMIS: J. of exper. Med. 41, Nr 3 (1925); 43, 263—273.

³ RATNER u. GRUEHL: Amer. J. Dis. Childr. 34, 23 (1927).

starben im Shock. Von den Jungen der dritten Generation starb eines ebenfalls nach Pferdeseruminjektion im Shock. Also: eindeutig *angeborene Idiosynkrasie* gegen Pferdeserum, aber keine Atopie im Sinne COCAS, sondern ein durch das Experiment aufgeklärter Mechanismus, der jeder Besonderheit der echten Anaphylaxie gegenüber entkleidet ist. Es ist gar kein Zweifel, daß solche Dinge auch beim Menschen vorkommen, wofür GYÖRGY, MORO und WITEBSKY¹ ein treffliches Beispiel mitteilen: Ein Kind, das nie anders als an der Ammenbrust ernährt war und noch nie Eier als Nahrung erhalten hatte, ist trotzdem eiklarallergisch, also scheinbar angeboren. Die Autoren konnten aber zeigen, daß das Kind zwar nicht gegen irgendeine menschliche Frauenmilch überempfindlich war, aber wohl gegen die seiner Amme, die reichlich rohe Eier erhalten hatte. Also Übertragung des Allergens durch die Muttermilch. RATNER² stellte schon 1922 ähnliche Studien an und konnte nachweisen, daß viele Mütter eier- und milchallergischer Säuglinge während der Schwangerschaft und Stillperiode besonders reichlich Eier und Milch genossen hatten. Die placentare Überwanderung von allergischen Antikörpern von der Mutter auf das Kind, oder auch die Aufnahme mit der Muttermilch haben wahrscheinlich für die sogenannten angeborenen Idiosynkrasien eine viel größere Bedeutung als wir bis jetzt übersehen können.

DOERR und SEIDENBERG³ konnten zeigen, daß schon durch eine *einmalige subcutane Injektion* von Pferdeserum weibliche Meerschweinchen die Eigenschaft erwarben, etwa 380 Tage lang anaphylaktische Junge zu gebären. Diese sind sehr stark anaphylaktisch, oft schon auf 0,0006 Pferdeserum. Diese rein *passive* Anaphylaxie verschwindet etwa 2 Monate nach der Geburt wieder. Dabei ist sehr merkwürdig, daß man durch diesen „Vererbungsversuch“, d. h. durch den Nachweis der Anaphylaxie der Nachkommen auch die Existenz von anaphylaktischem Antikörper im Organismus weiblicher Tiere nachweisen kann, wenn dies mit dem gewöhnlichen passiven Übertragungsversuch nicht gelingt. Nur wenn die Tiere in den ersten zwei Dritteln der Gravidität sensibilisiert wurden, waren die Nachkommen anaphylaktisch, in den späteren Monaten der Schwangerschaft nicht mehr.

Für den Menschen sind jedoch nicht die passiven, sondern die *aktiven* Sensibilisierungen von Bedeutung, da nur diese lange anhalten. Nur wenn das Blut der schwangeren Frau in den letzten Phasen der Gravidität reichlich *anaphylaktisches* Antigen enthält, sind *aktive* Sensibilisierungen des Fetus denkbar. Beim Meerschwein konnte nur mit *anaphylaktischen* Antigenen kongenitale Anaphylaxie erzielt werden, aber nicht mit jedem beliebigen, beim Menschen idiosynkrasische Reaktionen erzeugenden Stoff. DOERR und SEIDENBERG sind daher der Ansicht, daß die *überwiegende Mehrzahl der Idiosynkrasien sicher nicht durch diaplacentare Sensibilisierung in utero entsteht*. Man vergleiche dazu die S. 53 erwähnten Versuche RATNERS. DOERR und SEIDENBERG⁴ machen dann weiterhin auf sehr bemerkenswerte Unterschiede der *Shockempfindlichkeit* aufmerksam. Während aktiv durch einmalige subcutane Injektion von Pferdeserum sensibilisierte Meerschweinchen eine durchschnittliche intravenöse Minimal-

¹ GYÖRGY, MORO u. WITEBSKY: Klin. Wschr. **9**, Nr 31, 1435 (1930).

² RATNER: Med. Clin. N. Amer. **6**, 815 (1922).

³ DOERR u. SEIDENBERG: Z. Immun.forsch. **69**, 169 (1930). Z. Immun.forsch. **71**, 242—264 (1931).

⁴ DOERR u. SEIDENBERG: Z. Immun.forsch. **69**, 169—179 (1930).

dosis von 0,02 Pferdeserum zur tödlichen Shockauslösung bei der Reinjektion nötig haben, tritt bei *passiv* heterolog (z. B. mit Kaninchenserum) vorbereiteten Meerschweinchen der letale Shock schon nach Reinjektion von 0,002 Pferdeserum ein. Aber noch größer ist die Empfindlichkeit bei hereditär anaphylaktischen Meerschweinchen, bei denen 0,0008 Pferdeserum genügt. Es verhalten sich solche hereditär anaphylaktische Meerschweinchen (durch aktiv sensibilisierte Muttertiere) also wie *passiv* im extrauterinen Leben präparierte. Solche Tiere können sogar *auf subcutane* Injektionen relativ kleiner Dosen Pferdeserum (0,2—2,0) mit letalem Shock reagieren. Es ist daran zu denken, daß so ein Teil der Fälle tödlichen Shocks beim Menschen nach subcutanen Injektionen erklärt werden könnte.

In diesem Zusammenhang sind auch noch die Untersuchungen von NATTAN-LARRIER¹ bemerkenswert: Wird ein Muttertier (Meerschwein) mit einer sensibilisierenden Substanz geimpft, die von der Placenta durchgelassen wird, so kann bei den Jungen *aktive Anaphylaxie* erzielt werden. Dieser Umstand ist von praktischer Wichtigkeit bei Impfung von Kindern, deren Mutter vor oder während der Schwangerschaft mit einem Serum geimpft wurde. Es müßte noch aufgeklärt werden, ob die aktive ererbte Anaphylaxie für die Entstehung gewisser Kinderkrankheiten Bedeutung hat.

Vor 10 Jahren sind über die *hereditären Verhältnisse* bei spezifischen Überempfindlichkeitszuständen wichtige Untersuchungen von SPAIN und COOKE² erschienen. *Deutlicher Einfluß der Heredität geht aus ihnen hervor.* Um möglichst einwandfrei vorzugehen, berücksichtigen die Autoren nur Fälle von Heufieber und Bronchialasthma mit positiver Cutanreaktion und mit dieser übereinstimmender positiver Anamnese. Sie fanden: von 462 Heufieber- oder Asthmapatienten hatten 192 (= 41,6%) eine negative, 270 (= 58,4%) eine positive Familiengeschichte. Von den positiven waren 34 (7,3%) von Vater- und Mutterseite her, 236 (91%) unilateral belastet. Von 115 normalen Kontrollpersonen waren nur 8 (= 7%) belastet. Bei bilateral belasteten Individuen sieht man die Allergie meist schon im Kindesalter auftreten. Bei negativer Familiengeschichte tritt die Überempfindlichkeit meist viel später, häufig erst zwischen dem 20. und 30., oft erst nach dem 40. Lebensjahr in Erscheinung. Die Autoren halten es für möglich, daß die Erbfaktoren nicht einheitliche, sondern multiple sind, mit gesonderter Vererbung der einzelnen Teilgene. Wäre ein recessiver Erbfaktor (ADKINSON) vorhanden, müßten alle bilateral belasteten Kinder allergisch werden, was aber nur bei 71,6% der Fall ist; die Vererbung ist also dominant. Auch BESCHE³ teilt *Familienforschungen über die Veranlagung zur Überempfindlichkeit beim Menschen* mit den Stammbäumen von vier Familien mit, bei einer durch vier Generationen. Es fand sich an allergischen Erscheinungen Tierasthma, Heufieber und Nahrungsasthma in buntem Wechsel und *regellos* in der gleichen Familie. *Solche Familien stellen Typen einer allgemein allergischen Diathese dar.* Wie ausgesprochen die Heredität selbst ganz spezifischer Allergien sein kann, zeigt z. B. eine von LEIDIG⁴ zitierte Familie, bei der Vater und zwei Söhne idiosynkrasisch gegen Pilze waren. Auch in zwei neuerdings von SCHMIDT-

¹ NATTAN-LARRIER: Bull. Acad. Méd. Paris. III. s. 105, 89—91 (1931).

² SPAIN u. COOKE: J. of Immun. 9, 521 (1924).

³ BESCHE: Acta path. scand. (Kobenh.) 1 (1924).

⁴ LEIDIG: Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 11.

KEHL¹ beschriebenen Stammbäumen allergischer Krankheiten erwies sich die allergische Diathese als dominant vererbt.

Der Schweizer Erblchkeitsforscher HANHART-Zürich demonstrierte auf dem letzten Kongreß für innere Medizin 1934 zu Wiesbaden eine große Reihe außerordentlich interessanter *Stammbäume idiosynkrasischer Familien*. Diese Stammbäume ergeben mit Sicherheit, daß in der Regel nicht eine bestimmte allergische Krankheit, z. B. Asthma oder Heuschnupfen vererbt wird, sondern die *allergische Diathese*, die dann den Boden für die verschiedenartigsten phänotypischen Manifestationen der Allergie schafft. Wer sich für diese wertvollen Stammbäume interessiert, der sei auf die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 1934 verwiesen, ferner: HANHART, Erbklinik der Idiosynkrasien².

Über die *Vererbung* der „Überempfindlichkeit, Anaphylaxie und Allergie und ihre Pathogenese“, stellt auch der Engländer BRAY³ Untersuchungen an. Seine Ergebnisse lassen die *wichtige Rolle der Vererbung* erkennen, Übertragung ist sowohl durch das *Keimplasma* als *placental* möglich. Bei der Mehrzahl der Asthmakinder fand sich Asthma auch in der *Azsendenz*. Die erbliche Belastung wird meist schon im frühen Kindesalter offenkundig und ist *zweimal so oft auf die mütterliche* als auf die väterliche Seite zurückzuführen (sollte für dieses Überwiegen nicht die placentare Übertragung Bedeutung haben?). Zu den in Frage kommenden Krankheiten rechnet BRAY auch Ichthyosis und Migräne. Er identifiziert diese vererbte Veranlagung mit der *exsudativen Diathese*. Pathogenetisch bezieht er eine gewisse *Alkalispeicherung* des Blutes und der Gewebe. Deshalb seien auch Säuretherapie und Chlorcalciumgaben von Nutzen.

Auch BALYEAT⁴ liefert eine wichtige Arbeit über den hereditären Faktor bei allergischen Krankheiten, zu der er *1000 Fälle* von Allergie heranzog: Die *Vererbung* ist der *wichtigste Entstehungsfaktor* für die allergische Krankheit. Je früher ein Individuum sensibilisiert wird, desto leichter kommt es zur polyvalenten Sensibilisierung. Auch ihm ergibt sich, daß nur die „*Fähigkeit zur Sensibilisierung*“ (also die „allergische Diathese“) vererbt wird, nicht die spezifische Überempfindlichkeit selbst, die allerdings schon bei der Geburt vorhanden sein kann. Die Vererbung geht nach dem *MENDELSchen Gesetz*. Sehr wichtig ist das weitere Ergebnis, das aber wohl noch der Nachprüfung bedarf, daß allergische Patienten eine den Durchschnitt weit übertreffende *Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen* zeigen sollen. Der an die Bildung allergischen Antikörper gewohnte Körper könne auch leichter andere Antikörper bilden. Bei Geisteskrankheiten seien Asthma und Heufieber selten, auch würden allergische Studenten vergleichsweise besonders oft hohe Intelligenz aufweisen. Auch COCA hat den Eindruck, daß die „*atopischen*“ Krankheiten dominant mendeln. Nach seiner Ansicht vererbt sich die *spezifische Form* der Allergie (Asthma, Heuschnupfen usw.), was aber sicher nicht richtig ist, wie man aus vielen Stammbäumen (besonders auch den neueren von HANHART) ersehen kann.

SCHLOSS⁵ hebt hervor, daß es sich bei der *Allergie gegen Nahrungseiweiß* in der Regel wohl um *echte Anaphylaxie* handle. Dafür spreche die ihm mehrmals gelungene passive

¹ SCHMIDT-KEHL: Arch. Rassenbiol. 27, 175 (1933).

² HANHART: Dtsch. med. Wschr. 1934.

³ BRAY: J. Allergy 2, 205—224 (1931).

⁴ BALYEAT: Amer. J. med. Sci. 176, 332—345 (1928).

⁵ SCHLOSS: Amer. J. Dis. Childr. 19 (1920).

Übertragung der Allergie auf Tiere mit dem Blutserum. Man könne die Überempfindlichkeit oft unmittelbar entstehen sehen. So beobachtete SCHLOSS Säuglinge, die während eines Durchfalls für einige Tage Eierklar erhielten und später gegen Eier überempfindlich waren. Aber SCHLOSS glaubt, daß es auch angeborene Nahrungsmittelallergie gebe. Solche Fälle, die dafür sprechen, daß es eine konstitutionell angelegte, eine primäre spezifische Allergie gegen ganz bestimmte Allergene gibt, findet man in der Literatur nicht wenige zitiert. Ich will hier nur zwei Beispiele anführen: Einen Fall von angeborener Überempfindlichkeit gegen Hühnerei beschreiben GERSTENBERGER und DAVIS¹.

17 Monate altes Kind, das nie Eier gegessen hatte, und an Asthma litt. Aus diagnostischen Gründen wurden eine Reihe verschiedener Eiweißkörper intracutan injiziert. Nur auf Eiereiweiß erfolgte schwerstes Asthma, Urticaria, starke Lokalreaktion. Es bestand Status lymphaticus und Thymusvergrößerung.

Einen sehr charakteristischen Fall von angeborener Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum schildert SUNNER²: 8 jähriges Mädchen erhält prophylaktisch zum erstenmal in ihrem Leben 1000 J.E. Diphtherieserum. Gleichzeitig dasselbe Serum 10 andere Kinder, darunter die Schwester des Mädchens. Unter schwersten Erscheinungen Tod innerhalb 5 Minuten. Auch bei diesem Kind war anscheinend Status lymphaticus vorhanden. Sie konnte bis vor 2 Jahren Pferdegeruch nicht vertragen, reagierte mit Conjunctivitis, Bronchitis, Spasmus. Diesen beiden ähnliche Fälle sind nicht wenige gesehen und beschrieben worden. Nachdem wir in den vorhergehenden Seiten von den experimentellen Vererbungsversuchen Kenntnis genommen haben, wird uns allerdings die wahrscheinlichste Erklärung eine intrauterine Übertragung sein. Hierher gehören auch die Eiklarversuche MOROS³ (vgl. S. 320).

Auch das Alter spielt eine Rolle für die Disposition zu allergischen Erscheinungen. PESCHKIN⁴ macht auf die Unterschiede in der Hautreaktion aufmerksam, die durch Alter, Ort, Beschäftigung, Nationalität usw. bedingt sind. HOLZER und SCHILLING⁵ betonen die Wichtigkeit des Turgors und der Gefäßregulation der Haut für cutane Reaktionen. Daß Schleimhäute und andere Organe sich analog verhalten, ist anzunehmen. Darf man danach bei jugendlichen Personen kräftigere Haut- und Schleimhautreaktionen erwarten, so scheint die *Allgemeindisposition zu Allergien mit dem Alter* eher zuzunehmen. MOLL⁶ zeigte an Kaninchen, daß sie gegen parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß sich um so empfindlicher verhielten, je älter sie waren. Ganz junge Kaninchen zeigten keine Erscheinungen. Entsprechendes beobachteten MARFAN und OPPERT⁷ am Menschen bei Injektion von Heilserumeinspritzungen. *Allergische Erscheinungen kommen um so häufiger vor, je älter der Mensch ist.* Bei 0— $\frac{1}{2}$ Jahr in etwa 4%, bei Erwachsenen in 40% der Fälle. Die Möglichkeit einer allmählichen Sensibilisierung vom Magen-Darmtractus aus ist allerdings im Auge zu behalten. Überhaupt wird mit Sensibilisierung von allen möglichen Eintrittspforten aus während des Lebens auch bei oft scheinbar primären Allergien stets zu rechnen sein.

Wenig ist über besondere allergische Bereitschaft bestimmter Rassen und Konstitutionstypen bekannt. Die Frage, wie die bekannten Typen der asthenischen, muskulären, cerebralen und digestiven Konstitution sich etwa beim Asthma beteiligen, beantwortet HAJÓS⁸ mit folgenden Zahlen: 40,9% Astheniker,

¹ GERSTENBERGER u. DAVIS: Arch. of Pediatr. 37 (1920).

² SUNNER: Brit. med. J. 1923, 965.

³ MORO: Siehe S. 320.

⁴ PESCHKIN: J. amer. med. Assoc. 75 (1920).

⁵ HOLZER u. SCHILLING: Klin. Wschr. 1922, Nr 33.

⁶ MOLL: Jahrb. Kinderheilk. 48 (1909).

⁷ MARFAN u. OPPERT: Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1909.

⁸ HAJÓS: Wien. Arch. inn. Med. 113, 193 (1926).

Cerebrale und Muskuläre, 16,4% Digestive. Letztere scheinen also sehr in der Minderzahl zu sein.

Der Verschiedenheit des Erfolgsorganes entspricht naturgemäß auch eine Verschiedenheit der Reaktionsweise. Diese individuellen Unterschiede des Reaktionstypus konstitutionell idiosynkrasischer Menschen verfolgte GÜNTHER¹ an dem besonderen Beispiel der *Antipyrinidiosynkrasie*. Er stellt drei verschiedene Reaktionstypen fest: 1. *Pyretiker*. Sie reagieren mit Schüttelfrost, Fieber, Exanthenen, lokalen Schmerzen. 2. *Oxyphile*: Eosinophilie (Oxyphilie) des Blutes, Urticaria, Asthma, angioneurotische Ödeme. 3. *Herpetiker*: Herpes labialis, lingualis, genitalis usw. Es ist zu bezweifeln, ob diese drei Typen in allen Fällen immer scharf zu trennen sind. Besonders werden Symptome der beiden ersten Gruppen wohl häufig ineinander übergreifen. Die Forschung hat hier noch sehr viel Arbeit. Es ist naheliegend, daß die allergische Konstitution oft Teilerscheinung einer auch sonst zutage tretenden *degenerativen Anlage* sein wird, daß sie, wie J. BAUER sich ausdrückt, das Milieu eines Status degenerativus vervollständigt. Wir finden z. B. Idiosynkrasien besonders häufig bei *neuropathischen Menschen*, bei denen ja ohne weiteres eine *gesteigerte Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems*, bzw. Capillarsystems zu erwarten ist. Dann sind unzweifelhafte *Beziehungen zur sogenannten exsudativen und neuroarthritischen Diathese* vorhanden. Liegt doch schon im Begriff der exsudativen Diathese die Neigung zu oberflächlichen Entzündungen mit starker Exsudation auf in der Norm harmlose Einwirkungen.

So wirft ROST² den „*Status exsudativus*“ mit dem „*allergischen Status*“ zusammen. Es ist aber hierbei an zweierlei Möglichkeiten zu denken. Zunächst können wir wohl lange nicht bei jedem exsudativ-diathetischen Individuum auch stets eine besondere Neigung zu allergisch-anaphylaktischen Reaktionen nachweisen. Andererseits sehen wir „*allergische*“ Anlagen bei Menschen, bei denen wir keinen Grund haben, sie der exsudativen Gruppe beizurechnen. Ich ging auf die besondere Veranlagung mancher Meerschweinchenstämme ein, mehr als andere mit anaphylaktischen Erscheinungen zu reagieren. Bei diesen Tieren kann man doch wohl nicht von exsudativer Diathese sprechen. Es kann aber umgekehrt auch die Frage aufgeworfen werden, ob nicht das Primäre und die Grundlage der exsudativ veranlagten Menschen eben eine „*allergische*“ Diathese ist, d. h. die besondere idiosynkrasische Reaktionsfähigkeit, auf gewisse, sonst harmlose Stoffe mit allergischer Antikörperbildung zu reagieren. Erst der Ablauf der Antigen-Antikörperreaktionen würde sich dann als exsudatives Symptom, z. B. Ekzem manifestieren. Die später zu besprechenden Arbeiten MOROS³ werden uns auf diese Möglichkeit noch einmal zurückkommen lassen.

Ich will übrigens bei dieser Gelegenheit nicht unerwähnt lassen, daß STROBL⁴ durch Verfolgung der Eosinophilenkurve eine gewisse erhöhte Bereitschaft exsudativer Individuen für Überempfindlichkeitsvorgänge zu erweisen sucht. Sie fand bei Exsudativen auf Seruminjektion eine ausgesprochen träge und verlangsamte leukocytäre Reaktion, die Phase der Aneosinophilie, die bei Nichtexsudativen nur im Beginn zu beobachten ist,

¹ GÜNTHER: Dtsch. Arch. klin. Med. 152, 21 (1926).

² ROST: HANSEN-ROST-DEKKER, Praktikum der allergischen Krankheiten. Montana-Verlag.

³ MORO: Ekzema infantum u. Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932.

⁴ STROBL: Mschr. Kinderheilk. 46, 49—61 (1930).

erstreckte sich bei Exsudativen über Tage. Da nun die Eosinophilen wohl beim Abbau des parenteral zugeführten Eiweiß eine wichtige Rolle spielen, könnte diese Beobachtung wenigstens teilweise die so häufig beobachtete Überempfindlichkeit der Exsudativen erklären.

Für die Berechtigung des Begriffes „allergische Diathese“ hat sich neuerdings ganz besonders MORO¹ auf Grund seiner Studien über Eiklar- und Milchallergie eingesetzt und dabei auch in dankenswerter Weise darauf hingewiesen, daß dieses Buch schon im Jahre 1926 den Titel „Allergische Diathese“ trug. MORO meint, wenn BLOCH den Ausdruck „Diathese“ (im allgemeinen) als „leeres Wort ohne Inhalt“ bezeichnet und daß man „diese vertrocknete Hülse ohne Inhalt durch lebendige Tatsachen ersetzen solle“ — „daß zum Ersatz durch lebendige Tatsachen bisher kein besseres und solideres Füllmaterial zu Gebote stand als jenes, das uns die Allergieforschung auffinden ließ“. MORO schreibt sogar: „Existierte das Wort Diathese nicht, so hätte es eigens zu diesem Zweck erfunden werden müssen, da es hier wirklich den Nagel auf den Kopf treffe.“ MORO hat jedenfalls durch seinen *Nachweis einer ungemein verbreiteten Eiklarallergie bei ekzematösen Kindern* nicht nur ein ganz wichtiges Sondergebiet allergischer Erkrankung in umfangreichen und eindeutigen Versuchen klargelegt, es gelang ihm auch mit seinen Studien und seiner besonderen Methodik neues Licht auf die vielfach noch so dunklen Voraussetzungen allergischer Bereitschaft zu werfen.

Die Begriffe *Arthritismus* und *Neuroarthritismus* sind keine sehr scharfen, sie haben eigentlich ihre Berechtigung verloren, wie das neuerdings auch wieder UMBER² hervorhebt. Aber die Beziehungen des Asthmas, QUINCKESchen Ödems, der Nesselsucht zu gewissen arthritischen und Stoffwechselanomalien (Gicht, Diabetes) sind lange aufgefallen (vgl. S. 302). O. MÜLLER³ hat für beide Formen von „Diathesen“ folgende *Tabelle* aufgestellt, die hier auszugsweise wiedergegeben ist:

I. Exsudative, katarrhalische, eosinophile Diathese.

1. Symptome der äußeren Haut: u. a. Urticaria, Idiosynkrasie, QUINCKESches Ödem, Prurigo, Pruritus.
2. An den Schleimhäuten: u. a. Asthma, asthmatoide Bronchitis, Heuschnupfen.
3. Symptome an inneren Organen, Blut usw. u. a. Eosinophilie, Spasmen, Vagotonie.

II. Neuro-arthritische Diathese.

1. Stoffwechsel: labile Temperatur, Febris e causa ignota.
2. Arthritische Veränderungen.
3. Haut: u. a. Urticaria, Prurigo, QUINCKESches Ödem.
4. Psychopathische Störungen.

Nach ASSMANN⁴ bestehen zwischen der *exsudativen Diathese* (STRÜMPPELL) und der *angio(vaso-)neurotischen Diathese* (OTFR. MÜLLER) mannigfache Beziehungen. Bei der angioneurotischen exsudativen Diathese finden sich verschiedenartige krankhafte Vorgänge an den peripheren Gefäßen: spastische Kontraktion der Arterien, Erweiterung und Stase in den Capillaren, Exsudation durch die Capillarwand in die Gewebe, verschiedene Krankheitsbilder wie QUINCKESches Ödem, RAYNAUDSche Gangrän, Schleimhautblutungen, intermittierender Gelenkhydrops, epileptiforme Anfälle usw. Ursächlich liegt eine *konstitutionelle Krankheitsbereitschaft* und Überempfindlichkeit vor, auf Grund deren vielleicht

¹ MORO: Mschr. Kinderheilk. 46, 49—61 (1930).

² UMBER: Z. ärztl. Fortbildg. 27, 681—685, 717—721 (1930).

³ MÜLLER, O.: Med. Klin. 1917, zit. nach J. BAUER: Die konstitutionelle Disposition usw.

⁴ ASSMANN: Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1275.

zum Teil exogene, besonders aber wahrscheinlich endogene, im Körper selbst gebildete Stoffe die einzelnen Anfälle auslösen.

Von was alles die besondere Disposition zu allergischen Reaktionen abhängen könnte, sehen wir aus den Untersuchungen von KARCZAG¹, ARNOLD², VOEGTLIN und DYER³, die ergaben, daß Albinoratten und -mäuse eine große natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Histamin besitzen. Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß die glatten Muskeln und Capillaren dieser Tierspezies sich von anderen in ihrem Verhalten unterscheiden und damit die natürliche Widerstandsfähigkeit zusammenhänge. Von den besonderen Verhältnissen der Haut wird weiter unten noch die Rede sein.

Unser wichtigstes diagnostisches Reaktionsorgan für allergische Zustände und allergische Bereitschaft ist die *Haut*, von der wir nachher noch sprechen wollen. Es fragt sich nur, *ob eine unspezifische Erregbarkeit der Haut ohne weiteres einer allgemeinen, auch die übrigen Organe des Körpers betreffenden allergischen Diathese entspricht*. Es mag beides oft beisammen sein, aber ein völliger Parallelismus ist nicht wahrscheinlich. Daß aber die Reaktivität auf spezifische Reize wie Tuberkulin und ganz unspezifische, wie z. B. Kochsalz einen gewissen Parallelismus zeigen, demonstriert KARCZAG. STICKER⁴ beschreibt umgekehrt einen Fall von Kuhmilchidiosynkrasie, bei dem während des idiosynkrasischen Stadiums die PIRQUETSche Tuberkulinreaktion, die vorher negativ war, positiv ausfiel. Es scheint gesetzmäßig zu sein, daß im Zustand der allergischen Reaktion unspezifisch mit reagiert wird. Ich machte vor Jahren ähnliche Beobachtungen mit der Luetinreaktion⁵. War die Luetinreaktion besonders stark, so reagierte häufig auch die Kontrollimpfstelle mit, in die nur Ascitesagarflüssigkeit ohne Spirochäten geimpft war. Eine völlig abgeklungene Luetinreaktion flammte gleichzeitig mit einer positiven Tuberkulinreaktion wieder auf. Vielleicht darf man sagen, *daß der Zustand der Anaphylaxie gegen irgendein bestimmtes Antigen die allgemeine allergische Disposition erhöht*. STICKER stellt dar, „daß der Organismus, der unter dem Einfluß eines Antigens steht, nicht nur auf die Neueinführung desselben Antigens anders als der unversehrte Organismus, sondern auch auf die Einführung anderer Reizstoffe, vielleicht mit einem quantitativen Unterschied, derart, daß dem Antigen selbst gegenüber der ganze Organismus, anderen Reizstoffen gegenüber für gewöhnlich die kranke Stelle allein reagiert“. Also eine *paratypisch bedingte Erhöhung der allgemeinen allergischen Reaktionsfähigkeit*. Für das Verständnis so mancher Asthmafälle könnte das von Bedeutung sein. Das Asthma begann z. B. im Anschluß an eine Pneumonie. Der Patient steht unter dem Einfluß des Antigens Pneumokokken oder Streptokokken. Die „kranke Stelle“ ist die Bronchialschleimhaut. Ihre allergische Reaktionsfähigkeit ist aber nun auch unspezifisch gegen alle möglichen Reize erhöht. Bemerkenswert ist eine von FREUND und GOTTLIEB⁶ aufgestellte Hypothese. Eine konstitutionelle oder erworbene Steigerung des Zellabbaues in einzelnen Geweben kann durch Wirkung von Zellzerfallsprodukten eine Umstimmung, Sensibilisierung einzelner giftempfindlicher Angriffspunkte im Körper

¹ KARCZAG: Wien. klin. Wschr. 1922, Nr 35.

² ARNOLD: Z. exper. Med. 1922, 26.

³ VOEGTLIN u. DYER: J. of Pharmacol. 24 (1924).

⁴ STICKER: Siehe S. 45.

⁵ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1912, Nr 28.

⁶ FREUND u. GOTTLIEB: Münch. med. Wschr. 1921, Nr 13.

herbeiführen. Die Anschauung gründet sich auf den Nachweis der beiden Autoren, daß Zellerfallsstoffe die Reaktionsfähigkeit gegen physiologische Reize oder pharmazeutische Stoffe verändern und umstimmen können. So konnte J. Löwy eine schon abgeklungene Serumkrankheit durch Einspritzung von Magnesiumsulfat reaktivieren. Ich möchte hier auch noch einmal auf die Studien über „Parallergie“, vgl. S. 5, verweisen.

Gibt es Schwankungen der Disposition zu allergischen Symptomen, die von *Zeit* und *Jahreszeit* abhängen? Viele Beobachtungen sprechen dafür. Schon CZERNY hatte wahrgenommen und MAKEI¹ studierte noch genauer, daß bei der Behandlung tuberkulöser Kinder mit Pferdeserum stets nur in den *Sommermonaten* anaphylaktische Erscheinungen auftraten, während sie in den Wintermonaten regelmäßig fehlten. MORO hat schon früher auch für die menschliche Pathologie auf gewisse „*Saisonerkrankungen*“ wie Tetanie, Ekzem, vegetative Überempfindlichkeit hingewiesen. Es scheint, daß auch die experimentelle Anaphylaxie bis zu einem gewissen Grade von der *Jahreszeit* abhängt. RUSZNYAK² konnte eine Erhöhung des antitryptischen Vermögens beim anaphylaktischen Shock nur in den Sommermonaten feststellen. Der gleiche Autor fand, daß im Winter die Tiere (Meerschweinchen) empfindlicher sind und der Tod im anaphylaktischen Shock durch kleinere Dosen herbeigeführt wird als im Sommer (vgl. S. 318). G. BAYER³ konnte durch jahrelang fortgesetzte Beobachtung eines Falles von Arzneimitteldiosynkrasie (Pyramidon) feststellen, daß diese *periodischen Schwankungen* unterlag. ROTH (III. med. Klinik, Budapest) beobachtete jahreszeitliche Schwankungen der Hautempfindlichkeit gegen Proteine bei Asthmatikern.

HOPMANN und REMEN⁴ stellten Versuche über *jahreszeitliche Krankheitsbereitschaft* an. Als besonderes Beispiel der Frühjahrserkrankungen gibt vor allem die kindliche Tetanie unter den Erkrankungen der Erwachsenen die *Ekzembereitschaft der Hautüberempfindlichkeit* tuberkeltoxischer und anaphylaktischer Art. Es scheint, daß bei allen diesen Erkrankungen eine gewisse latente *tetanische Krampfereitschaft* eine Rolle spielt. Die Versuche erweisen experimentell, daß *tetanoide Reaktionen* während des Frühjahrs leichter auftreten. Das verschiedene Verhalten wurde auf jahreszeitliche Unterschiede der Ammoniakregulation bezogen. MAIGNON und RÉGNIER⁵ beobachteten schon früher, daß Ratten im *Frühjahr* und *Herbst* viel empfindlicher gegen Proteinvergiftung seien. Neuere anaphylaktische Versuche an Hunden ergaben, daß die stärksten anaphylaktischen Erscheinungen im *Frühjahr* auftraten (vgl. auch S. 318).

STORM VAN LEEUWEN und DE LIND VAN WIJNGAARDEN⁶ lenken ebenfalls die Aufmerksamkeit auf den Zusammenhang von Asthma, Bronchitis und Schnupfen mit der *Jahreszeit*. Sie sahen bei ihrem Material besonders starkes Anwachsen zwischen 8. und 10. August 1931 und von Mitte September bis Mitte November. Eine Erklärung ist vorläufig nicht möglich.

Zeitliche Änderungen der Sensibilisierbarkeit können mit der Beschaffenheit der Organe zusammenhängen. So sollen nach amerikanischen Autoren die meisten

¹ MAKEI: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 8.

² RUSZNYAK: Z. Immun.forsch. Orig. 30 (1920).

³ BAYER, G.: Z. exper. Med. 12, 34 (1921).

⁴ HOPMANN u. REMEN: Z. klin. Med. 115, 807—816, 817—832 (1931).

⁵ MAIGNON u. RÉGNIER: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 1188 (1933).

⁶ STORM VAN LEEUWEN u. DE LIND VAN WIJNGAARDEN: Münch. med. Wschr. 1932, Nr 15, 583.

Sensibilisierungen von Menschen vom *Darmtrakt* aus erfolgen, und zwar in der *Jugend, seltener nach Eintritt der Pubertät*. Also eine zeitliche Disposition, die vielleicht mit der größeren Durchlässigkeit des kindlichen Darmes zusammenhängt.

Wie soll man sich den *biopathologischen Mechanismus einer allergischen Disposition* vorstellen?

Der Reiz, den die allergische Noxe ausübt, wirkt letzten Endes auf Gewebszellen. Eine besondere Rolle beim ganzen Symptomenkomplex spielen *Gefäße* und *Capillaren*. Die Einwirkung auf die Gefäßendothelien und Gewebszellen kann eine *direkte* sein (vgl. das Kapitel Anaphylaxie und die Anschauungen DOERRS u. a.), doch ist eine Erregung des *vegetativen Nervensystems*, besonders anscheinend des *Vagus*, zweifellos vorhanden, was u. a. ja auch aus den S. 17 erwähnten neueren Untersuchungen von SCHITTENHELM und TONIETTI hervorgeht. So wird eine Disposition zu Allergien nicht zuletzt auch von der *Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems*, besonders von der *Neigung zur Vagotonie* abhängen. HOLM¹ rechnet zu den *vagotonischen* Krankheitsbildern u. a. die Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urticaria, Asthma bronchiale, Heufieber, auch Colitis mucosa u. a.

HAJÓS² unterscheidet *epitheliale* (Ekzem, Dermatitis, Shockgewebe, Epidermis) und *vasculäre* Überempfindlichkeit (Shockgewebe, Endothelien der Capillaren, Urticaria, QUINCKESCHES Ödem). Spezifische Reaktionen mit Nahrungsmittelextrakten hatte HAJÓS bei vasculärer Allergie nicht.

Sehr wichtig sind neuere Untersuchungen, die den großen Einfluß des *autonomen Nervensystems*³ auf die Reaktionsfähigkeit der Haut zum Gegenstand haben. Kleinste Hautveränderungen sind wie E. F. MÜLLER⁴ zeigte, von erheblicher Wirkung auf das gesamte vegetative Nervensystem. Auch STAHL⁵ stellte bei ganz lokalen Reizungs- und Entzündungsprozessen der Haut eine deutliche Erhöhung der Exsudationsbereitschaft der *gesamten* Hautoberfläche fest, was er auf autonom nervöse Einflüsse bezieht. Durch Vermehrung des Sympathicustonus z. B. durch Adrenalininjektionen konnte L. GUTH⁶ sonst sicher zu erwartende Tuberkulinreaktionen unterdrücken. Nach diesen Ergebnissen ist zu erwarten, daß *ganz lokalisierte Entzündungsprozesse* der Haut (und doch wahrscheinlich auch der Schleimhäute) die allergische Bereitschaft durch Wirkung auf das autonome Nervensystem erhöhen, andere Einflüsse (vgl. Adrenalin) sie abschwächen können.

Es ist jedoch auch für den Bereich der Allergie zu empfehlen, sich nicht einseitig auf die *Vagotonie* festzulegen. Ergeben doch neuere Forschungen, daß sympathische Gifte auch Vaguswirkung und Vagusgifte auch sympathische Wirkung haben können, daß *quantitative* Verhältnisse der Gifte von Bedeutung sind (vgl. HOLM). Daran ist auch bei allergischen Noxen zu denken, auch hier spielt vielleicht das *quantitative* Moment eine Rolle.

Zwei Autoren besonders stellten für das Verständnis allergischer Vorgänge und Zustände das vegetative Nervensystem an die Spitze: MORO⁷ und KLINKERT⁸. MORO beschäftigt sich

¹ HOLM: Klin. Wschr. 1925, Nr 1.

² HAJÓS: Klin. Wschr. 1930 II, Nr 35, 1618—1621.

³ Ich möchte an dieser Stelle auch auf das bekannte Werk von L. R. MÜLLER: *Die Lebensnerven* verweisen.

⁴ MÜLLER, E. F. Münch. med. Wschr. 1923.

⁵ STAHL: Med. Klin. 1923.

⁶ GUTH, L.: Zit. nach STAHL.

⁷ MORO: Klin. Wschr. 1923, Nr 49.

⁸ KLINKERT: Klin. Wschr. 1922, Nr 14.

mit der Frage der Tuberkulinallergie. Nach ihm besteht bei tuberkuloseinfizierten Individuen eine *spezifische* (der Tuberkulose eigentümliche) *Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems* gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen eine „*spezifische nervöse Allergie*“. KLINKERT kommt zu der Anschauung, daß bei der Tuberkulinreaktion und bei infektiösen Prozessen überhaupt die *Allergie als die nervöse Komponente der erworbenen Immunität* aufgefaßt werden könnte. Er versteht unter Allergie die spezifisch erhöhte Reflexerregbarkeit des Gefäßnervensystems gegenüber einem bestimmten infektiösen Virus bei Reinfektion. Da die Antikörpertheorie gerade bei den angeborenen, bzw. primären allergischen Zuständen die größten Schwierigkeiten macht, schien mir¹ die Vorstellung von der spezifischen nervösen Allergie auch auf diese ausgedehnt werden zu können. Sei dem wie ihm wolle, die ganze Anlage, der Tonus, die Gleichgewichtslage des vegetativen Nervensystems wird für das, was wir als allergische Konstitution bezeichnen, von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Für die charakteristischen Symptome allergischer Shockzustände kommt in erster Linie die Innervierung der *Gefäßcapillaren* in Betracht. *Gefäßreaktionen* sind wohl das sinnfälligste Symptom des allergischen Symptomenkomplexes. Eine stärkere *Ansprechbarkeit, Kontraktilität und Dilatationsfähigkeit* der Gefäße konstitutioneller Art wird das Zustandekommen von Erscheinungen des allergischen Syndroms zweifellos erleichtern können. HOLZER und SCHILLING heben hervor, daß für die Intensität spezifischer und unspezifischer allergischer Reaktionen der Haut, deren *Turgor* und *Gefäßregulation* von Bedeutung sind. Wie neuere Forschungen ergeben, sind die Capillaren ganz unabhängig von Arterien und Arteriolen mit der Fähigkeit der Vasodilatation und Vasokonstriktion ausgestattet, die dem vegetativen Nervensystem unterstellt ist². Für die Frage einer konstitutionellen Bereitschaft gerade des Capillarnervensystems sind die Capillarstudien der OTFRIED MÜLLERSCHEN Schule³ von Interesse. HAGEN⁴ konnte capillaroskopisch besondere Capillartypen bei konstitutionellen Abweichungen von der Norm feststellen, z. B. bei Asthmatikern, vasolabilen Kindern, Imbezillen. Nach PARISIUS⁵ kann man auch außerhalb der Zeit manifester Symptome an dem Capillarbild gewisse Konstitutionen mit Disharmonie zwischen sympathischen und autonomen Einflüssen erkennen. Man mag gegen die Beweiskraft capillaroskopischer Beobachtungen skeptisch sein, an der funktionellen Verschiedenheit bei den einzelnen Individuen ist nicht zu zweifeln. Die sogenannten *Shockgifte*, besonders die *Eiweißabbauprodukte von histaminartigem Charakter* wirken in erster Linie auf die Capillaren (vgl. das Kapitel über Urticaria S. 184).

Amerikanische Autoren, besonders COCA⁶, sehen in der *erhöhten Durchlässigkeit der Capillaren*, in der Neigung zu *Exsudation* das wichtigste Moment allergischer Anlage. Besonders sinnfällig können wir eine stärkere Erregbarkeit des Capillarnervensystems an der *Haut* beobachten. Wir brauchen nur an die gewaltigen Unterschiede in der Stärke des *Dermographismus* bei den einzelnen Individuen zu erinnern. Bei Disponierten tritt schon auf einfachen mechanischen Reiz der Haut Urticaria auf. GROSSER und KEILMANN⁷ studierten die Reaktionsfähigkeit der Haut auf einfach zusammengesetzte Agentien, wie Kochsalz, Normosal, Zuckerlösung, Bouillon. Es fand sich immer eine Anzahl disponierter

¹ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 15.

² Vgl. HEUBNER: Klin. Wschr. 1923, Nr 44, 2015.

³ MÜLLER, O.: Die Capillaren usw. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.

⁴ HAGEN: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 45.

⁵ PARISIUS: Dtsch. Z. Nervenheilk. 72 (1921).

⁶ COCA: Hypersensitiveness. New York 1920.

⁷ GROSSER u. KEILMANN: Klin. Wschr. 1922, Nr 47.

Menschen, die darauf mit starken, bei der Mehrzahl der Menschen ausbleibenden Reaktionen antworten. GROSSER und KEILMANN sprechen von hautallergischer Konstitution. Hierbei spielen zweifellos die Capillaren die Hauptrolle und von ihrer Erregbarkeit hängt die hautallergische Konstitution ab.

BASCH¹ prüft mit einer neuen Methode die *capillare Resistenz*. Er gibt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 400—600 ccm warmen Tee mit Saccharin und mißt die in 2 Stunden ausgeschiedene Harnmenge. Einmal in Horizontallage, einmal stehend. Bei Kranken mit anaphylaktischer Purpura, Urticaria, einem Fall von chronischer Myelose war die Ausscheidung im Stehen viel geringer. Nach Heilung in mehreren Fällen auch beim Stehen so wie beim Liegen.

Auf der Suche nach dem Sitze der besonderen Organminderwertigkeiten bei einer allergischen Diathese wird man vor allem einmal beim *reticuloendothelialen System* verweilen müssen. Denn von diesem System scheint ganz besonders abhängig zu sein, wie der Körper auf eingedrungene Reizstoffe reagiert. Auf der einen Seite kann dieses Zellsystem durch alle möglichen Giftwirkungen *geschwächt*, andererseits seine Leistungskraft aber auch durch spezifische oder unspezifische Sensibilisierung *erhöht* sein. Nach neueren Untersuchungen kann der anaphylaktische Shock beim Meerschweinchen durch Injektion einer 1% Kongorotlösung (i. e. Blockierung des reticuloendothelialen Systems) verhütet oder abgeschwächt werden (vgl. S. 21).

Man hat den Eindruck, daß die zarte blonde Haut reizbarer gegen kleine Insulte ist, KARZAG zeigte, daß albinotische Tiere eine andere Hautallergie besitzen wie pigmentreichere (vgl. S. 59). GÄNSSLEN² führte interessante Versuche über die Hauterregbarkeit mit seiner *Blasenmethode* aus. Er erzeugte mit Cantharidenpflaster von 1,5 qcm an der Außenseite des Unterschenkels Blasen. Bis zum Auftreten der Blasen war bei verschiedenen Konstitutionen und Krankheiten eine verschiedene Verweildauer des Pflasters notwendig, die GÄNSSLEN als *Blasenzeit* bezeichnet. Verkürzte Blasenzeit fand sich bei Vasoneurosen, hämorrhagischen Diathesen, einzelnen innersekretorischen Störungen, bestimmter Infektionskrankheiten. Verlängerte Blasenzeit bei manchen innersekretorischen Anomalien. STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP³ sehen die Disposition zu allergischen Erscheinungen weniger vielleicht in der Erregbarkeit der Hautcapillaren als in erhöhter *Lädierbarkeit und Durchgängigkeit von Haut und Schleimhaut*, wie sie besonders bei Asthmaleidenden leicht gefunden werde. Infolge dieser abnormen Durchlässigkeit können Antigene eindringen und kann eine Sensibilisierung zustande kommen. Welche Konstitutionsgruppen hierzu besonders geneigt sind, bedarf noch weiterer Klärung, man wird wie erwähnt, zunächst die *lymphatisch-exsudativ-arthritische Diathese* ins Auge fassen müssen.

Auf Grund seiner eigenen Ergebnisse, über „*Klimaallergene*“, sowie der Forschungen ANCONAS⁴ und FRUGONIS⁵ mißt neuerdings STORM VAN LEEUWEN⁶ besonders *Milben* und *Schimmelpilzen* als Antigenen Bedeutung bei. Bezüglich der Disposition scheint es nach ihm zunächst auf den *Grad der Reizwirkung* des in Betracht kommenden auslösenden Allergens anzukommen. Er glaubt, daß sich durch *stark allergische Substanzen*, die zudem in einem

¹ BASCH: Z. Kinderheilk. 49, 446—453 (1930).

² GÄNSSLEN: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 8 u. 32.

³ STORM VAN LEEUWEN, BIEN u. VAREKAMP: Z. Immun.forsch. 40 (1924).

⁴ ANCONA: Sper. Arch. Biol. norm. et pat. 4, 76.

⁵ FRUGONI: FRUGONI e ANCONA. Policlinico, sez. med. 1925, No 14.

⁶ STORM VAN LEEUWEN: Z. Immun.forsch. 43 (1925).

bestimmten räumlichen Bereich beständig in der Luft vorkommen, praktisch *alle* Menschen sensibilisieren können. Bei weniger „starken“ Allergenen oder auch weniger stark reizender *Begleitsubstanz* würden sich nur besonders Disponierte sensibilisieren. Abgesehen von einem mangelhaften Immunisierungsvermögen sieht der Autor diese Disposition in erster Linie eben in *leicht durchdringbarer Haut* und *lädierbaren Schleimhäuten*.

Abgesehen von der Durchlässigkeit von Haut und Schleimhaut dürfte ein wesentliches Dispositionsmoment die *Eignung eines bestimmten Organes zum „Shockorgan“* sein. Es war früher schon von der Hypothese die Rede, nach der die besondere Ausbildung der Bronchialmuskulatur des Meerschweinchens gerade zu Bronchialmuskelkrämpfen disponieren soll (vgl. S. 23). Man hat diesen Gedanken *mutatis mutandis* auch auf das menschliche Asthma angewandt und auch hier bei den Disponierten eine besondere morphologische und funktionelle Eignung der Bronchialmuskulatur vermutet (vgl. S. 194).

Ich habe weiter vorn schon der *Durchlässigkeit des Darmes* als eines dispositionellen Momentes für Sensibilisierung gedacht. Neuerdings hat sich HAJÓS¹ mit der experimentellen Bearbeitung dieser Frage beschäftigt. Nach HAJÓS gelingt eine experimentelle Fütterungsanaphylaxie nur dann regelmäßig, wenn die Schleimhaut des Magens, bzw. Darmes abnorm durchlässig ist, bzw. künstlich abnorm durchlässig gemacht wird. In Anwendung dieser Versuchsergebnisse stellt HAJÓS auch für die alimentäre Allergie des Menschen die *konstitutionelle Minderwertigkeit der Magen-Darmschleimhaut*, bzw. eine Neigung zu Dyspepsien und Darmkatarrhen in den Vordergrund. Er führt mehrere Fälle menschlicher Allergien (Asthma, Urticaria, Migräne) an, bei denen nur nach Schädigung der Magen-Darmschleimhaut oder der Leber durch Alkohol oder Rindergalle allergische Erscheinungen auftraten.

So kommen wir schließlich zur Bedeutung der *Leber*, wobei ich zunächst auf die entsprechenden Abschnitte des Kapitels Anaphylaxie (S. 23) verweisen möchte. Ich zitierte S. 56 den Fall SUNNERs² von plötzlichem Tod eines 8jährigen Mädchens nach erstmaliger Serumeinspritzung. SUNNER weist darauf hin, daß es sich bei solchen Fällen hauptsächlich um akute schwere Leberschädigungen handle, wie Obduktionsbefunde ergaben. Hierher gehören auch Fälle von DEAN, GARD, FRESER und ROBERTS. Wird die Leber durch eine für andere Individuen harmlose Injektion derartig schwer geschädigt, so muß ihre *Partialkonstitution* in irgendeiner Hinsicht minderwertig sein.

Es sei an die Versuche A. PICKs³ über Leberinsuffizienz und Autointoxikation erinnert. Interessante hierher gehörige neuere Untersuchungen stellte der Japaner HIKI YOSHIYUKI⁴ an. Der Autor verlebte Versuchstieren artfremdes Eiweiß enteral ein und prüfte mit Hilfe der Präcipitationsmethode, ob dieses Eiweiß in der Pfortader oder anderen Blutgefäßen nachweisbar sei. Die Versuche ergaben nur dann einen Übertritt ins Blut, wenn die Menge des verabreichten Eiweißes eine bestimmte Größe überschritt. Stets war ein deutlicher Unterschied zwischen Pfortaderblut und anderen Gefäßgebieten, nach der Ansicht HIKIs infolge der Tätigkeit der Leber. Fütterungsversuche an Pflanzen- und Fleischfressern zeigten, daß auch unter normalen Verhältnissen artfremdes Eiweiß die Darmwand passiert und in die Pfortader gelangt, daß es aber in der

¹ HAJÓS: Wien. klin. Wschr. 1924, Nr 24.

² SUNNER: Brit. med. J. 1923, 465.

³ PICK, A.: Wien. med. Wschr. 1912, 3145.

⁴ HIKI YOSHIYUKI: Sci. Rep. Gov. Inst. inf. Dis. Tokyo Univ. 1 (1922).

Leber festgehalten wird. HIKI wies aber durch Injektion wechselnder Eiweißmengen in die Pfortader nach, daß diese Fähigkeit der Leber eine begrenzte ist, daß bei Steigerung der Menge artfremdes Eiweiß ins periphere Blut übergehen kann. Daraus geht hervor, daß die Möglichkeit enteraler anaphylaktischer Sensibilisierung von der Leistungskraft der Leber in der Verarbeitung artfremden Eiweißmaterials abhängen kann.

Der Entgiftungsfunktion der Leber ist erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Durch neuere klinische Forschungen gewinnt man den Eindruck, daß eine genügende „Auffüllung des Glykogendepots“ der Leber ihre Entgiftungsfunktion steigern oder auch restituieren kann. Die Behandlung allergischer Zustände mit Insulin und Traubenzucker, wie sie u. a. KAUFMANN¹ vorschlug, kommt in Frage. Die gleiche Gedankenrichtung schlugen in England BARBER und ORIEL² ein, indem sie die antitoxische Leistungskraft der Leber durch reichliche orale oder intravenöse Zuckergaben zum Zweck einer Vermehrung des Glykogengehaltes zu steigern suchten. Sie gestatten dabei reichlich Vegetabilia, Obst und Mehlspeisen, setzen aber den Eiweißgehalt der Nahrung herab.

Nachdem über die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die allergische Bereitschaft kein Zweifel bestehen kann, geht der Gedanke von Vagus und Sympathicus naturgemäß weiter zu den inneren Drüsen. Psyche und Nervensystem beeinflussen die inneren Drüsen, diese aber auch durch ihre Hormone das Nervensystem und wohl auch die Zellen direkt. Es sei eine kurze Übersicht vorausgeschickt über bekannte Wirkungen der Inkrete auf Nerven und Organe, und zwar solche Wirkungen, die für eine allergische Disposition in Betracht kommen können. Auf Vollständigkeit macht diese Übersicht keinerlei Anspruch, sie soll nur die bestgekannten Tatsachen über Hormone und nur in bezug auf etwaige Beeinflussung der Allergien darstellen.

1. Das Sekret der Schilddrüse wirkt fördernd auf das chromaffine System. Schilddrüsenextrakte erhöhen des Tonus der Bronchialmuskulatur und die nervöse Erregbarkeit der Gefäßmuskulatur. Hyperfunktion erhöht den Erregungszustand des vegetativen Nervensystems, steigert den Stoffwechsel. Die Haut des Hyperthyreotischen zeigt lebhaftes Vasomotorenspiel, manchmal ödemartige Schwellungen. Bei Hypofunktion ist die Erregbarkeit des gesamten vegetativen Nervensystems herabgesetzt, die elektrische Erregbarkeit des N. vagus ist vermindert, die Reaktion der Gefäßendothelien verändert, der Stoffwechsel herabgesetzt.

2. Epithelkörperchen. Bei Überfunktion Steigerung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit der peripheren Nerven, erhöhte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, insbesondere der vasomotorischen Nerven, Steigerung der Kalkausscheidung.

3. Hypophyse. Bei Überfunktion oft Status lymphaticus, oft Eosinophilie. Schilddrüse bleibt selten normal, bald Über- bald Unterfunktion mit entsprechenden Rückwirkungen auf das vegetative Nervensystem. Bei Unterfunktion kühle trockene Haut ähnlich Myxödem, Herabsetzung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems.

4. Nebennieren. Wirkung des Adrenalins: Sympathicuserregung, Gefäßverengung, Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Anwendung bei Asthma bronchiale.

VIALE und COMBES³ verfechten bekanntlich eine Theorie von der doppelten Nebennierenfunktion, die einen besonders charakteristisch humoralen Kompensationsvorgang des Organismus bei gestörtem Normalgleichgewicht aufzeigen würde. Es zeigte sich, daß durch Adrenalinzufuhr eine Ausschüttung von Cholin ins Blut veranlaßt wird, offenbar von den Nebennieren ausgehend.

DE WAELE⁴ bezeichnet die Sekrete der Schilddrüse, Nebennieren und des Hypophysenvorderlappens als „sympathico-mimetisch“, die Sekrete der Parathyreoidea und des Hypophysenhinterlappens als „parasympathico-mimetisch“.

¹ KAUFMANN: Briefl. Mitteilung u. a. a. O.

² BARBER u. ORIEL: Lancet 1928, 1009.

³ VIALE u. COMBES: Arch. di Fisiol. 28, 25—32 (1930).

⁴ DE WAELE: Arch. internat. Physiol. 21, H. 2 (1923).

Aus dieser kurzen Übersicht ist schon zu entnehmen, daß die Bereitschaft zu allergischen Reaktionen durch mancherlei inkretorische Faktoren, je nach Anlage und sekretorischer Leistungskraft des betreffenden innersekretorischen Systems, beeinflußt sein *könnte*. Tatsächliches über den Einfluß innerer Drüsen auf Anaphylaxie und Allergie wissen wir nicht allzuviel.

Eine anfangs angefochtene experimentelle Beobachtung darf wohl allmählich als einwandfrei bestätigt gelten, nämlich die *Beeinflussung der Anaphylaxie durch die Schilddrüse*.

1920 teilte PISTOCCHI¹ Versuche mit, aus denen *Ausbleiben des anaphylaktischen Shocks nach Exstirpation der Schilddrüse* hervorgeht. KEPINOW und LANZENBERG² sensibilisierten acht thyreoidektomierte Meerschweinchen und acht nicht operierte Tiere mit Serum. 20 Tage später Reinjektion. Die acht Kontrolltiere starben sämtlich im typischen anaphylaktischen Shock, von den thyreoidektomierten Tieren blieben sechs am Leben. In weiteren Versuchen glaubte KEPINOW³ zeigen zu können, daß thyreoidektomierte und mit Pferdeserum sensibilisierte Tiere durch nachträgliche Fütterung mit Schilddrüsen-substanz wieder anaphylaktisch werden. KEPINOW weist der Schilddrüse eine Rolle bei der Bildung der zur Anaphylaxie notwendigen Stoffe zu. Nun konnte allerdings APPELMANNs⁴ die Ergebnisse KEPINOWs nicht bestätigen. KEPINOW glaubt, unvollständige Entfernung der Schilddrüse sei Schuld daran. HOUSSEY und SODDELLI⁵ jedoch hatten die gleichen Befunde wie PISTOCCHI, LANZENBERG und KEPINOW bei Meerschweinchen, während sich Hunde und Kaninchen wie die Kontrolltiere verhielten. Auch nach Versuchen von PARRHON und BALLIF⁶ scheint Thyreoidektomie den Shock abzuschwächen. Weiterhin hat sich auch H. DE WAELE⁷ der Frage angenommen. Er untersuchte, ob der Peptonshock von der Tätigkeit endokriner Drüsen bei Hunden und Kaninchen abhängig sei. Auch er stellte fest, daß nach Thyreoidektomie vom 2. bis 20. Tage nach der Operation bei Kaninchen kein Shock auslösbar sei. Schickt man jedoch der Antigenreinjektion eine Einspritzung von „*sympathicometrischen*“ Drüsenextrakten (Schilddrüse, Nebennieren, Hypophysenvorderlappen) voraus, so wird bei solchen Tieren wieder eine Shockerzeugung möglich. Bei nichtoperierten Tieren können Einspritzungen von Drüsenextrakten, die den Vagus erregen (Parathyroidea, Hypophysenhinterlappen), den Shock verhindern, diese erzeugen natürlich auch bei thyreoopriven Tieren keinen Shock. So kommt DE WAELE zu dem Schluß, daß Sympathicotomie die Shockbereitschaft erhöht, Vagotonie sie verhindert! GARRELON und SANTENOISE⁸ erhielten nach hoher Vagusdurchtrennung oberhalb der Schilddrüse Ausbleiben des Peptonshocks. Nach SPINELLI⁹ sind thyreoidektomierte Tiere für anaphylaktischen Shock weniger empfindlich. Auch LÜTTICHAU¹⁰ kommt zu dem Ergebnis, daß Thyreoid-

¹ PISTOCCHI: Pathologica (Genova) 12, 239 (1920); Arch. Sci. med. 44, H. 3/4 (1921).

² KEPINOW u. LANZENBERG: C. r. Soc. Biol. Paris 86, No 4 (1922).

³ KEPINOW: C. r. Soc. Biol. Paris 86, 87 u. 88.

⁴ APPELMANNs: C. r. Soc. Biol. Paris 87.

⁵ HOUSSEY u. SODDELLI: C. r. Soc. Biol. Paris 88 (1923).

⁶ PARRHON u. BALLIF: C. r. Soc. Biol. Paris 88 (1923).

⁷ WAELE, H. DE: Arch. internat. Physiol. 21, H. 2, 204—214 (1923).

⁸ GARRELON u. SANTENOISE: C. r. Soc. Biol. Paris 90, No 15 (1924).

⁹ SPINELLI: Riv. Pat. sper. 9, 212—221 (1932).

¹⁰ LÜTTICHAU: Boll. Sci. med. Bologna 1 (1923).

ektomie den Shock verhindert, doch schwindet dieser Schutz um so mehr, je später die Drüse entfernt wird. Ganz Entsprechendes berichtet auch in einer weiteren Mitteilung SESTINI¹ über die Wirkung der Thyreoidektomie. Erklärungs-schwierigkeiten bieten Fütterungsversuche mit Schilddrüsensubstanz zur Erzeugung einer Hyperthyreose. SESTINI stellte einmal gesteigerte Empfindlichkeit, dann wieder völlige Anallergie fest. Neuerdings wurden von den Amerikanern MOYER, FLEISHER und WILHELM² Meerschweinchen und Kaninchen vor der Sensibilisierung die Schilddrüse exstirpiert. Die Wegnahme der Schilddrüse verminderte die Shocktodesfälle bei Meerschweinchen, während bei Kaninchen nur ein Unterschied im Reaktionsverlauf nachweisbar war. Wie soll man diese Widersprüche verstehen? Einmal Ausbleiben des Shocks bei thyreoidektomierten Tieren, dann Verhinderung des Shocks bei Thyreoidingaben? SAVINI³ gab sensibilisierten Meerschweinchen am Tag der Reinjektion und 2 Tage vorher 1—2 cg Schilddrüsenpulver und erzielte damit beträchtliche Abschwächung des Shocks. SAVINI versucht die Erklärung, daß Hyperthyreosis und Athyreosis in gleichem Sinne wirke, eine Erscheinung, die man bei endokrinen Drüsen häufig beobachte. Man könne bis jetzt nur sagen, daß abnorme Funktion der Schilddrüse eine Störung im chemisch-physikalischen Gleichgewicht der Körperkolloide verursache, der feinere Mechanismus dieser Vorgänge sei noch unbekannt. Eine Erklärung für dieses gegensätzliche Verhalten fehlt also noch. Zuletzt hat noch NEVKOVITCH⁴ die abschwächende Wirkung der Thyreoidektomie auf den anaphylaktischen Shock beim Kaninchen bestätigt. Schließlich untersuchten noch POPEA und CONSTANTINESCU⁵, ob bei Kranken mit Hypothyreoidismus, nachdem sie 25 Tage sensibilisiert waren, ein Antikörper passiv auf Meerschweinchen übertragen werden könne. Die mit dem Serum solcher Hypothyreotischer gespritzten Tiere wurden nicht anaphylaktisch, wohl aber die Kontrolltiere. Alles in allem *scheint mir der Einfluß der Schilddrüse durch diese vielen Versuche bewiesen zu sein.* Es scheint, daß bei *hypothyreotischen Zuständen der anaphylaktische Zustand* (vielleicht die Antikörperbildung) *sich nicht entwickeln kann*; allerdings sind die Verhältnisse beim Menschen noch nicht genügend geklärt. Nach obigen Ergebnissen ist es jedenfalls unwahrscheinlich, daß eine hypothyreotische Konstitution zugleich mit einer allergischen Diathese einhergeht. Die Einflüsse des Hyperthyreoidismus liegen nicht so eindeutig und bedürfen weiterer Forschung. Aus der menschlichen Pathologie ist auch nichts ganz Sicheres bekannt. CURSCHMANN⁶ berichtet über zwei Fälle von *intermittierenden Basedow und gleichzeitigem eosinophilem Asthma*. Während der Asthmaanfalle seien stets eine Reihe typischer Basedowsymptome aufgetreten. Über den Zusammenhang ist man nach CURSCHMANN nicht im klaren, doch glaubt der Autor an eine vagotonisierende, d. h. asthmaauslösende Wirkung des Schilddrüsensekretes (vgl. den Gegensatz zu DE WAELE! S. 66). CURSCHMANN erwähnt auch ein klimakterisches Bronchialasthma und denkt an thyreogene Zusammenhänge. Neuerdings haben

¹ SESTINI: Atti Acad. dei Fisiocritici Siena 15, No 4 (1924).

² MOYER, FLEISHER u. WILHELM: Z. Immun.forsch. Orig. 51, H. 1/2 (1927).

³ SAVINI: C. r. Soc. Biol. Paris 89.

⁴ NEVKOVITCH: C. r. Soc. Biol. Paris 91, No 28 (1924).

⁵ POPEA u. CONSTANTINESCU: C. r. Soc. Biol. Paris 90, No 10 (1924).

⁶ CURSCHMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. 132, H. 5/6.

WIDAL und ABRAMI¹ mit besonderem Nachdruck *die innigen Beziehungen zwischen innersekretorischen Störungen und shockähnlichen Erscheinungen*, besonders Asthma bronchiale betont. Sie beobachteten einen Fall von Myxödem mit Asthma, der auf Schilddrüsenbehandlung sich besserte, häufiger glaubten sie aber umgekehrt zweifellosen Zusammenhang von Basedowerscheinungen und Asthma feststellen zu können. *Man müsse bei allen shockähnlichen Erscheinungen nach innersekretorischen Störungen suchen.*

BOLTEN² denkt auf Grund von Beobachtungen und umfangreichen theoretischen Erwägungen beim QUINCKESchen Ödem an krankhafte Störungen des endokrinen Systems, besonders der Schilddrüse. BOLTEN fast die allergischen Symptome auch mit dem Ausdruck „paroxysmal exsudative Syndrome“ zusammen. Die Grundlage sei Sympathicushypotonie und pluriglanduläre Insuffizienz. Im allgemeinen sei es die gichtige Diathese, auf deren Grundlage sich auch die erwähnten Symptome entwickelten (vgl. Kap. XX). Er beschreibt eine Gichtfamilie, deren männliche Glieder in vier aufeinanderfolgenden Generationen an Gicht und Migräne litten, während sich bei den Frauen andere paroxysmal-exsudative Syndrome zeigten: Heufieber, Nesselsucht, flüchtige Ödeme, Asthma, Idiosynkrasien, Dysmenorrhoe. BOLTEN führt mehrere Krankengeschichten an. Wenn auch die Ausführungen des Autors vielfach den Tatsachen vorauseilend und unzureichend begründet erscheinen, so kann ich mir nicht versagen, einen seiner Fälle als Beispiel einer typischen allergischen Konstitution anzuführen:

Ein 46jähriger Mann leidet seit seinem 10. Lebensjahr an alle paar Wochen wiederkehrenden heftigen (cyclischen) Magenschmerzen und Erbrechen, nach BOLTEN „Urticaria interna“. Einige Jahre später stellten sich Migräneanfälle ein, mit 18 Jahren zum ersten Male flüchtige Hautödeme. Diese traten bald regelmäßig alle 8—12 Tage auf, mit Urticariaanfällen abwechselnd. Dem Erbrechen gingen meist heftige Niesanfälle voraus (Rhinitis vasomotoria). Ferner Anfälle heftigen Schwindels (angioneurotisches Ödem des Labyrinths?). Nach dem 20. Lebensjahr gesellten sich periodische Schwellungen der beiden Kniegelenke hinzu. Meist war ein deutliches Alternieren der Symptome erkennbar. Zu dem Zeitpunkt, zu dem Hautödem hätte erscheinen sollen, kam Migräne, Urticaria vertrat das Hautödem usw. Somit stellen wir bei diesem Kranken nicht weniger als fünf verschiedene allergische Manifestationen fest: Hautödeme, Urticaria, Migräne, Schleimhautaffektionen (Nase, Labyrinth, Magen), Hydrops articulorum intermittens. Da ist nun merkwürdig, daß nach BOLTEN bei diesem Fall Gebrauch von Thyreoidin die Erscheinungen nach 30jährigem Bestand zum Verschwinden brachte. Es ist nicht leicht die günstige Wirkung des Thyreoidins auf allergische Symptome, falls sie tatsächlich besteht, zu erklären, besonders angesichts der eben geschilderten Tierversuche über Thyreoidektomie. Gehen die allergischen Symptome mit einer Erhöhung des Vagustonus einher, so mag Thyreoidin durch seine Erregung des Sympathicus antagonistisch wirken. Aber wir hörten gerade von DE WAELE, daß bei thyreoidektomierten Tieren Reinjektion von Schilddrüsensubstanz den Eintritt des anaphylaktischen Shocks erst ermöglichten. Der vorn (S. 67) angeführte Erklärungsversuch SAVINIS gibt keinen befriedigenden Aufschluß. Hier mögen auch die Erfolge LAUDENHELMERS³ mit Thyreoidin bei Migräne erwähnt werden. Es ist natürlich fraglich, ob die Migräne in diesen Fällen als allergisch aufgefaßt werden kann. Jedenfalls beobachtete LAUDENHEIMER bei seinen Patienten eine Erhöhung des Vagustonus. Die Schilddrüsenverordnung wirkte sowohl günstig gegen die vagotonischen Erscheinungen als gegen die Migräne. Man vergleiche auch S. 260 die Fälle SCHORERS von QUINCKESchem Ödem, die durch Thyreoidin günstig beeinflußt wurden.

HAAG⁴, der sich mit der Vererbung und Konstitution allergischer Erkrankungen beschäftigt, unterscheidet mit JAENSCH⁵ als Konstitutionstypen einen *Basedow- und einen Tetanietyp (B- und T-Typen)*. Er kommt zu dem Ergebnis,

¹ WIDAL u. ABRAMI: Presse méd. 1924, No 44.

² BOLTEN: Dtsch. Z. Nervenheilk. 78 (1923).

³ LAUDENHEIMER: Ther. Gegenw. 63, H. 1.

⁴ HAAG: Klin. Wschr. 1932 II, Nr 29, 1228—1230.

⁵ JAENSCH, W.: Grundzüge einer Physiologie und Klinik der psychophysischen Persönlichkeit 1926.

daß zwischen den allergischen Krankheiten und der BASEDOWSchen Erkrankung irgendwelche erbbiologische Beziehungen bestehen müssen. Man sollte daher bei ausgesprochenen Basedowfällen nach allergischen Krankheiten der Familie forschen. HAAG untersuchte 200 *Heufieberkranke* auf ihre Körperverfassung und fand starkes Vorwiegen der B-Typen nach JAENSCH, T-Typen in reiner Form waren nicht zu finden. Diese Kranken zeigten meist gedrungenen Hochwuchs und jugendliches Aussehen, Glanzauge, weite Pupille. Die Grundbedingung des Heufiebers sei in der basedowoiden Körperverfassung zu suchen, zu der bestimmte auslösende Bedingungen hinzutreten müssen, um die Krankheit zum Ausbruch zu bringen. Bei den Bronchialasthmafällen müsse man basedowide und telanoide (T-Formen) unterscheiden. Letztere hätten meist chronische Bronchitis. HANSE¹, der *Asthmafälle* (leider nur 40) untersuchte, fand eine gewisse Neigung zum *schizothymen* Formenkreis. Es überwog der *tetanoide* und *parasymphatische*, der sog. *T-Typ* (JAENSCH) bei 29 Fällen, der Rest ließ mehr *basedowoid-vegetative* Eigenschaften erkennen.

Trotz dieser Befunde eines Überwiegens telanoider Typen beim Asthma sind die Angaben HAAGs über erbbiologische Beziehungen der Allergien zur BASEDOWSchen Krankheit von Interesse. Es wäre wünschenswert, daß in den Familiengeschichten von Kranken mit ausgeprägter BASEDOWScher Krankheit nach allergischen Krankheiten gefahndet wird, damit auch erbbiologisch die Zusammenhänge zwischen diesen beiden Krankheiten festgestellt werden, die klinisch anscheinend vorhanden sind.

H. CURSCHMANN² weist auf die *tetanoide Grundlage* mancher Asthmafälle hin, die dann meist ausgesprochenen Chvostek und die typische, galvanische, tetanoide Erregbarkeit nach ERB zeigen. Auf ähnliche Fälle machen LAUDENHEIMER und RUD. SCHMIDT aufmerksam.

Nach WYMAN und SUDEN³ besteht bei *Nebenniereninsuffizienz* eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen den anaphylaktischen und den Histaminshock, was durch eine synergistische Wirkung auf die Gefäßpermeabilität zu erklären ist.

Zur Frage hormonaler Wirkungen möchte ich noch anführen, daß sich neuerdings besonders HAJÓS⁴ mit dem Problem des *Einflusses innerer Drüsen* auf allergische Vorgänge beschäftigte. Nach seinen Ergebnissen steigern Thyreoideaextrakt und Pankreashormon die allergische Empfindlichkeit, während sie Parathyroidin und Hypophysenhinterlappenextrakt herabsetzen. Ovarial- und Corpus luteum-Substanz sowie sonstige Hormonpräparate waren ohne Einfluß. Dieser experimentellen Erfahrung des Autors über die Bedeutungslosigkeit des Ovarialhormons stehen klinische Erfahrungen entgegen, nach denen z. B. der *Menstruationsperiode* ein Einfluß auf die Asthmabereitschaft zukommt. Nach L. HOFBAUER⁵ bekommen alle Frauen, die an Bronchialasthma leiden, *während der Menses* (auch wenn diese völlig normal verlaufen) eine *Verstärkung ihrer asthmatischen Beschwerden*. HOFBAUER glaubt, daß der Respirationsapparat als Erfolgsorgan des Ovarialhormons anzusehen sei auf dem Weg über die Vasomotoren. Auch teilt der Autor mit, er habe mit Menformon schwere Asthmaanfalle auslösen können.

¹ HANSE: Nervenarzt 7, 17 (1934).

² CURSCHMANN, H.: Münch. med. Wschr. 1932, Nr 11, 438.

³ WYMAN u. SUDEN: Amer. J. Physiol. 94, 579—585 (1930).

⁴ HAJÓS: Wien. klin. Wschr. 1930, 421.

⁵ HOFBAUER, L.: Klin. Wschr. 1931, Nr 26, 1217.

So sehen wir am Ende, daß trotz aller Versuche und Beobachtungen *eine klare Vorstellung über die Wirkung der Schilddrüse und anderer innerer Drüsen auf allergisch-anaphylaktische Vorgänge noch nicht besteht*, wenn auch ihr Einfluß unverkennbar ist. Gerade aus den widersprechenden Ergebnissen der Schilddrüsenforschungen, auf Grund deren man schließlich nicht weiß, ob Hyper- oder Hypothyreoidismus der Allergie entgegenwirkt, kommt man zu dem Schluß, daß es wohl ganz darauf ankommt, an welchem Punkt des komplexen allergischen Mechanismus das Inkret angreift oder fehlt. Man hat den Eindruck, daß bei echter Anaphylaxie mit Sensibilisierung vor allem auch entscheidend ist, in welchem *Zeitpunkt* — vor und zwischen Erstinjektion und Reinjektion — ein hypo- oder hyperthyreotischer Zustand besteht.

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß KLINKERT¹ von einer „*konstitutionellen Eosinophilie*“ sprach. Es liegt der Gedanke nahe, daß eine dispositionelle Neigung, mit Vermehrung der eosinophilen Zellen zu reagieren, mit der Disposition zu allergischen Reaktionen zusammenfallen könne. Die Familie, die KLINKERT anführt, könnte gerade so gut als Beispiel allergischer Diathese figurieren. Ich verweise diesbezüglich auf das Kapitel „Eosinophilie“.

Allergische Disposition. Ich bezeichnete im Gegensatz zur allergischen Diathese mit allergischer Disposition eine allergische Bereitschaft, die auch während des Lebens unter bestimmten Bedingungen erworben und vorübergehend vorhanden sein kann. Wie man sich den Mechanismus der Bereitschaftserhöhung vorstellen soll, ist heute noch nicht endgültig zu sagen. Wir versuchen heute, im Zeitalter der Reizkörpertherapie, bei allergischen und ähnlichen Zuständen fortwährend allerlei „*Umstimmungen*“ zu erzielen, fragen uns aber meist nicht, was für Umstimmungsversuche die Natur während des Lebensablaufes schon vornahm. Wahrscheinlich werden die Shockgewebe selbst beeinflußt, vielleicht in dem Sinne, daß die *Bildung der cellulären Reaktionskörper* und vielleicht auch deren Reaktion mit dem Antigen erleichtert werden. Besonders gewisse *Infektionszustände* scheinen geeignet zu sein, die bei den einzelnen Tierarten und beim Menschen als Shockgewebe in Betracht kommenden Zellverbände in Shockbereitschaft zu versetzen oder auch diese abzuschwächen.

Vor allem wurden solche Studien mit der cutanen *Tuberkulinreaktion* nach v. PIRQUET angestellt, besonders von PREISICH, v. PIRQUET², HAMBURGER, ROLLY³ u. a. Die *Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin wird herabgesetzt oder schwindet* nach Masern, Pneumonie, Typhus, Influenza u. a., nach STERN⁴ auch während der Gravidität. Aber gerade während solcher Zustände ist der Körper besonders empfindlich gegen Tuberkulose. Auch bei manchen *Hautkrankheiten* ist die Haut wenig oder gar nicht allergisch, während der Organismus stark überempfindlich ist. RUMPF⁵ konnte das Negativwerden des Pirquet auch für *Grippe* bestätigen. A. MEYER stellte Untersuchungen über den Einfluß der *Typhusschutzimpfung* auf die Tuberkulinhautreaktion an und fand wie KARZAG deutliche Abschwächung des Pirquet nach der Schutzimpfung. Auch hier wird aber die *subcutane* Tuberkulinprobe in keiner Weise gehemmt, so daß

¹ KLINKERT: Berl. klin. Wschr. 1918, 48.

² v. PIRQUET: Dtsch. med. Wschr. 1908, 1297.

³ ROLLY: Münch. med. Wschr. 1910, Nr 44.

⁴ STERN: Z. Geburtsh. 66, H. 3.

⁵ RUMPF: Arbeit an der 2. med. Klinik München, unveröffentlicht.

man einen Gegensatz zwischen der allgemeinen Überempfindlichkeit und der Hautüberempfindlichkeit feststellen kann. Umgekehrt schwindet nach therapeutischer Tuberkulinbehandlung nicht nur die Tuberkulinreaktion, sondern oft auch die cutane Typhustoxinreaktion. Man hat sich dieses Verschwinden allergischer Reaktionen durch anderweitige Inanspruchnahme des allergischen Apparates (durch das Antigen der Infektion) erklärt. Hauptsächlich die Untersuchungen von SELTERS¹ stellten fest, daß *experimentell tuberkulöse Infektion nicht nur Hautallergie gegen Tuberkulin, sondern auch gegen andere Allergene, z. B. Colivaccine, erzeugt.*

Die Untersuchungen FRIEDBERGERS und GAJZÁGÓ² ergeben eine geringere Empfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegen Eiweißanaphylaxie. Bei den tuberkulösen Tieren war eine höhere tödliche Reinjektionsdosis nötig als bei den normalen Kontrollen. Auch nach PAGEL³ sind tuberkulös erkrankte Meerschweinchen gegen anaphylaktischen Shock geschützt. Man kann diesen Schutz passiv auf normale sensibilisierte Meerschweinchen übertragen, wenn man diesen Organextrakt tuberkulöser Shocktiere injiziert. Führt man jedoch passiv spezifische Antikörper zu, so wird der Shockschutz vernichtet. Die Tuberkulose hemmt nicht den anaphylaktischen Shock als solchen, sondern die Antikörperbildung, das Antigen hat im normalen Meerschwein also ein anderes Schicksal als im tuberkulösen. Im Gegensatz dazu konnten LEWIS und LOOMIS feststellen, daß *Infektion mit B. abortus, Streptokokken, Vorbehandlung mit toten Tuberkelbacillen die allergische Reizbarkeit des Meerschweinchens steigert.* Besonders die *tuberkulöse Infektion* scheint, wie erwähnt, die Allergie nicht etwa nur gegen Tuberkulin, sondern auch gegen andere Allergene zu erhöhen. Tuberkulose erwiesen sich auffallend häufig bei Cutaninjektionen proteinüberempfindlich (HAJÓS und KORANYI)⁴, was bei Asthma, Urticaria usw. zu Irrtümern führen kann. Wenn HACKENTAL⁵ Meerschweinchen tuberkulös infizierte, so zeigten sie im SCHULZ-DALESCHEN Versuch am Dünndarm eine Überempfindlichkeit, sowohl gegen Tuberkelbacillenextrakte als gegen Pferdeserum.

Ein treffliches Beispiel für eine *Disposition schaffende* Wirkung von *Infektionen* ist die Selbstbeobachtung von KÖNIGSFELD. Der Autor stellt dar, wie im Verlauf einer *Grippe* eine *Idiosynkrasie gegen Pyramidon* mit Asthmaanfällen entsteht, die nach Verlauf der Grippe wieder aufhört. Wir sehen aus diesem Falle, wie bakterielle Infektion für die Reaktion gegen ein ganz beliebiges Allergen prädisponieren kann. Nach KÖNIGSFELD⁶ liege im Gegensatz zur experimentellen Anaphylaxie mit ihrer mehr akuten Zellbeeinflussung bei der Idiosynkrasie ein chronischer Zustand der Zelländerung vor. Eine angeborene Idiosynkrasie sei stets wieder von neuem auszulösen, eine „erworbene“ (wie hier durch die Grippe) nur so lange, als die veranlassenden Momente die Änderung im Zellstoffwechsel erzeugen, wobei auch hier eine angeborene Disposition für diese Änderung bestehen könne. So klang im obenerwähnten Fall die Idiosynkrasie nach Aufhören der auslösenden Ursache, der Grippe, allmählich wieder ab. Ähnliche Prädispositionen scheinen Diabetes und andere Dyskrasien zu schaffen.

Für die Frage der intravitalem Beeinflussung der allergischen Bereitschaft sind zwei *grundlegende Tierversuche* DOERRS⁷ wichtig. 1. Werden Kaninchen

¹ SELTERS: Beitr. Klin. Tuk. 60 (1925).

² FRIEDBERGER u. GAJZÁGÓ: Z. Immun.forsch. 67, 75—78 (1930).

³ PAGEL: Z. exper. Med. 77, 396—409 (1931).

⁴ HAJÓS u. KORANYI: Z. exper. Med. 53; 389 (1926).

⁵ HACKENTAL: Zbl. Bakter. I Orig. 100, 371 (1926).

⁶ KÖNIGSFELD: Z. klin. Med. 102, H. 2/3 (1926).

⁷ DOERR: Arch. f. Dermat. 150, 1926 u. a. a. O.

in 5tägigen Abständen mit je 5 ccm einer jedesmal anderen Eiweißart injiziert, so werden die Tiere schließlich auch gegen eine noch nicht verwandte Eiweißart anaphylaktisch. 2. Spritzt man einem Kaninchen Hammelserum nicht nur einmal, sondern immer wieder ein, so bildet sich schließlich nicht nur eine Allergie gegen Hammelserum, sondern auch gegen Menschen-, Schweine- und Ziegen-serum aus. Es tritt also bei den Versuchstieren ein Zustand ein, den man als *Verlust der anaphylaktischen Spezifität* bezeichnen könnte. Ich habe seit Jahren darauf hingewiesen, daß man gerade bei älteren Asthmafällen ganz analog den DOERRSchen Tierversuchen mit einem *Spezifitätsverlust* rechnen müsse. Hat ja doch auch BLOCH¹ schon lange darauf hingewiesen, daß frische Ekzemfälle monovalent allergisch sind, während bei älteren Ekzematikern meist Polyvalenz vorherrscht — offenbar ebenfalls durch Spezifitätsverlust. Bezüglich einer Änderung der allergischen Bereitschaft *intra vitam* wäre also für die künftige Forschung ganz besonders beachtenswert, ob nicht bei irgendeinem allergischen Individuum vorausgehende Sensibilisierung mit irgendeinem Allergen auch die Bereitschaft für andere Allergene erhöht hat. Man könnte in solchen Fällen von „*erworbener allergischer Diathese durch Sensibilisierung*“ sprechen oder mit STEINER-WOURLICH von „*Verbreiterung der Idiosynkrasiebasis*“. Vgl. S. 5 die „*Parallergie*“ MOROS.

So können wir den Schluß ziehen, daß die *allergische Disposition, zum mindesten die hautallergische, aber diese wohl nicht allein, durch Infektionszustände und sonstige Sensibilisierungen verändert, bald gesteigert, bald abgeschwächt werden kann*. Ich erinnere daran, daß bei Asthmakranken im Anschluß an akute Infektionen die Anfälle oft recht lange Pausen machen können (vgl. auch KÄMMERER²).

Es gibt sicher noch eine Reihe von Einflüssen, besonders auch der Ernährung, die direkt oder indirekt eine allergische Disposition mit bestimmen können.

CAMERON sprach von einem sekundären, *exogenen Lymphatismus*, der mit überwiegender *Kohlehydraternahrung* zusammenhängen soll. LUBARSCH und KUCZYNSKI konnten, bei Mäusen, die sie mit Fett und Eiweiß fütterten, eine „*thymolymphatische Hyperplasie*“ erzielen. In analoger Weise könnte post partum der allergischen Diathese durch allerlei vorausgegangene schädigende Momente, seien sie nutritiver, infektiöser, toxischer Art, der Boden gebnet sein.

M. J. GUTMANN³ bezeichnet gewisse Reizstoffe wie Kaffee, Tee, Kakao als „*Schrittmacher der Allergie*“, welche die allergische Bereitschaft erhöhen.

Die Forschungen über das *Säure-Basengleichgewicht* und den *Mineralstoffwechsel*, die so sehr das gegenwärtige medizinische Schrifttum erfüllen, haben, wie zu erwarten, auch vor dem allergischen Problem nicht haltgemacht. Änderungen im Sinne einer Alkalose oder Azidose können die allergische Bereitschaft verstärken oder abschwächen, sie könnten aber auch Folgezustände des anaphylaktischen Shockzustandes sein. VEIL⁴ zeigte, daß 12—24 Stunden vor dem Asthmaanfall der Urin stark alkalisch, nach dem Anfall stark sauer sei. WIECHMANN und PAAL⁵ beobachteten rasch einsetzende und wieder verschwindende

¹ BLOCH: 14. Kongr. dtsch. dermat. Ges. Dresden 1925.

² KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

³ GUTMANN, M. J.: Münch. med. Wschr. 1932, Nr 4, 149.

⁴ VEIL: Kongr. inn. Med. 1926.

⁵ WIECHMANN u. PAAL: Münch. med. Wschr. 1926, Nr 44, 1827; Klin. Wschr. 1925, Nr 17.

alkalotische Zustände, denen sie eine auslösende Wirkung auf den Asthmaanfall zuschreiben. So dachte WIECHMANN auch daran, daß während der Schwangerschaft die Asthmaanfälle vielfach wohl deswegen aufhören, weil in den letzten Schwangerschaftsmonaten die Stoffwechsellage nach der sauren Seite verschoben sei und daß im biologischen Frühjahr deswegen die Asthmaanfälle sich häuften, weil nach HERMANN STRAUB im biologischen Frühjahr die Reaktion des Blutes nach der alkalotischen Seite verschoben sei. Eine interessante Erklärung für die *jahreszeitlichen Schwankungen* (vgl. S. 60) mancher allergischen Zustände konnte R. L. MAYER¹, Breslau, durch seine Versuche über experimentelle Ekzeme liefern. Auch er konnte im *Frühjahr einen Häufigkeitsgipfel* feststellen. Im Winter gelang ihm die Sensibilisierung stets, aber im Sommer überhaupt nicht oder sehr schwach. Nun konnte MAYER beweisen, daß dieser Unterschied von der Fütterung abhängt. Gab er nämlich auch im Sommer normale *Winterkost* (saurer Trockenfutter mit Rüben), so waren die Tiere ebenso empfindlich, wie im Winter und umgekehrt weniger empfindlich, wenn sie im Winter Sommerkost, d. h. basisches Grünfutter erhielten. Diese Versuche geben beachtliche Ausblicke über die Beeinflussbarkeit allergischer Erkrankungen durch qualitative Änderungen der Diät, wobei der Säure-Basenhaushalt ausschlaggebend zu sein scheint. TIEFENSEE bestätigt die Erhöhung der *Alkalireserve im Asthmaanfall* und die Verschiebung des Blutes nach der alkalischen Seite, ja, er konnte durch saure Kost und Ammoniumchlorid Asthmakranke von ihren Anfällen befreien. Nach BECKMANN² treten seltener allergische Symptome auf, wenn der Säuregrad im Körper erhöht ist. Dagegen ist nach der Ansicht dieses Autors die Alkalose ein wichtiger ursächlicher Faktor für allergische Zustände. Deswegen legt er ebenfalls Wert auf Säuretherapie.

Wie, wenn aber die *Alkalose nicht die Ursache, sondern die Folge* des allergischen Zustandes wäre? Man muß sich folgende Forschungsergebnisse vor Augen halten: KYLIN³ fand bei Asthmatikern Vermehrung von Kalium und Verminderung von Calcium, was einer Verschiebung nach der alkalischen Seite entspricht. Unmittelbar vor dem Asthmaanfall bestand *Hyperchlorurie*, nach dem Anfall *Hypochlorurie*. Die Calciumausscheidung im Urin war durchschnittlich abnorm hoch. SCHITTENHELM⁴ und seine Schüler fanden im anaphylaktischen Shock des Kaninchens Vermehrung von Kalium im Blut. Jedenfalls kommen DIEHL und SCHENK⁵ zu dem Schluß, daß die *Alkalose* bei allergischen Erkrankungen eine *Folge* des allergischen Zustandes sei und glauben nicht, daß die jahreszeitlichen Schwankungen der Alkalireserve des Blutes die Häufung allergischer Zustände im Frühjahr erklären können. Auch fanden sie beim Studium der Cutanreaktionen allergischer Individuen nach 2—6tägiger Säuerung durch Ammoniumchloridgaben, daß die allergische Hautreaktion nicht in irgendwie beweisendem Maße von der Lage des Säure-Basengleichgewichtes abhängt. Therapeutische Säuerung bei zwei Asthmatikern war wirkungslos. Wie dem aber auch sei, die Möglichkeit, daß durch eine irgendwie entstandene Alkalose die allergische Bereitschaft erhöht werde, ist zuzugeben. Wird doch z. B. bei der

¹ MAYER, R. L.: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 12, 569.

² BECKMANN: J. Allergy 1, 496 (1930).

³ KYLIN: Klin. Wschr. 1927, Nr 37.

⁴ SCHITTENHELM: Klin. Wschr. 1927, Nr 42, 2000.

⁵ DIEHL u. SCHENK: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159 (1931).

Alkalose infolge parathyreopriver Tetanie die allgemeine Reflexerregbarkeit stark erhöht. Ein abschließendes Urteil über die Beziehung des Säure-Basengleichgewichtes zur allergischen Diathese ist also zur Zeit noch nicht zu fällen.

Mit angeblich sehr gutem Ergebnis gaben neuerdings auch PESCHKIN und FINEMAN¹ eine *ketogene Diät* bei Asthma. Sie bestand in einer sehr fettreichen, aber eiweiß- und kohlehydratarmen Kost, die sie zum Zweck einer „physiko-chemischen Umstellung“ an 15 besonders schweren Asthmakindern studierten. Nicht selten werden aber auch durch streng *kochsalzfreie* und mehr auf *Vegetabilien* eingestellte Diät gute Erfolge bei allergischen Zuständen erzielt, besonders wenn gleichzeitig *Calcium* verabreicht wird (vgl. FUNK, S. 157).

Nach SCHITTENHELM und EISLER² schwindet im anaphylaktischen Shock der Blutjodgehalt um etwa die Hälfte (von 9,48% auf 4,48%).

Ich bin mir nicht im Zweifel, daß ich mit diesem Überblick über konstitutionelle und dispositionelle Momente bei allergischen Erscheinungen das Gebiet keineswegs erschöpft habe. Es wird die Forschungsaufgabe der nächsten Zeit sein müssen, hier noch exaktere Grundlagen zu schaffen.

IV. Idiosynkrasien.

I.

Die neueren Ergebnisse der Forschung machen es wahrscheinlich, daß wohl über kurz oder lang ein Unterschied zwischen *Allergien* und *Idiosynkrasien* (in einem sogleich zu erörternden engeren Sinn) gar nicht aufrechtzuerhalten sein wird. Es wird sich vielleicht erweisen, daß alle sogenannten Idiosynkrasien wie Allergien durch Sensibilisierung, d. h. durch Ersteinverleibung des Antigens und Ausbildung eines Reaktionskörpers zustande kommen. Auch das stets postulierte „*Angeborenssein*“ der Idiosynkrasien ist für diese Vorstellung kein Hindernis, wenn wir an die S. 52 und 53 angeführten Beispiele des Überganges von Antigen, bzw. Reaktionskörper von der Mutter auf die Leibesfrucht denken. Wenn ich trotzdem hier ein Kapitel „Idiosynkrasien“ bringe, so liegt das daran, daß das Wort „Idiosynkrasie“ nach dem heutigen volkstümlichen Sprachgebrauch doch ein vieldeutiges ist, und bei näherer Betrachtung des Stoffes nicht alle mit diesem Begriff gemeinhin bezeichneten Erscheinungen in das Gebiet der Antigen-Antikörperreaktionen einbezogen werden können. Das Idiosynkrasietheema wurde von STICKER 1912 und DOERR 1924 in umfangreichen und ausgezeichneten Darstellungen bearbeitet.

STICKER macht den ersten Versuch eines klinischen Lehrbuchs der „*Idiopathien*“. Aber für unsere heutigen Vorstellungen ist dieser Rahmen zu eng. Das Wort *Idiosynkrasie* stammt von PTOLEMÄUS. GALEN spricht von *Idiopathien*, DIOSKORIDES und SEXTUS EMPIRICUS sprechen von *Idiosynkrasie* als von einer von der *ἀόλιτη κατασκευή* abweichenden Säftemischung. Es ist die Annahme einer *angeborenen Anlage besonderer Art*, zunächst noch ohne jede bestimmte Vorstellung. Ich habe vorn schon die Definition v. BEHRING³ mitgeteilt, der unter Idiosynkrasie *angeborene Überempfindlichkeit gegen normalerweise unschädliche Agenzien* von ganz bestimmter Art versteht. J. BAUER⁴ spricht von den Idiosynkrasien als von konstitutionell anomalen Reaktionen des Organismus auf die Einwirkung gewisser äußerer Agenzien. Beide legen also den Hauptnachdruck auf die *Konstitution*, was DOERR vermeidet. DOERR in seiner ersten Arbeit (in KOLLE-WASSERMANN) nennt Idiosynkrasie die besondere Körperbeschaffenheit einzelner Menschen, derzufolge die

¹ PESCHKIN u. FINEMAN: Amer. J. Dis. Childr. **39**, 1240—1254 (1930).

² SCHITTENHELM u. EISLER: Z. exper. Med. **86**, 360—367 (1933).

³ v. BEHRING: Siehe S. 2.

⁴ BAUER, J.: Siehe S. 44.

orale Aufnahme oder externe Applikation von bestimmten Stoffen, die sonst anstandslos ertragen werden, qualitativ abnorme und ungewöhnlich intensive Krankheitserscheinungen nach sich zieht. Die Mehrzahl der Idiosynkrasien richte sich gegen nicht antigene, chemisch bekannte Stoffe.

In seinem Vortrag in Innsbruck 1924 spricht DOERR von *Zuständen abnorm gesteigerter und qualitativ geänderter Reaktivität*. DOERR legt den Hauptnachdruck auf die *qualitative* Änderung. Nun ist zu bedenken, daß der herkömmliche volkstümliche Sprachgebrauch das Wort Idiosynkrasie auch im Sinne einer *gesteigerten* Empfindlichkeit gegen die primäre pharmakologische Wirkung verwendet. Wenn jemand auf die für den Normalen ganz unerschwellige Dosis von Morphium etwa mit einer starken Morphiumvergiftung im Sinne seiner narkotischen Wirkung reagiert, so sagt man gemeinhin doch auch, es bestehe hier eine Idiosynkrasie gegen Morphium. So wenn MAJOS¹ von Idiosynkrasie gegen Chloroform spricht, aber eigentlich nur die verschiedene Empfindlichkeit einzelner Kaninchenindividuen gegen Chloroform infolge ihrer konstitutionellen Verschiedenheit meint. Man könnte in diesem Fall vielleicht von *isotoxischer* oder *pharmakologischer* Idiosynkrasie sprechen. Die eigentliche Idiosynkrasie im engeren Sinn, die wir die *allergische* nennen wollen, ist etwas ganz anderes. Sie ist eben eine Allergie in der von uns definierten Bedeutung, es ist die *Bereitschaft auf ein sonst harmloses Mittel mit dem allergischen Symptomenkomplex zu reagieren*. Wir sehen bei vielen zu den Idiosynkrasien gerechneten Syndromen sehr häufig allergische mit allerlei anderen Symptomen gemischt, die für den betreffenden Stoff sehr charakteristisch sind. Wir werden im besonderen Abschnitt über die einzelnen Idiosynkrasien solche Beispiele kennenlernen. Es gibt stark toxische Wirkungen gewisser Pflanzenstoffe, gegen die aber nur einzelne Menschen — also idiosynkrasisch — empfindlich sind, die aber gar nichts mit allergischen Zuständen gemeinsam haben. So wenn z. B. einzelne Menschen auf den Genuß von Kichererbsen mit spastischen Beinlähmungen reagieren. Für die *isotoxische* Idiosynkrasie ist wohl die Ansprechbarkeit der einzelnen Organe, ihre Partialkonstitution maßgebend und sie bestimmt das Vorwiegen einzelner Symptome. PAL hebt z. B. hervor, daß auf Nicotin der eine mit Kopfschmerz, der andere mit Blässe, der dritte mit Sehstörungen bis zur Amblyopie usw. reagiert. Man vergleiche hier auch die vorn (S. 5) dargestellten Ideen ROESSELS über „*Pathergien*“.

Bei der *allergischen* Idiosynkrasie fallen aber alle spezifischen und für den Stoff charakteristischen Symptome weg zugunsten des allergischen Symptomenkomplexes. Man hat den Eindruck, die Stoffe erzeugen nicht primär Symptome, sondern sie wirken alle *auf eine bestimmte Apparatur, einen stets gleichen Mechanismus* des Körpers, durch welchen dann sekundär stets die gleichen charakteristischen Symptome ausgelöst werden. Ein Teil dieser Apparatur ist jedenfalls der Mechanismus der *Vasodilatation* und *Exsudation*. Man kann sich auch vorstellen, daß gerade das *neurovasculäre System* dessen Reizung Vasodilatation und Exsudation bedeutet, bei solchen Individuen eine besondere Reizbarkeit gegen ein bestimmtes Gift zeigt. Auch WHITE² trennt die isotoxische Allergie nicht von der allergischen ab. Er bringt viele Beispiele dafür, was alles als Idiosynkrasie mit Recht oder fälschlich bezeichnet wird. Er hat jedenfalls sehr

¹ MAJOS: Arch. internat. Pharmacodynamie 26, 65 (1921).

² WHITE: W. Lond. med. J. 25, Nr 2 (1920).

häufig nur die isotoxische Wirkung im Auge. So, wenn er darauf hinweist, daß manche Fälle von gesteigerter Empfindlichkeit gegen Arzneimittel darauf zurückzuführen sind, daß sie durch Änderungen des Darminhaltes leichter und schneller resorbiert werden. Daß aber andererseits Arzneimittel mit der verschiedenartigsten pharmakologischen Wirkung bei Idiosynkrasikern das gleiche Symptomenbild auslösen, zeigt uns besonders die ausführliche Zusammenstellung von LUTZ¹.

Für diese Fälle kann man das Wort *Idiosynkrasie* einfach durch *Allergie* ersetzen. Aber vorläufig geht es noch nicht an, die althergebrachte Bezeichnung ganz über Bord zu werfen. Auch sind allergische Reaktionen oft so innig mit anderen vermengt, daß eine sichere Abgrenzung vielfach gar nicht möglich ist.

Ich glaube, wir denken bei der Bezeichnung Idiosynkrasie in erster Linie an *angeborene* Anlagen, bei denen die Reizbarkeit gegen den betreffenden Stoff bei jedem Kontakt in Erscheinung tritt. Die Definition v. BEHRING's bezieht auch nur die *angeborenen* Zustände ein. Ebenso COCA's Definition der *Atopien* (s. S. 46), die er mit den Idiosynkrasien identifiziert. Die früher und auch von COCA angenommene Beschränkung der Idiosynkrasien *auf den Menschen* besteht sicher nicht zu Recht, es wurden identische Zustände bei Tieren schon beobachtet. Wenn die Idiosynkrasie streng spezifisch ist, spricht DOERR von *monovalenter* Idiosynkrasie, der eine *polyvalente* Idiosynkrasie gegen mehrere Stoffe gegenüberstehen würde.

Alle neueren Forschungsergebnisse über Anaphylaxie deuten darauf hin, daß es sehr fraglich ist, ob wirklich alle Idiosynkrasien angeboren, und nicht so manche derartige Zustände nach Art anaphylaktischer Vorgänge *erworben* sind. DOERR hat durch seinen Innsbrucker Vortrag eingehend zu begründen versucht, daß fast alle idiosynkrasischen Zustände, von wenigen Ausnahmen abgesehen, wohl der echten Anaphylaxie mit vorausgehender Sensibilisierung angehören.

Auch hier ist der Angelpunkt für jedes Verständnis der allergische Symptomenkomplex. DOERR sagt mit Recht, daß man die dabei zutage tretenden Erscheinungen nur verstehen kann, wenn man sie als sekundäre Folgen einer Reaktion auffaßt, an welcher sich außer dem auslösenden Stoff ein zweiter, zunächst unbekannter Faktor beteiligt. Die *verschiedensten Allergene wirken in gleicher Weise*, und die Symptome erinnern an die echte experimentelle Eiweißanaphylaxie, bei der die verschiedenen Eiweißantigene die gleiche anaphylaktische Wirkung hervorrufen. Ähnlich sind die Vorgänge zweifellos, es fragt sich nur, ob sie ganz identisch sind, ich verweise auf die Ansichten COCA's (S. 46) und die Untersuchungen OTTO's und ADELBERGERS (S. 48).

Die vorausgegangene Sensibilisierung ist also für sehr viele Idiosynkrasien der allerschwierigste Punkt, da sie meist dem ganzen Anschein nach angeboren sind. Sind sie wirklich angeboren, könnten nicht Antikörper erblich übertragen sein, die Sensibilisierung schon bei den Vorfahren stattgefunden haben? Es ist außerordentlich schwer, im Einzelfall zu sagen, *ob eine Idiosynkrasie wirklich seit der Geburt besteht*, d. h. ob wirklich schon die allererste Berührung mit dem Allergen allergische Symptome auslöste. Wir haben S. 52 über die interessanten Tierexperimente, welche die Übertragung der Allergie von der Mutter auf das Kind betreffen, berichtet. Die Angaben der Patienten, die ihr Leiden ohne weiteres

¹ LUTZ: Ther. Halbmh. 1921, 489.

als angeboren bezeichnen, sind bei genauerer Befragung oft sehr ungenau über Zeit und Art der ersten Beobachtung. Wenn man bei einem Säugling nach einer Mahlzeit Eiereiweißidiosynkrasie beobachtete, so besteht die Möglichkeit, daß er vielleicht schon durch Inhalation sensibilisiert wurde. Auf die Möglichkeit der Sensibilisierung des Menschen auf enteralem und pulmonalem Wege weisen besonders DOERR¹, ANCONA², STORM VAN LEEUWEN³ u. a. hin. Nach den bisherigen Ergebnissen gehört es zu den Kriterien der echten experimentellen Anaphylaxie, daß sie nicht vererbbar ist, d. h. der Zustand besonderer Empfindlichkeit gegen das angewandte Antigen wird nicht auf die Nachkommenschaft übertragen. Das ist für eine Reihe von Autoren der Hauptgrund, daß sie streng Anaphylaxie und primäre Allergie (Atopie) getrennt wissen möchten. Ich erinnere an den Ausspruch COCAS: Nichts helfe darüber hinweg, daß die Eiweißüberempfindlichkeit auf einer Reaktion zwischen Antigenen und Antikörper beruhe, während bei den Idiosynkrasien ein derartiges Geschehen völlig ausgeschlossen sei. Natürlich ist der Nachsatz voreilig, denn die Analyse der einzelnen Fälle läßt uns eine solche Reaktion gar nicht immer so sicher ausschließen.

Mit vielen Idiosynkrasie auslösenden Allergenen, z. B. Arzneimitteln wie Aspirin, Arsen, Chinin gelingt es nicht so ohne weiteres durch Sensibilisierung von Versuchstieren einen Reaktionskörper zu erzielen, wenigstens nicht in der typischen Versuchsanordnung. Tausende von Menschen nehmen jahraus jahrein solche Arzneimittel zu sich, ohne idiosynkrasisch zu werden, was wieder bei anderen sofort eintritt. Daß die Sensibilisierung mit vielen Stoffen bisher experimentell nicht gelang, ist nun allerdings kein absoluter Gegenbeweis gegen die Möglichkeit überhaupt und DOERR führt Beispiele an, die beweisen, daß anfangs refraktäre Stoffe bei entsprechend gewählter Versuchsanordnung schließlich sich doch als brauchbare anaphylaktische Antigene erwiesen. Wir haben das schon zum Teil im Kapitel Anaphylaxie besprochen. DOERR und BERGER⁴ zeigten, daß die einzelnen Anaphylaktogene eine sehr verschiedene „Aktivität“ haben, z. B. Albumin viel schwächer als Englobulin wirkt. Bei anderen Anaphylaktogenen genügt einmalige Injektion nicht, man muß dreimal in bestimmten Etappen injizieren, um zum Ziel zu kommen, zum Beispiel bei den Erythrocyten. Gerade bei Arzneimittelidiosynkrasie fällt es öfters auf, daß die Allergie sich erst nach sehr langem Gebrauch einstellt. So z. B. in dem Fall BAYERS⁵, wo eine 38jährige Frau seit 22 Jahren etwa dreimal wöchentlich 0,3—0,5 g Pyramidon ohne Störung einnahm. Dann stellten sich auf einmal mit jeder Zufuhr stärker werdende Beschwerden: Rhinitis, Lufthunger, Erstickungsgefühl ein. DOERR weist auch mit Recht darauf hin, daß man bisher eben nur immer mit dem maximalen Meerschweinchenshock als anaphylaktischer Wirkung rechnete, während die weniger starken, aber oft außerordentlichen spezifischen Wirkungen, z. B. auf die Haut, den Uterus usw. nicht berücksichtigt wurden. So kann man mit Hilfe der DALESchen Versuchsanordnung (s. vorn) noch stattgefunden Sensibilisierungen nachweisen, die bisher nicht gelungen waren. Allerdings beschränken sich diese Nachweise bis jetzt meiner Kenntnis nach auf

¹ DOERR: Siehe S. 8.

² ANCONA: Policlinico 1922, 1925.

³ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.

⁴ DOERR u. BERGER: Zit. nach DOERR: Idiosynkrasien.

⁵ BAYER: Z. exper. Med. 12, H. 1 (1921).

Proteinkörper und erstrecken sich nicht auf chemisch definierte Stoffe. Vermissen wir bei einem großen Teil der Stoffe, gegen die Idiosynkrasie besteht, antigene Wirkung, so gelang es allerdings mit Jod und anderen Chemikalien arteigene Eiweißkörper so umzuwandeln, daß sie sensibilisierend wirkten, vgl. I. Kapitel, S. 10 f. Es gelang sogar bei derartig sensibilisierten Tieren mit den betreffenden Chemikalien allein spezifische Überempfindlichkeitserscheinungen auszulösen. Mit diesen Versuchen ist ein Weg gezeigt, wie Sensibilisierungen gegen sogenannte nicht antigene Stoffe zustande kommen könnten. Jedenfalls muß es auffallen, daß in der Anamnese vieler mit einer bestimmten Idiosynkrasie behafteten Menschen der jahrelange Gebrauch des spezifisch allergischen Stoffes vorausgeht und sich erst dann die Überempfindlichkeit einstellt. Man hat da ohne weiteres den Eindruck einer Sensibilisierung, die allerdings oft Jahre braucht, bis sie einen zu allergischen Erscheinungen hinreichenden Grad erreicht hat. Es ist noch zu bedenken, daß nach neueren Untersuchungen (vgl. S. 10) wahrscheinlich auch die echte experimentelle Anaphylaxie nicht an das vollständige Eiweißmolekül, sondern nur an einzelne Gruppen dieses Moleküls gebunden ist. Also die Möglichkeit, daß wir auch die Arzneimittelidiosynkrasie durch Sensibilisierung und Reaktionskörper nach Art der echten Anaphylaxie erklären können, besteht. Aber man muß bei *zusammengesetztem* Stoff vorsichtig sein und die Überempfindlichkeit nicht ohne weiteres auf das Eiweiß beziehen. So hat FREUND¹ beobachtet, daß die Kuhmilchidiosynkrasie sich auf alle Bestandteile der Milch erstreckt, also keine echte Eiweißanaphylaxie sein kann, wenn nicht die Allergene an allen Stoffen haften.

FREUND und GOTTLIEB² stellen sich vor, daß bei manchen (in dieser Richtung minderwertig konstituierten) Individuen gewisse Arzneimittel einen *erhöhten Organzerfall* mit Freiwerden *histaminartig wirkender Zerfallsprodukte* bedingen. Man vergleiche auch meine S. 29 dargestellte eigene Erklärung.

Kann man sich schließlich das Spezifische eines idiosynkrasisch-allergischen Zustandes nicht vielleicht allein durch die *besondere spezifische Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems* erklären? Es gibt doch in der sensorischen Sphäre eine Reihe von Zuständen ganz bestimmter und ausgewählter Reizbarkeit, teils angeboren, teils erworben, die mit Anaphylaxie, Sensibilisierung und Reaktionskörper nicht das geringste zu tun hat. Man sagt, der Löwe könne keinen Hahenschrei ertragen. Das mag eine Fabel sein, aber es gibt Menschen, die gegen ganz bestimmte Geräusche, gegen ganz bestimmte optische Eindrücke, gegen ganz bestimmte Berührungsempfindungen eine Reizbarkeit zeigen, die Krankheitszustände hervorrufen kann. Psychische, vielleicht unterbewußte Erlebnisse, mögen dabei öfters eine Rolle spielen, aber vielleicht nicht immer. Man kann von Übererregbarkeit eines Sinnesorganes durch einen bestimmten Reiz sprechen. Bei Allergien würde eine Reizwirkung auf das vegetative Nervensystem, auf den allergischen Apparat, d. h. besonders das neurovasomotorische System und das Endothel der Gefäße vorliegen. Die Antwort auf solche Reize wären allergische Symptome. Eine solche besondere Empfindlichkeit des neurovasculären Apparates gegen das betreffende Arzneimittel wird von verschiedenen Autoren angenommen. So spricht STIEFLER³ von einer neurochemischen Nebenwirkung

¹ FREUND: Mschr. Kinderheilk. 7 (1909).

² FREUND u. GOTTLIEB: Münch. med. Wschr. 1921, Nr 13.

³ STIEFLER: Med. Klin. 1919, Nr 37.

der Arzneimittel. LUCE und FEIGL¹ nehmen eine arzneitoxische Schädigung des neurovasculären Apparates an und halten einen Vergleich mit anaphylaktischen Vorgängen für gewagt. Die Möglichkeit einer „spezifischen Reizbarkeit des neurovasculären (bzw. allergischen) Apparates“ deckt sich ungefähr mit den Vorstellungen, die sich MORO² und KLINKERT³ von der Tuberkulin- und sonstiger Allergie machen, vergleiche S. 61. Schließlich könnten ja auch unterbewußte psychische Vorstellungen solche vegetative Vorstellungen bewirken. Daß gefühlbetonte Vorstellungen und Erinnerungen intensiv auf das vegetative Nervensystem wirken können, ist ein Gemeinplatz. Man denke an die Schamröte, die Schreckblässe. Man kennt die nervösen Hauterscheinungen Hysterischer (Erytheme blanc, erytheme bleu usw.). STICKER erzählt ein interessantes Beispiel des Zustandekommens allergischer Symptome (s. S. 46): Der Sohn des Entomologen BISCHOFF hatte ein Nest von Prozessionsspinnerraupen an einem Kiefernast nach Haus gebracht. Eine Stunde später bekam er eine schmerzhafte Hautentzündung, von der er langsam genas. Im Jahr darauf litt er um die gleiche Zeit jedesmal, wenn von Prozessionsraupen nur gesprochen wurde, an heftigem Juckreiz mit nesselartigem Ausschlag. Es mögen noch zwei Beispiele E. v. DÜRINGS⁴ folgen, deren Beweiskraft der Einschätzung des Lesers überlassen sei: „Ein Patient bekam auf den Genuß von Eiern jedesmal ausgesprochene „Quaddelsucht“ (Urticaria). Nachdem längere Zeit jedes Ei aus den Speisen fortgelassen war, wurde heimlich steigend Ei zugesetzt und der Patient bekam keine Quaddeln. Als ich ihm nach 8 Tagen sagte: Sie haben jetzt schon längere Zeit Eier gegessen und gut vertragen, stellten sich nach einigen Stunden die Quaddeln ein. In einem anderen Fall war ich (im Orient) mit einer Dame zusammen, die mir erklärte, das schwierigste der Eingewöhnung für sie sei, daß sie eine Idiosynkrasie gegen Olivenöl habe. Da im Orient wesentlich mit diesem Fett gekocht wird, konnte sie außer dem Hause nur da etwas genießen, wo auf ihre Eigenheit Rücksicht genommen wurde. Genas sie Speisen mit Öl, so stellte sich unweigerlich Erbrechen ein. Bei der Gelegenheit eines Zusammenseins aß sie mit großem Appetit von einem ganz ausgezeichneten Gericht, das, wie ich wußte, mit Öl bereitet war. Bei einer Begegnung am nächsten Morgen fragte ich sie, wie ihr das Essen bekommen sei? „Glänzend.“ Als ich ihr nun sagte: „Aber jener Gang war mit Öl bereitet“, trat blitzartig Erbrechen ein!

GLASER⁵ konnte bei Hypnososen und funktionellen Neurosen Serumkalkschwankungen feststellen, auch Störungen des organischen Stoffwechsels auf diesem Wege sind bekannt. Ich gebe solche Gedanken mit allem Vorbehalt wieder.

Das dritte Kriterium echter Anaphylaxie ist die *passive Übertragbarkeit* (vgl. S. 17). Sie gelingt bei idiosynkrasischen Zuständen nun nicht so ohne weiteres. Spätere Erfahrungen DOERRS sprachen für *fixe Antikörper*, die niemals ins Blut abgestoßen werden. Unter solchen Umständen wäre natürlich auch keine Über-

¹ LUCE u. FEIGL: Ther. Mh. 1912, 236.

² MORO: Klin. Wschr. 1923, Nr 49, 2230.

³ KLINKERT: Klin. Wschr. 1922, Nr 14.

⁴ DÜRING, E. v.: Grundlage und Grundsätze der Heilpädagogik, Erlenbach-Zürich. München u. Leipzig: Rotapfelverlag 1925.

⁵ GLASER: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 10, 373.

tragbarkeit mit dem Blut auf ein anderes Tier möglich. BRUCK¹, KLAUSNER², und MANOILOFF glaubten nachgewiesen zu haben, daß Arzneimittelidiosynkrasie passiv mit dem Serum auf Meerschweinchen übertragbar sei. VOLK und auch ZIELER³ bestritten dies, sie glaubten an allgemeine unspezifische Schädigung der Versuchstiere. Neuerdings aber haben PRAUSNITZ und KÜSTNER⁴ (vgl. auch S. 139) einen neuen Weg gezeigt, auf dem man eine *Prüfung passiver Übertragbarkeit* vornehmen kann. Von einem Fall von Fischidiosynkrasie spritzten sie das Serum einem *normalen* Menschen *intracutan* ein. In die gleiche Hautstelle wurde 24 Stunden später das Fischallergen ebenfalls *intracutan* injiziert. Es trat schon nach 15 Minuten eine starke Reaktion auf. Mit Hilfe dieser inzwischen zu einer hohen Bedeutung gelangten Reaktion wurden bei einer ganzen Reihe von „Idiosynkrasien“ passive Übertragungen erzielt.

Die ganze Frage der Idiosynkrasie spitzt sich bis zu einem gewissen Grade darauf zu, *ob eine strenge Kluft den konstitutionell prädisponierten Idiosynkrasiker von dem Normalen trennt oder ob schließlich jeder Mensch, wenn nur die geeigneten Bedingungen gegeben sind, sensibilisiert werden kann.* DOERR weiß auf das Asthma hin, das durch gewisse Getreidepilze (ANCONA, vgl. S. 207) entsteht und von dem eigentlich bei geeigneter Infektions- bzw. Sensibilisierungsmöglichkeit alle Menschen betroffen werden. So ist es natürlich nicht ausgeschlossen, daß an dem Zustandekommen vieler Idiosynkrasien, die wir für rein konstitutionell halten, vielleicht nur uns unbekannt, besonders günstige paratypische Bedingungen Schuld waren. Je mehr man wie DOERR die Idiosynkrasie ganz oder fast ganz mit der echten Anaphylaxie in Deckung bringen will, desto mehr wird man bestrebt sein, das konstitutionelle Moment auf die individuellen Schwankungen der Empfänglichkeit für echte Anaphylaxie einzuschränken.

STÜMPKE⁵ zog weitgehend Meerschweinchen zu Sensibilisierungsversuchen mit allen möglichen Stoffen, z. B. auch Blumen- und Gräserextrakten heran. Die Sensibilisierung gelang fast stets, das Zustandekommen und der Ablauf der Reaktionen sind denen beim Menschen ähnlich.

Vgl. auch die Studien über Primelidiosynkrasie S. 49.

Ein Zweifel, daß zu vielen Arten von Idiosynkrasien, genau wie zu den zweifelsfreien Sensibilisierungallergien, *eine besondere konstitutionelle Bereitschaft* gehört, erscheint mir nicht berechtigt und darüber ist noch allerlei zu sagen. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß die *allgemeine angeborene, nicht spezifische stärkere Reaktionsfähigkeit des Capillarnervensystems*, von der ich im zweiten Kapitel sprach, auch die Disposition zu Idiosynkrasie wesentlich erhöhen wird. Diese unspezifische Disposition ist offenbar von mannigfachen, auch paratypisch bedingten Momenten abhängig. Wir machen bei Idiosynkrasien auch immer wieder die Beobachtung, daß sie sich im *Laufe des Lebens ändern*, daß sie ihre *Lokalisation wechseln* können, daß sie in einem *bestimmten Lebensalter aufhören*, daß *andere Idiosynkrasien dazu kommen* können usw.

Schließlich die Art der *erblichen Übertragung* (vgl. S. 54 f). Wir sehen sehr häufig, daß die *idiosynkrasische Anlage* vererbt wird, aber die Vererbung ist meist

¹ BRUCK: Berl. klin. Wschr. 1910, 517, 1928.

² KLAUSNER: Dermat. Wschr. 1916, 803; Arch. f. Dermat. 117; Münch. med. Wschr. 1910 u. 1911.

³ VOLK u. ZIELER: Münch. med. Wschr. 1912, 401.

⁴ PRAUSNITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. 86 (1921).

⁵ STÜMPKE: Klin. Wschr. 1932, Nr 2, 58.

keine stoffspezifische, d. h. der Nachkomme kann gegen einen ganz anderen Stoff idiosynkrasisch sein als der Vorfahre. FREEMAN¹ gibt eine Reihe von Beispielen der Erbllichkeit von Idiosynkrasien, hebt aber auch hervor, daß dabei häufig *keine Spezifität* besteht, es können z. B. in der gleichen Familie Heufieber und andere Idiosynkrasien, nebeneinander vorkommen. Nach TURNBULL² kann sich die hereditäre Überempfindlichkeit in verschiedener Weise bei den einzelnen Familienmitgliedern äußern, z. B. bei dem einen als vasomotorische Rhinitis, bei dem andern als Asthma, beim dritten als Heufieber, als Hautaffektion usw. Auch brauche sich die Überempfindlichkeit des einzelnen Individuums nicht immer gegen den gleichen Stoff zu richten. STICKER³ erzählt von einem Vater, der auf Miesmuscheln mit Urticaria und Erstickungsanfällen reagierte, dessen Sohn idiosynkrasisch gegen Birnengenuß, ja sogar gegen Sauerkraut war. *Diese vererbare Bereitschaft zu allen möglichen Idiosynkrasien deckt sich völlig mit dem im vorigen Kapitel aufgestellten Begriff der „allergischen Diathese“*. Ob diese dann im einzelnen Fall vielleicht nur den günstigen Boden für eine spezifische Sensibilisierung schafft, mag dahingestellt bleiben.

II.

Aus der unendlichen Fülle von *Beobachtungsmaterial* über Idiosynkrasien kann ich nur Typen und *markantere Beispiele* herausgreifen, denn es gibt kaum einen Stoff, gegen den nicht der eine oder andere Mensch empfindlich ist. Immerhin gibt es Substanzen, gegen die zweifellos mehr Menschen idiosynkrasisch sind als gegen andere. Man hat den Eindruck, *daß es eine kontinuierliche Reihe gibt von Stoffen, die nur gegen einzelne Individuen Giftwirkungen entfalten bis zu solchen, die auf alle oder fast alle Menschen wirken*. Es ist oft bei den einzelnen Substanzen schwer zu sagen, wo die eigentlich allergische Wirkung aufhört und die pharmakologische (isotoxische) Giftwirkung anfängt. Es gibt zweifellos bei einzelnen Menschen und Tieren eine hochgradig gesteigerte Empfindlichkeit gegen bestimmte schon primär giftige Stoffe, die *in größerer Menge* auf alle Menschen wirken. Besonders, da wir im einzelnen Fall eine scharfe Trennung vorläufig vielfach gar nicht vorzunehmen vermögen, drängt sich auch für diese Zustände der Name *Idiosynkrasie* auf, nur sollte man sie, wie gesagt, *primär-toxische* oder *isotoxische* nennen. Ich möchte an die erste Stelle der folgenden Zusammenstellungen von Beispielen der Idiosynkrasie solche stellen, bei denen ein *primär nachweisbares Gift* eine Rolle spielt. Für das Studium von Kasuistik über Idiosynkrasien liefert das Buch von STICKER die reichste Fundgrube und ich habe aus ihm viel Anregung geschöpft.

Nehmen wir als erstes Beispiel die *Bohnenkrankheit*, die besonders im Süden bekannt ist (favisme). Auffallend ist schon, daß *ziemlich viele* Leute zur Zeit der Bohnenblüte (*Vicia faba*) befallen werden, besonders solche, die in der Nähe der Bohnenfelder arbeiten.

Symptome. Zuerst Schwäche, Schlaflosigkeit. Dann Schüttelfrost und Fieber. Heftiges Asthma und Tracheabronchitis, manchmal mit Glottisödem, nicht selten Urticaria und QUINCKESCHES Ödem. Im Urin Vermehrung des Gallenfarbstoffes und Diazoreaktion. Dauer 4—5 Tage. Manchmal Ikterus,

¹ FREEMAN: Lancet 199, Nr 5 (1920).

² TURNBULL: Boston med. J. 182 (1920).

³ STICKER: Siehe S. 4.

Milztumor. Aber nicht nur beim Menschen ist die Disposition zu der Erkrankung eine sehr verbreitete, auch der Luft von Bohnenfeldern ausgesetzte Meerschweinchen erkranken mit Schüttelfrost, Fieber, Milztumor, Hämoglobinurie. Die Erscheinungen, besonders beim Menschen, erinnern zweifellos an allergische, aber der Gedanke eines primären Giftes, für das viele Menschen empfänglich sind, ist naheliegend. KONZIS¹ fand auch in den Bohnen Spuren von Cyanwasserstoffsäure und ein Ferment, Cyamase, das angeblich Hämoglobinurie veranlaßt, auch Pilze sollen eine Rolle spielen.

Ob STICKER recht hat, die Lupinenkrankheit der Haustiere, der, wie er selbst sagt, Tausende von Schafen zum Opfer fallen, zu den Idiosynkrasien zu rechnen, ist mir mehr wie zweifelhaft, besonders da auch kein eigentlich allergischer Symptomenkomplex vorhanden ist und ein primäres Gift, das Iktrogen, von KÜHN isoliert wurde. Der *Lathyrismus*, eine nach dem Genuß des Samens der Kichererbse eintretende (*Lathyrus sicca*) Erkrankung, befällt nur einzelne Menschen und wird von STICKER zu den Idiotypien gerechnet. Die Symptome, Myelitis, Beinlähmung lassen aber ein primär vorgebildetes und ganz ausgesprochenes Nervengift vermuten, für das offenbar nur die Empfänglichkeit verschieden ist. Niemand wird die Empfänglichkeit für Scharlach, gegen den fast zwei Drittel der Menschen eine natürliche Immunität besitzen zu den Idiosynkrasien rechnen wollen. Auch das ätherische Öl des *Flohkrautes*, *Mentha pulegium*, bezeichnet STICKER als einen Stoff, gegen den gewisse Menschen eine außerordentliche Empfindlichkeit haben, der in größeren Gaben als ein schweres Blut- und Zellgift wirkt. Die *Jequiritybohne* enthält ein sehr starkes Gift, das Abrin, das heftige Entzündungen an Bindehaut und Schleimhäuten, Drüenschwellungen, Auflösung der Erythrocyten usw., Fieber auslöst. Ähnlich das Gift des *Ricinussamens*, das *Ricin*, auch das *Phallin* der Giftpilze. Pharmakologisch ähnlich soll ja auch das *Pollentoxin* sein. Bei allen diesen Vergiftungen handelt es sich um primäre Giftwirkungen, die sich bei stärkeren Dosen auf alle Menschen geltend machen, für die aber große Unterschiede der wirksamen Minimaldosis bestehen. Alle Dispositionen zu diesen Vergiftungen müßte man zu den *isotoxischen* Idiosynkrasien rechnen, wenn man nicht vorzieht, sie überhaupt nicht mit dem Namen Idiosynkrasie zu bezeichnen.

Auch die *Buchweizen-* und *Leinsamenerkrankungen* sind solche Mischformen *isotoxischer* und *allergischer* Idiosynkrasie. Die Buchweizenerkrankung ist in erster Linie eine Tierkrankheit, bei der das Licht sensibilisierend wirkt. Menschen werden nur ausnahmsweise befallen. Ein von SMITH² beschriebener Fall zeigte Hautjucken, Erythem, Hautödem, Asthma. Ein fluoreszierender Stoff, das *Fluorophyl*, kommt nach KOCFOED³ als Gift in Betracht. Eher als allergische Idiosynkrasien zu bezeichnen sind die sogenannten *Leinsamen-* und *Leinöl-*erkrankungen. Nur einzelne Menschen zeigen sich empfindlich gegen Leinsamen und diese sind oft mit anderen Idiosynkrasikern verwandt. Es kommt zu Asthmaanfällen und Ekzemen, Urticaria und dergleichen. Ähnlich das *Leinöl*. Man hat den Eindruck, daß es sich hierbei zwar um richtige allergische Idiosynkrasie handelt, bei der aber die allergische Konstitution, besonders die abnorme Erregbarkeit des Capillarnervensystems die Hauptrolle spielt.

¹ KONZIS: Zit. nach STICKER, s. S. 4.

² SMITH: Arch. int. Med. 1909 u. Zbl. inn. Med. 31 (1910).

³ KOCFOED: Zit. nach STICKER, s. S. 4.

Über viele *Giftwirkungen von Pflanzen* herrscht noch große Unklarheit. Wir sehen immer wieder die gleiche Erscheinung: Pflanzen — Bäume, Sträucher und Kräuter — besonders tropische enthalten ein Gift, das in größerer Menge alle Menschen schädigt, gegen das aber einzelne Menschen eine hochgradige isotoxische Idiosynkrasie zeigen. So enthält der *nordamerikanische Giftsumach* einen Saft, mit dem viele Menschen ohne jede Störung in Berührung kommen können, Empfindliche dagegen mit schwerstem Pemphigus, Fieber und Schmerzen reagieren. Ein von PFAFF¹ isoliertes *Toxikodendrol* soll das wirksame Prinzip sein. Die Wirkung der Frucht des *indischen Mangobaumes* erinnert schon sehr an die Erdbeeridiosynkrasie. Den meisten Menschen bekommt die köstliche Frucht vorzüglich, andere bekommen einen Nesselsuchtartigen Ausschlag, Harnbrennen, Albuminurie, Blasen- und Nierenreizung, Hämaturie. Es dürfte das keine rein allergische Wirkung sein, aber das primäre Gift ist unbekannt. Man sollte bei Erforschung aller dieser Wirkungen vor allem stets auf die *Symptome des allergischen Komplexes*, nicht zuletzt auf *Eosinophilie, Hautreaktionen* und auch etwaige *Desensibilisierbarkeit* achten.

Besondere Empfindlichkeit zeigen viele Menschen gegen bestimmte *Harze* und *Öle*. Besonders *Öle* und *Harze der Koniferen* spielen eine Rolle. STICKER schildert die schwere Erkrankung einer 60jährigen Gärtnersfrau, die durch Einatmen und Beschäftigung mit harzreichen Zweigen der Douglasfichte schwer mit Übelkeit, Bewußtlosigkeit, Albuminurie, aber nicht mit charakteristischen allergischen Symptomen erkrankte.

Typisches Beispiel einer Pflanzenidiosynkrasie ist die *Primelkrankheit*, von der empfindliche Menschen schon auf flüchtige Berührung der Pflanze befallen werden. *Symptome*: Brennen, Juckreiz an Fingern und Händen. Ausschäge, Papeln, Quaddeln, Knötchen, Bläschen und Blasen, Schleimhautreizungen, Schluckschmerzen, Heiserkeit, Atemnot, selbst Fieber und chronische Ekzeme. Interessant ist, daß, abgesehen von primärer Empfindlichkeit, die Idiosynkrasie manchmal auch erst nach längerer Berührung mit der Pflanze zustande kommt, also eine Sensibilisierung stattfindet.

Über die Primelkrankheit wurden sehr wichtige Versuche von BLOCH und STEINER-WOURLICH durchgeführt, über die S. 49 berichtet ist. Gelang es doch mit Hilfe des künstlich isolierten Primelgiftes 100%, also *praktisch alle Versuchspersonen zu sensibilisieren*, mit anderen Worten — man hat es in der Hand, bei allen Menschen eine Primelidiosynkrasie künstlich zu erzeugen.

Idiosynkrasien gegen Nahrungs- und Genußmittel, die vom Magen-Darmkanal aus wirken. Hierher gehören die allerpopulärsten Idiosynkrasien wie die gegen *Erdbeeren* oder *Eier*. Zunächst die pflanzlichen Nahrungsmittel. Besonders häufig sind es *Erdbeeren, Himbeeren, Birnen, Pilze*, die von manchen Menschen nicht ertragen werden. Verdauungsstörungen brauchen dabei keineswegs aufzutreten, das Wesentlichste der Erkrankung ist auch hier fast stets *Juckreiz* und *Nesselsucht*. Dazu *Kopf- und Gliederschmerzen*. Von besonderem Interesse ist die Eigentümlichkeit, daß die Betroffenen *nicht in jedem Jahr* gleich empfindlich sind. Es kann das natürlich am Idiosynkrasiker selbst liegen, eine vorübergehende Beeinflussung seiner Bereitschaft, es ist aber auch naheliegend, an eine verschiedene Quantität oder Qualität der in den einzelnen Wachstumsjahren

¹ PFAFF: Zit. nach STICKER, s. S. 4.

von den Pflanzen bereiteten Allergene bzw. Giftstoffe zu denken. Sehr häufig trifft man bei solchen Menschen eine Empfindlichkeit gegen *verschiedene* Pflanzen. Das kann natürlich auch so zusammenhängen, daß von den einzelnen Pflanzensorten ein identischer Stoff bereitet wird, der bei dem Empfindlichen als Allergen wirkt, eine allgemeine allergische Bereitschaft kann der zweite Grund sein. Wenn erst keine Idiosynkrasie bestand und sich erst nach häufigem Genuß des Nahrungsmittels einstellte, so ist Sensibilisierung wahrscheinlich. Die Möglichkeit, daß das Allergen in den allgemeinen Kreislauf kommt, besteht um so mehr, als wir ja noch gar nicht wissen, was alles für chemische Verbindungen als Allergene wirken können (vgl. S. 10 und 104). Man kann mit *Extrakten von Bohnen, Weizen, Reis* usw. bei Tieren echte Anaphylaxie erzielen, das zeigten z. B. Versuche von KARASAWA¹.

Bei *Bäckern, Müllern* und entsprechenden Berufen entwickelt sich gar nicht so selten Idiosynkrasie gegen *Mehl*. Wahrscheinlich durch allmähliche Sensibilisierung bei vorhandener allergischer Diathese.

BAAGÖE² fand bei 66 Bäckern das Leiden 8mal, also in 12%. Es kann schwer verlaufen und zur Berufsaufgabe zwingen oder auch leicht, jedenfalls ist es unhygienisch und unappetitlich für die Brotkonsumenten. Meist besteht *vasomotorische Rhinitis*, öfters auch *Asthma*. Bei BAAGÖE hatten die Patienten mit Mehlidiosynkrasie oft eine positive Hautreaktion auf Korn, auch gelang es in 4 von 6 Fällen die Idiosynkrasie auf die Haut gesunder Menschen zu übertragen. Hier muß auch eines häufigen Gewerbeschadens der Bäcker, nämlich des *Bäckerekzems* gedacht werden, wenn dieses auch nicht ausschließlich auf Mehlallergie zurückzuführen ist. Nach den sehr eingehenden und sorgfältigen Untersuchungen von TELEKY und ZITZKE³ setzte in ganz Deutschland in der Mitte des vorigen Jahrzehnts eine starke Zunahme der Bäckerekzeme ein, die zeitlich und örtlich mit der beginnenden Verwendung von *gebleichtem* und *verbessertem Mehl* zusammenfällt. Das Bäckerekzem erweist sich fast stets als eine *allergische Dermatose*, meist hervorgerufen durch die *Mehlverbesserungsmittel*, vor allem das *Multaglut* und *Porit*, deren Hauptbestandteil *Ammoniumpersulfat* bildet. Entweder wirkt dieses schon an sich sensibilisierend oder durch Einwirkung auf die Mehlproteine. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Allergie gegen reines Mehl und gegen Verbesserungsmittel, die frei von Ammoniumpersulfat sind, auch gegen *Hefe* und *Backpulver* in der Regel erst eine sekundäre Folge sei. Allerdings könne auch eine Sensibilisierung durch reine Mehle vorkommen, die Autoren stellten aber nur 2 Fälle bei Müllern fest. *Spezifische* und *unspezifische Desensibilisierung* ist zu versuchen, oft ist Berufswechsel notwendig. Bei der *Berufswahl* sollen solche Personen vom Bäckerberuf abgehalten werden, die eine allgemeine Ekzembereitschaft (= Allergie gegen Menschenschuppenextrakt) oder eine durch Hautprüfung festgestellte Mehlüberempfindlichkeit zeigen. Es wäre zu verlangen, daß *Ammoniumpersulfat* als Verbesserungsmittel vermieden wird. N. VAN VOUNO und STRUYCKEN⁴ bestreiten auf Grund zahlreicher Fälle die Bedeutung der Mehlverbesserungsmittel, bei ihrem Material handelte es sich um Allergie gegen das Mehl, bzw. gegen einzelne Mehlsorten selbst.

BLACK⁵ beschreibt einen sehr instruktiven Fall, bei dem sich sukzessive immer wieder eine neue Allergie gegen verschiedene Mehlsorten entwickelte. Die in einem Schönheitssalon arbeitende Patientin bekam Asthma und erwies sich nach der Hautreaktion usw. als allergisch gegen *Schwertlilienmehl*. Nach Weglassen Heilung. Sie versuchte nun der Reihe nach *Buchweizen-* und *Roggenmehl*, wurde aber auch gegen diese nach freien Intervallen mit der Zeit wieder allergisch.

Unsere eigenen klinischen Erfahrungen über das *Bäckerasthma* (vgl. die demnächst erscheinende Arbeit von Dr. ANTON⁶) ergeben zunächst, daß die *Cutanproben* mit Mehlextrakten

¹ KARASAWA: Z. Immun.forsch. 5 (1910).

² BAAGÖE: Acta med. scand. (Stockh.) 80, H. 4/6 (1933).

³ TELEKY u. ZITZKE: Arch. Gewerbepath. 3, H. 1 (1932).

⁴ N. VAN VOUNO u. J. STRUYCKEN: Dermat. Z. 67, 43 (1933).

⁵ BLACK: J. Allergy 4, 24—25 (1932).

⁶ ANTON: Med. Klin. 1934 II.

in der Regel außerordentlich *eindeutig* und *kräftig*, fast so wie bei der Pollenallergie ausfallen. In zwei von vier Fällen konnte beim Bruder, der ebenfalls Bäcker ist, fast die gleich starke Hautallergie nachgewiesen werden, ohne daß dieser an Asthma leidet. Also offenbar eine *latente Sensibilisierung* ohne Manifestwerden der Allergie. In einem Fall war nach jahrelangem beschwerdefreiem Arbeiten in der Backstube eine Pneumonie aufgetreten, nach der Genesung einwandfreies Mehlasthma. Man erkennt die Rolle von *Dispositionsfaktoren*.

BARON¹ teilt den Fall einer durch Sensibilisierung erworbenen Allergie gegen *Bananen* mit. In der Diskussion unterscheidet BESSAN anaphylaktische und PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reagine.

KARRENBERG² beschreibt Fälle von Allergie gegen *Apfelsinen*.

HERMS³ schildert den Fall eines Baumwollmaklers, Sohn einer asthmatischen und obstallergischen Mutter, der an sehr ausgesprochener und sehr typischer *Allergie gegen peruanische Baumwolle* litt. Dagegen ergaben sechs Extrakte von Baumwollsorten aus anderen Ländern nur kleine Quaddeln.

URBACH und WIETHE⁴ publizieren Fälle von Überempfindlichkeit gegen *Salbei, Citronen und Menthol*. So reagierten z. B. 3 Kranke auf das ätherische Öl von Citronenschale mit heufieberartigen Erscheinungen.

Tabakallergie. HARKAVY⁵ untersuchte Kranke, die an *Angina pectoris* infolge von Coronarsklerose litten, auf ihre *intracutane Allergie gegen Tabak*. Bei 36 Kranken stellte er in 36% der Fälle Tabakallergie fest. Bei 18 Fällen, von denen 9 an *Thromboangitis obliterans*, die übrigen an anderen auf Tabakschädigung zurückzuführenden Kreislaufkrankungen litten, fanden sich mit einer Ausnahme Hautreaktionen gegen nicotinfreie Tabakextrakte, aber nicht gegen Nicotin. Auch die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche *Reaktion* war bei einigen Fällen mit solchen Extrakten positiv, aber nicht mit Nicotin. Überempfindlichkeit gegen Tabak scheint also in Fällen von *Thromboangitis obliterans* eine Rolle zu spielen (SULZBERGER)⁶ (vgl. auch HARKAVY S. 325 ds. Bd.).

Idiosynkrasien gegen tierische Stoffe. Von den Insekten bis zu den Warmblütern kommen Substanzen in Betracht, die als Allergene wirken können, davon wird später noch die Rede sein. Die volkstümlichste Erscheinung dieses Gebietes ist die *Flohquaddel*. Aber auch hier greift Giftwirkung und allergische Idiosynkrasie ineinander. Ganz immun gegen den Flohstich werden wohl die wenigsten Menschen sein, aber wieder nur einzelne bekommen eine stärkere Urticaria. Über die außerordentlich verschiedene Empfindlichkeit von Kindern gegen Flohstiche berichtet HESCHELES⁷. Die meisten Kinder reagierten nach seiner Beobachtung nur mit roten Flecken auf Flohstiche, nur ein Viertel der untersuchten Kinder mit Quaddelbildung. Über *Bienenstiche* vgl. bei „Urticaria“ S. 184.

PERRIN und CUÉNOT⁸ geben eine ausführliche Darstellung der Überempfindlichkeit gegen *Bienengift*. Es gibt drei Möglichkeiten: 1. Durch Zufuhr *sehr großer* Giftmengen (ohne Sensibilisierung), z. B. nach zahlreichen Stichen

¹ BARON: Sitzgsber. zit. nach Münch. med. Wschr. 1933 I, Nr 1, 35.

² KARRENBERG: Dermat. Z. 1932, 63.

³ HERMS: Klin. Wschr. 1932, Nr 18, 777.

⁴ URBACH u. WIETHE: Münch. med. Wschr. 1931, 48; Dtsch. med. Wschr. 1932, 1.

⁵ HARKAVY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 683—684 (1933).

⁶ SULZBERGER: J. of Immun. 24, 85—91 (1933).

⁷ HESCHELES: Z. Kinderheilk. 34 (1922).

⁸ PERRIN u. CUÉNOT: Presse méd. 1932 I, 1014—1017.

schwere Erscheinungen. 2. *Erworbene* Überempfindlichkeit, die auch bei Bienenzüchtern häufig ist. 3. *Angeborene* Überempfindlichkeit, schon beim ersten Stich in Erscheinung tretend. Die Autoren empfehlen *Desensibilisierung* durch Injektion kleinster Mengen verdünnten Giftes nach BESREDKA, danach das Stechenlassen durch eine allmählich steigende Zahl von Bienen, ein Verfahren, das viele Bienenzüchter schon lange verwandten. Bei angeborener Allergie sei die Desensibilisierung viel schwieriger. Im übrigen wird für die akute Vergiftung empfohlen: Sofortiges Abbinden des gestochenen Gliedes, Schröpfköpfe, Serumbehandlung mit PASTEURSchem polyvalentem Antikobraserum, viel Alkohol, ferner Adrenalin, Herzmittel.

ELLIS und AHRENS¹ berichten von Fällen mit Allergie gegen Bienenstaub und erfolgreicher Desensibilisierung durch das Allergen.

ARNTZEN² teilte vier Fälle mit, bei denen nach *Wespenstichen* höchst beängstigende shockartige Symptome auftraten und zwei Patienten verstarben. Offenbar handelt es sich hier nicht um Wirkung des Wespengiftes, sondern um Anaphylaxie gegen Eiweißbestandteile des Wespensekretes. Empfohlen wird Adrenalin. Tinctura pyretri soll die Wespen verscheuchen.

Einige weitere Beispiele von *Insektenidiosynkrasien*:

Erntemilbe (*Leptus autumnalis*), *Gerstenmilbe* (*Acarus bordei*). Es kommt zu Urticaria und Schleimhautödemen, es besteht keine allgemeine Empfänglichkeit (s. BRAUN und FAUST³).

In den letzten Jahren hat insbesondere DEKKER⁴ darauf hingewiesen, daß Milben anscheinend wichtige Allergene darstellen, vgl. S. 208).

Sehr eingehende Forschungen über stechende, krankheitsübertragende und krankheitserregende *Insekten* und *Gliedertiere* verdanken wir ALBRECHT HAASE⁵. Er hat besonders auch über die *Milben* ausführlich gearbeitet. Er kommt zum Schluß, daß nicht nur die Milben, welche die Haut direkt angreifen (z. B. *Pediculoides*), Erreger allergischer Erkrankungen seien, sondern auch Milben, die sich in den *Vorräten aller Art* und in *Wohnungen* aufhalten. Besonders löse der *Milbenstaub* beim Einreiben in die Haut und beim Einatmen heftige Erscheinungen bei allergischen Menschen aus. Auch ein Teil der durch Milben, besonders durch *Vorratsmilben* ausgelösten *Magen- und Darmstörungen* seien wohl allergischer Natur. Durch ihre *Massenhaftigkeit* und ungeheure *Vermehrungsfähigkeit* gehe von den *Haus- und Vorratsmilben* zweifellos eine Gesundheitsbedrohung aus. In verseuchten Wohnungen bzw. Nahrungsmitteln finden sich Milben in vielen Millionen von Exemplaren. Es gibt durch Milben *besonders gefährdete Betriebe*. Sehr merkwürdig ist, daß im Altenburger Lande ein sogenannter „*Milbenkäse*“ bereitet wird, wobei Milben nach einem bestimmten Verfahren zur praktischen Verwendung gezüchtet werden. Merkwürdigerweise sind die Tyroglyphinen offenbar Antagonisten der Schimmelpilze, d. h. diese treten nie in den Milbenmassenkulturen auf. Gerade für den Allergieforscher mag das Schlußwort HASES berechtigt sein, daß das Studium der medizinischen

¹ ELLIS u. AHRENS: J. Allergy 3, 247—252 (1932).

² ARNTZEN: Norsk Mag. Laegevidensk. 94, 160—165 u. englische Zusammenfassung, 1933. S. 165 (Norwegisch).

³ BRAUN u. FAUST: FAUST, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.

⁴ DEKKER: Praktikum der allergischen Krankheiten von HANSEN-DEKKER-ROST, Montana-Verlag A.G.

⁵ HAASE, ALBRECHT: Siehe S. 116.

Acarinologie beim Aufblühen der medizinischen Entomologie nicht zu kurz kommen dürfe.

L. v. BÁNSZKY und W. KREMER¹ zeigen, daß sich die *Milbenüberempfindlichkeit* in keiner Weise von den anderen Allergieformen unterscheidet, z. B. bezüglich cutaner und intracutaner Reaktion, Übertragung nach PRAUSNITZ-KÜSTNER usw.

Wer sich für die *Milbenätiologie allergischer Erkrankungen* besonders interessiert, der sei auch auf den Abschnitt von DEKKER im „Praktikum der allergischen Krankheiten“ von HANSEN-ROSL-DEKKER (Montana-Verlag A.G. von Benno Konegen) hingewiesen.

Bärenraupe (Arctiidae): Juckreiz, Nesselsucht. Ebenfalls nach STICKER keine allgemeine Disposition. *Prozessionsspinnerraupen* und *ähnliche*: Die Empfindlichkeit richtet sich gegen die Spindelhaare. Urticaria, Dermatitis, Conjunctivitis, Rhinitis. Die Empfindlichkeit ist anscheinend allgemein. Also keine eigentliche Idiosynkrasie, zumal es sich vielleicht um rein *mechanische* (?) Wirkung der Haare oder um cantharidinartige Stoffe handelt.

BALYEAT, RAY, STEMEN und TAFT² beschäftigten sich eingehend mit der Frage der Luftallergene (in Oklahoma, Amerika) und fanden, daß im Juni und Juli die Luft reicher an *Schimmel-, Schmetterlings- und Mottenstaub* ist als an *Pollen*. Nach den Ergebnissen ihrer Hautprüfungen spielten *Schmetterlings- und Mottenstaub* vielleicht eine gewisse allergene Rolle, wenn auch anscheinend keine große.

Muscheln und Krebse (Miesmuschel, Auster, Hummer, Krabben, Weinberg-schnecke usw.):

Juckreiz, Erytheme, Urticaria, gastrointestinale Störungen.

STICKER meint: „Natürlich sind von den Idiopathien, die die genannten Tiere gelegentlich auslösen, abzuordnen eine Reihe von Giftwirkungen im allgemeineren Sinne, die nach ihrem Genuß oder nach ihrer Berührung beobachtet werden; nicht mit der strengen Unterscheidung, als ob bei den Idiopathien auf der einen Seite und bei den Vergiftungen, besonders bei den Massenvergiftungen, auf der anderen Seite, immer verschiedene Substanzen zur Wirkung kämen. Vielmehr ist es wahrscheinlich, daß das wirksame Gift in beiden Fällen häufig oder immer dasselbe ist und der Unterschied nur in der Quantität des einwirkenden Stoffes liegt.“ So nimmt also STICKER für einen großen Teil dieser Erscheinungen *isotoxische* Idiosynkrasie an, soweit das Wort Idiosynkrasie hier überhaupt anwendbar ist. RICHEL³ hat bekanntlich aus *Miesmuscheln* ganz bestimmte Stoffe isoliert, das *Mytilokongestin* und das *Thallassin*. Ähnliche Gifte konnte er aus anderen Muscheln und Austern gewinnen, *Spul- und Bandwürmer* können Juckreiz, Urticaria, gastrointestinale Störungen und asthmaartige Zustände hervorrufen. Die Eosinophilie ist ein bekanntes Symptom der Helminthiasis. Auch hier konkurrieren primäre Giftstoffe und Allergie miteinander. Dem primären Gift der Bandwürmer scheinen in erster Linie *hämolytische* Fähigkeiten zuzukommen.

FELLENBERG⁴ beschreibt einen interessanten Fall von *Spulwurmallergie*, bei dem die Mutter eines 3jährigen Knaben stets an heftiger Urticaria litt, solange das Kind von Spulwürmern befallen war. Während der Wurmfreiheit verschwand die Nesselsucht, trat aber nach Reinfektion des Kindes wieder auf.

¹ BANSZKY, L. v. u. W. KREMER: Z. Immun.forsch. 55, H. 1/2 (1928).

² BALLEAT, STEMEN u. TAFT: J. Allergy 3, 227—234 (1932).

³ RICHEL: C. r. Soc. Biol. Paris 1904.

⁴ FELLENBERG: Schweiz. med. Wschr. 1932 I, 582.

Monate- bis jahrelanger Aufenthalt eines Wurmes kann die Aufnahme seines artfremden Eiweißes in den Kreislauf ermöglichen und so den Körper sensibilisieren. Gelegentliche neue Resorptionen lösen dann Anaphylaxie aus. Beide Wirkungen sind vorläufig schwer zu trennen. Ähnlich liegt es bei der *Trichinose*, auch bei dieser Erkrankung mögen anaphylaktische Zustände das Krankheitsbild komplizieren.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß durch anaphylaktische Vorgänge bei *Echinococcuserkrankungen* auch Asthma und Urticaria auftreten können. Solche Fälle beschreiben MUSSIO-FOURNIER¹ und Mitarbeiter, wobei sie auch positive Hautreaktionen gegen *Hytatidenflüssigkeit* erzielen konnten. Nach Operation verschwand das Asthma.

Auch die *Idiosynkrasie gegen Fische* hat keine ganz einheitliche Genese. Es gibt für alle Menschen giftige Fische, so ist das Blut des *Aales* nach KOBERT und FAUST² für alle Menschen giftig. Merkwürdig sind die *Laich-* und *Brunstgifte* mancher Fische. Es entstehen in den Eierstöcken der Fische im Frühjahr in der Laichzeit Stoffwechselprodukte, die den Genuß der Eierstöcke um diese Zeit gefährlich machen. Allerdings nicht für alle Menschen, also eine gewisse isotoxische Idiosynkrasie und nicht in allen Jahren. Die Krankheit verläuft meist unter dem Bild einer schweren Gastroenteritis mit Brechdurchfall, Wadenkrämpfen, Kollaps.

Aber es gibt auch *echte Allergie gegen Fischeiweiß*, einen typischen von mir selbst beobachteten Fall will ich gleich hier anführen:

Student, 29 Jahre. Familie der Mutter exsudative Diathese, jüngerer Bruder Ekzem, Onkel Ausschläge im Gesicht. Leidet an chronischem Lichen Vidal. Schon seit er sich erinnern kann, könne er keinen Fisch ertragen. Er reagierte stets mit Asthma, Urticaria, Lippenödem. Schon von dem Geruch und Dampf des Fisches bekam er geschwollene Lippen und gerötete Augen. Asthma wurde in späteren Jahren allerdings durch alle möglichen Anlässe ausgelöst. Im Februar 1924 wurden bei ihm eine Anzahl intracutane, bzw. cutane Hautreaktionen von uns ausgeführt. Die Ergebnisse waren:

4. 2. 1924. Rindereiweiß: 3 cm breite Rötung. 6. 2. Weizenmehl: negativ. 8. 2. Eierweiß: negativ. 14. 2. Ziegeneiweiß: negativ. 16. 2. Schweineeiweiß: negativ. 23. 2. Pneumokokkenvaccine: negativ. 26. 2. Hammeleiweiß: negativ. 28. 2. Pferdeeiweiß: negativ. 3. 3. Erbseneiweiß negativ. 13. 3. Fischeiweißlösung 0,2 ccm, intracutan. Nach etwa 5 Minuten zuerst Jucken an den Augen, im Gesicht, an den Lippen. Dann trockenes Gefühl im Rachen, Schwitzen und Juckreiz am ganzen Körper, Druck am Kopf, heftige Atembeschwerden. Injektionsquaddel wächst zu Fünfmarkstückgröße an. Sehr bald urtikarielles Gesichtsoedem, Rötung und Urticaria am Körper mit heftigstem Juckreiz, schweres Asthma mit diffusen Rhonchi, kollapsartiger Zustand. Auf Adrenalin subcutan und Afeinil intravenös bald Besserung.

Ähnlich die Beobachtung KÜSTNERS³ an sich selbst, bei dem nach einigen Jahren die Allergie abklang. Über diese *Fischüberempfindlichkeit* KÜSTNERS stellten PRAUSNITZ und KÜSTNER⁴ sehr bemerkenswerte Versuche an. Die Allergie bestand gegen enterale und intracutane Zufuhr. Die wirksame Substanz war im Muskelfleisch, nicht im Blutserum, den meisten Organen und dem Roggen der Knochenfische vorhanden. Sie war im rohen Fischmuskel nicht nachweisbar, *entstand erst bei Erhitzung auf Gerinnungstemperatur des Eiweißes*. Die wirksame Substanz ist in Alkohol und Äther unlöslich, nicht dialysierbar, wird durch Säuren

¹ MUSSIO-FOURNIER u. Mitarbeiter: Arch. méd.-chir. Appar. respirat. 7, 296—303 (1932).

² KOBERT u. FAUST: FAUST, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.

³ KÜSTNER: Zbl. Bakter. I Orig. 92 (1924).

⁴ PRAUSNITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. Orig. 86 (1921).

rasch unwirksam, durch Alkali, Pepsin, Trypsin nicht abgeschwächt. Die Reaktion war streng spezifisch, passive Übertragbarkeit auf Meerschweinchen gelang nicht. Über die sehr wichtige und interessante *Übertragung auf normale Menschen mittels Intracutanreaktion* vgl. S. 139. Besonders typische Fälle gegen *Fischeiweiß* beschrieben FELKE¹, ferner BOSS². Der Patient des letzteren Autors litt seit der Kindheit an *Ekzem* und *Asthma*. Schon Geruch von geräuchertem Hering löste anaphylaktischen Shock aus, Hautreaktion mit Fischextrakt war stark positiv. Die Desensibilisierung wurde mit einem Kochextrakt aus Fischfleisch begonnen und ging von der Grenzdosis aus, die eben noch eine lokale Hautreaktion gab (10^{-10} g des Kochextraktes). Die Desensibilisierung gelang in sehr befriedigender Weise.

Bei *Kröten*, *Fröschen*, *Salamandern* usw. sind von KOBERT und FAUST³ primäre Gifte — Phrynin, Bufidin, Bufotalin, Bufonin, Phrynylysin, Samandarin usw. isoliert worden. Auch gegen diese Gifte scheint eine verschieden starke Empfindlichkeit zu bestehen.

Schließlich die von *Warmblütern* stammenden Nahrungsmittel, in erster Linie die *Eiweißkörper*. An die erste Stelle ist die *Idiosynkrasie gegen Eier* zu setzen, die vielleicht häufigste und bekannteste. Wenn wir bei anscheinend harmlosen Eiweißkörpern feststellen, daß sie bei idiosynkrasischen Menschen giftig wirken, so ist zunächst zu bedenken, daß das Eiweißmolekül auch für den Normalen von einer gewissen Menge an keineswegs harmlos, selbst bei stomacher Zufuhr ist. Ich erinnere an die proteinogene Kachexie, die bei jedem Individuum erzielt werden kann und an die zellschädigende Wirkung gewisser Komplexe des Eiweißmoleküls, z. B. des Alanins und Glykokolls auf das Protoplasma der zuckerassimilierenden Organe usw. Aber beim Ei handelt es sich ja nicht allein um Eiweißkörper. Besonders empfindlich gegen Eier sind *Säuglinge* und *ganz junge Kinder*. Die Idiosynkrasie ist wohl öfters *hereditär*, z. B. beschreibt BELAIEFF⁴ eine Familie, zwei Brüder sowie zwei Kinder des einen Bruders, „die eine Anaphylaxie nach Genuß von Hühnerei zeigen“. Die Brüder leiden an Ekzem und Urticaria. Auch andere Angehörige der Brüder leiden an Eiüberempfindlichkeit, Ekzem, Asthma.

Sehr häufig hören wir allerdings, daß sich der Zustand erst später, etwa im 3. oder 4. Lebensjahr einstellte. Dann ist natürlich die Möglichkeit der Sensibilisierung gegeben. Manche Betroffene bekommen nur Leibschmerzen auf Eiergenuß, andere schon bei der geringsten Berührung mit Eiern geschwollene Lippen und Urticaria, Asthmazustände, Durchfall, kurz alles, was zur echten Allergie gehört. Auch Eier, die in Mehlspeisen verarbeitet sind, können die schwersten Symptome auslösen, selbst wenn der Kranke nichts von der Eierbeimengung weiß. Eine strenge Spezifität liegt nicht immer vor. Oft richtet sich die Allergie auch gegen andere Eier als das des Huhns, auch gegen das Fleisch des betreffenden Vogels, ja manchmal auch gegen andere Fleischarten. Für die Empfindlichkeit gegen Eiereiweiß und tierisches Eiweiß überhaupt scheint das *Alter* eine besondere Rolle zu spielen. Säuglinge ertragen, wie gesagt, an und für

¹ FELKE: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 25, 1198.

² BOSS: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 2, 93, sowie Arch. f. Dermat. 162, 454 (1930).

³ KOBERT u. FAUST: FAUST, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.

⁴ BELAIEFF: Berl. klin. Wschr. 1921, Nr 47.

an und für sich Eier schlecht, ohne daß allerdings etwa bei jedem Säugling allergische Symptome auftreten. Aber es kann der Zustand eintreten, den wir als proteinogene Kachexie bezeichnen. Die natürliche Giftigkeit der Proteinstoffe macht sich offenbar beim Neugeborenen noch mehr geltend als beim Erwachsenen, zum Teil wohl wegen der größeren Durchlässigkeit des Darmes.

Über die *Allergie gegen Hühnereier* verdanken wir neuerdings MORO sehr wichtige Untersuchungen, die S. 320 näher dargestellt sind.

Noch bekannter infolge der therapeutischen Injektionen ist die Allergie gegen *Serumeiweiß*. Gerade hier drängte sich den Beobachtern immer wieder die Bedeutung des konstitutionellen Momentes auf, besonders bei der *Serumkrankheit* nach Erstinjektion. Erträgt doch die Mehrzahl der Menschen die Erstinjektion ohne jedes Krankheitszeichen. Auch hier scheinen interessante Altersbeziehungen in dem Sinne zu bestehen, daß, je jünger die Individuen sind,

Alter des Patienten	Serumkrankheit	
0— $\frac{1}{2}$ Jahr	in 4% der Fälle	desto geringer im allgemeinen die Empfänglichkeit ist. Vgl. die Tabelle von MARFAN und OPPERT ¹ und STICKER ² . MOLL ³ bestätigte das gleiche für Kaninchen. Vielleicht steckt hinter der Zunahme mit dem Lebensalter eine Sensibilisierung durch alimentär aufgenommenes Eiweiß der gleichen Tierart. Nach MAKAI ⁴ führen im Mai begonnene Injektionen eher zur Serumkrankheit als im Winter begonnene.
$\frac{1}{2}$ —1 „ „	5,8% „ „	
1—2 Jahre „	11,8% „ „	
2—6 „ „	13,0% „ „	
6—15 „ „	13,4% „ „	
Erwachsene „	40% „ „	

desto geringer im allgemeinen die Empfänglichkeit ist. Vgl. die Tabelle von MARFAN und OPPERT¹ und STICKER². MOLL³ bestätigte das gleiche für Kaninchen. Vielleicht steckt hinter der Zunahme mit dem Lebensalter eine Sensibilisierung durch alimentär aufgenommenes Eiweiß der gleichen Tierart. Nach MAKAI⁴ führen im Mai begonnene Injektionen eher zur Serumkrankheit als im Winter begonnene.

Man muß unterscheiden zwischen *primärer* Serumüberempfindlichkeit nach Erstinjektion und *sekundärer*, nach Reinjektion. Erstere ist nach der Zahlenangabe von USTVEDT relativ selten (unter 18000 Injektionen ein Fall). Nach SCHITTENHELM⁵ ist die Häufigkeit der Serumkrankheit zwischen 10—20% zu veranschlagen. Nach einer Angabe STICKERS (s. S. 57) findet man nach Erstinjektionen etwa bei 20%, nach Reinjektion bei 90% Störungen. Nach der Statistik von IWERSON⁶ erkrankten von 406 intravenösen Erstinjektionen 54%, von 99 Reinjizierten 74%. Charakteristisch für die Erstinjektion ist der *Eintritt der Erscheinungen nach etwa 10 Tagen* (8—12 Tagen). Die *Zunahme* nach Reinjektion ist offenbar auf die *Sensibilisierung* zurückzuführen. Auch steigert die *intravenöse* Injektion die Zahl der nach Erstinjektion Erkrankten. Man verwendet jetzt mit Vorliebe *abgelagertes Serum*, da die Empfindlichkeit gegen frisches größer ist. COCA⁷ spricht bei der Erkrankung *ohne* vorausgegangene Seruminjektion von *atopischer Serumreaktion*, bei atopischen Individuen durch „*Reagine*“ (vgl. S. 47) entstehend. Als Nachweis dient ihm eine *Ophthalmoreaktion*, die 10 Minuten nach Einträufelung von Serum in den Bindehautsack entsteht.

Nach MEYERS⁸ spielt das im Serum vorhandene Fibrinogen keine Rolle bei der Entstehung der *Serumkrankheit*.

¹ MARFAN u. OPPERT: Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1909.

² STICKER: Siehe S. 4.

³ MOLL: Jb. Kinderheilk. 48 (1909).

⁴ MAKAI: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 8.

⁵ SCHITTENHELM: Serumkrankheiten. MOHR u. STÄHELINS Handbuch, 2. Aufl.

⁶ IWERSON: Lancet 1923.

⁷ COCA: Erg. Hyg. 14, 538 (1933).

⁸ MEYERS: J. of Immun. 22, 83—92 (1932).

Nach der Reinjektion treten die Erscheinungen schneller als nach 8 bis 12 Tagen ein, worüber bekanntlich v. PIRQUET¹ eingehende Studien anstellte. Seine Tabelle über die Eintrittstage sei hier wiedergegeben:

Eintrittstage der Serumkrankheit.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17—20
Erstinjektion . . .	3		1	5	2	11	21	35	32	23	12	18	10	12	9	8	7
Reinjektion	8	9	6	14	20	24	7	2	1								

Nach den neueren Untersuchungen TONIETTI² tritt durchschnittlich 6 bis 7 Tage nach der Erstinjektion positive Intracutanreaktion auf.

Die Serumkrankheit verläuft meist mit Fieber, leichten Ödemen und Drüenschwellungen, starkem Juckreiz, rheumatischen Schmerzen, und einem urtikariellen oder auch skarlatiniformen Serumexanthem. Selten kommt es zu Hämorrhagien. Das Fieber hält meist nur sehr kurze Zeit an, 2—3 Tage oder kürzer, hat keinen bestimmten Typus. Neben rheumatischen Muskelschmerzen bestehen oft auch neuralgiforme und Gelenkschmerzen. Es können Schleimhautreizzustände und Asthma, gelegentlich auch eine Enteritis anaphylactica hinzutreten. In schwereren Fällen Blutdrucksenkung und Leukopenie. *Sofortige* schwere Reaktion ähnlich dem S. 64 erwähnten SUNNERSchen Fall sind selten, doch mehrfach beschrieben. Wohl der erste schwere, tödlich endende Fall von Serumüberempfindlichkeit nach einer Heilseruminjektion war der des 5jährigen Kindes LANGERHANS. Schon 5 Minuten nach der Diphtherieserumeinspritzung trat der Tod ein. Seitdem sind öfters Todesfälle mitgeteilt worden.

WALDBOTT³ beobachtete 9 im anaphylaktischen Shock *tödlich verlaufene Fälle* und gibt Ratschläge über die Prophylaxe solcher unheilvollen Ereignisse. 8 der Patienten waren mit Serum und 1 mit RAGWEED-Pollenextrakt intramuskulär gespritzt. Nur 3 der Personen konnten nach der Familienanamnese als *allergisch belastet* erachtet werden. Die Erscheinungen kurz vor dem Tod waren hauptsächlich Urticaria und Dyspnoe, seltener Brustschmerzen, Erbrechen und Husten. Besonders bemerkenswert ist die Beobachtung, daß bei 2 Fällen die *vorausgeschickte Cutanprobe negativ* war. WALDBOTT empfiehlt zur Vermeidung des Shocks das *Serum gemischt mit Adrenalin* zu injizieren, nach Auftreten der ersten Shockanzeichen können die Adrenalinpräparate den Shock nicht immer verhindern. Er widerrät die Desensibilisierung nach BESREDKA, da es in 2 Fällen vorgekommen sei, daß solche Desensibilisierungsinjektionen den Tod zur Folge hatten.

Interessant und praktisch sehr wichtig ist der Umstand, daß der allergische Symptomenkomplex unter Umständen erst nach einer Reihe von Injektionen eintreten kann, die gut ertragen wurden. STICKER führt einen sehr bezeichnenden Fall an. Eine schwangere Patientin OHLMACHERS, die an Gelenkrheumatismus litt, erhielt Einspritzungen von Antistreptokokkenserum zu je 10 ccm. Die ersten sechs Injektionen ertrag sie gut. Nach der siebenten erblaßte sie plötzlich, bekam heftige Atemnot und Cyanose, wurde bewußtlos und zeigte allgemeine Ödeme.

¹ v. PIRQUET: Allergie. Berlin 1910.

² TONIETTI: Z. exper. Med. 45.

³ WALDBOTT: J. amer. med. Assoc. 98, 446—449 (1932).

Von SELTMANN¹ wird auf Grund eines großen Materials (610 Fälle) von *Serumkrankheiten* bestritten, daß eine *Frühjahrshäufigkeit* für diese besteht, doch ergab sich wieder, daß die Serumkrankheit mit steigenden Serumdosen häufiger wird.

Nach SCHICK² soll man zur *Verhütung der Serumkrankheit* bei suspekten Fällen eine *intracutane Vorprobe* (0,05 einer Serumverdünnung 1:10) vornehmen. Ist sie positiv, dann desensibilisieren mit kleinsten subcutanen Injektionen, beginnen mit 0,01 ccm, alle 30 Minuten die doppelte Menge, schließlich bei 1 ccm ansteigen. Bei schweren Zwischenfällen Adrenalin, jedenfalls den Patienten nicht so schnell verlassen.

SZILVÁSI³ macht folgende Angaben zur *Verhütung der Serumkrankheit*: Man bringt einen Tropfen Patientenblut mit einem Tropfen des zur Injektion in Aussicht genommenen Serums zusammen. Tritt Agglutination der Erythrocyten ein, so soll sicher Serum-anaphylaxie zu erwarten sein, wenn nicht, bestünde keine Gefahr. (Sehr zu bezweifeln, da doch wohl vom Serumentkörper abhängig.)

NATHAN und GRUNDMANN⁴ lieferten den Nachweis, daß auch eine Sensibilisierung gegen *Menschenserum* beim Menschen möglich ist. Ein 20jähriger Mann erhielt an 4 verschiedenen Tagen je eine subcutane Injektion von menschlichem Citratblut. 3 Tage nach der letzten Injektion trat am Ort der Einspritzung unter heftigem Jucken ein Erythem mit Infiltration und Ödem auf. Es ließ sich eine Überempfindlichkeit gegen sechs verschiedene menschliche Seren nachweisen.

ALLEN⁵ weist auf die Möglichkeit *neurologischer Erkrankungen* im Verlauf der *Serumkrankheit* hin, z. B. in einem Fall *Lähmung* des rechten Armes, die jedoch langsam in Heilung überging. ALLEN teilt die neurologischen Komplikationen der Serumkrankheit in vier Gruppen ein: *Radikulärer, neuritischer, polyneuritischer* und *zentralnervöser Typ*. Auch leichte Zellvermehrung des Liquors wurde beobachtet. Ebenso beobachteten WILSON und HADDEN⁶ *Neuritis* und *Polyneuritis* nach Serumtherapie, wobei sie eine besondere Disposition des Armplexus feststellen zu können glauben. Auch sie faßten die Polyneuritis als anaphylaktische Erscheinung auf. Schließlich die Beobachtung YOUNG⁷, daß im Anschluß an eine schwere Serumkrankheit motorische und sensible *Axillaris-lähmung* auftreten kann. YOUNG gibt eine Übersicht über 50 Fälle der Literatur.

Es sei hier auch auf die Abhandlung BESSAU⁸ über die *Serumkrankheit* verwiesen.

Aus der Literatur könnte eine große Kasuistik von Idiosynkrasien gegen einzelne von *Warmblütern stammende Nahrungsmittel* zusammengestellt werden; es dürfte sich dabei wohl in erster Linie um Idiosynkrasie gegen das *Eiweiß* der Nahrung handeln, allerdings nicht immer (vgl. das Kapitel über die Allergene und die diagnostische Prüfung auf Allergie). Es gibt kaum eine Fleischart gegen die nicht gelegentlich ein Mensch empfindlich ist und mit allergischen Symptomen reagiert. Mehr wird darüber noch im nächsten Kapitel und in den Kapiteln Asthma und Nesselsucht zu sagen sein.

¹ SELTMANN: Jb. Kinderheilk. **129**, 204—220 (1930).

² SCHICK: Kinderärztl. Prax. **1**, 12—17 (1930).

³ SZILVÁSI: Wien. med. Wschr. **1931 I**, 820—824.

⁴ NATHAN u. GRUNDMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2169—2171.

⁵ ALLEN: Lancet **1931 II**, 1128—1131.

⁶ WILSON u. HADDEN: J. amer. med. Assoc. **98**, 123—125 (1932).

⁷ YOUNG: J. amer. med. Assoc. **98**, 1139—1143 (1932).

⁸ BESSAU: Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl. Herausgeg. von M. v. PFAUNDLER u. A. SCHLOSSMANN. Berlin: F. C. W. Vogel 1931.

Die Idiosynkrasie bzw. die Allergie gegen *tierische Schuppen, Haare, Federn, Staub- und Staubbestandteile* hat in den letzten Jahren mehr und mehr Interesse gewonnen; darüber mehr in den nächsten Kapiteln.

Eine besondere Stellung unter den Idiosynkrasien nehmen die gegen *Arzneimittel* ein, da gerade hier, bei diesen relativ einfach zusammengesetzten Stoffen, die Erklärung des allergischen Symptomenkomplexes durch echte Anaphylaxie unmöglich zu sein schien. Es wurde in diesem Buch mehrfach auseinandergesetzt, inwiefern auch einfach zusammengesetzte Nichteiweißkörper keine Ausnahme machen.

Mehr noch als bei den tierischen Giften wird man hier genötigt sein zwischen *isotoxischer* und *allergischer* Idiosynkrasie zu unterscheiden. Die isotoxische Idiosynkrasie gehört eigentlich nicht zu unserem Gebiete, aber allergische und isotoxische Symptome wirken bei manchen Arzneimitteln bei den Idiosynkrasischen so innig zusammen, daß wir auch diese nicht außer acht lassen können. So sehen wir nach *Chiningebrauch* unter Umständen Urticaria, Schleimhautreizungen, Dyspnoe, hier und da auch Amblyobie, Schwerhörigkeit, Hämaturie, Symptome der eigentlichen Chininvergiftung. Auch trifft man öfters bei den betroffenen Individuen Empfindlichkeit gegen mehrere Arzneimittel. Allerdings sind solche Mittel oft nahe miteinander verwandt, von der allergischen Disposition des Individuums abgesehen¹.

Chinin ist eines der Arzneimittel, bei denen idiosynkrasische Zustände besonders häufig vorkommen. Nach DAWSON und GARBADE² ist durch positive Hautproben das Vorkommen echter Allergie gegen linksdrehende Alkaloide, z. B. Chinin, Äthylhydrocuprein gesichert. Chininidiosynkrasie wird manchmal familiär beobachtet. *Symptome*: Urticaria, Hautausschläge, Angina, Drüenschwellungen, Asthmazustände. *Chininkrätze* bei Arbeitern in Chininfabriken: Ekzemartiger Ausschlag, stark juckend, besonders an Gesicht und Handrücken. Ähnliche Schleimhautaffektionen mit Rhinitis, Pharyngitis, Speichelfluß. Schließlich chronisch schuppendes Ekzem mit hartnäckiger Bronchitis und Asthma. Jedenfalls unterscheiden sich die Zustände insofern von dem gewöhnlichen allergischen Symptomenkomplex als ausgeprägte Neigung zu Blutungen, Dermatitis und zur Chronizität besteht. Einen Fall, der echt allergisch und durch Sensibilisierung entstanden zu sein scheint, aber auch isotoxische Symptome bietet, beschreibt SALOMON³: Ein Fräulein nahm drei Vierteljahre vorher wegen Lupus erythematosus im ganzen 18 g Chinin hydrochloricum, damals ohne Beschwerden. Nach drei Vierteljahren wegen Rückfalls wieder Chinin. Im Verlauf eines Tages Übelsein, Brechreiz, Ohrensausen, Gesichtssödem, Purpura im Bereich des Lupus und auch an den nicht erkrankten Unterschenkeln, heftige Atemnot, Hämaturie.

Neuere Studien über die allergischen Erscheinungen nach *Chiningaben* verdanken wir MANOUSSAKIS⁴. Spuren von Chinin im Blut des Kranken reichen hin, bei erneuter therapeutischer Chiningabe die allergischen Symptome zu verhindern. Deshalb soll die erste Chinindosis, die bei chininallergischen Kranken stets anaphylaktische Zustände auslöst, gering sein und soll gleichzeitig mit Calcium gegeben werden.

¹ Z. B. Fall ZEISLER, Antipyrin und Veronal. J. amer. med. Assoc. **1912**, 58.

² DAWSON u. GARBADE: J. of Pharmacol. **39**, 417—424 (1930).

³ SALOMON: Münch. med. Wschr. **1908**.

⁴ MANOUSSAKIS: Scritti med. in onore Gabbi Pt. **1**, 309—314 (1930).

Schwieriger wird die Einreihung der Chininidiosynkrasie unter die allergischen Erkrankungen, wenn wir die *besondere Disposition* berücksichtigen, die *gewisse Infektionen*, z. B. Typhus, in erster Linie aber *Malaria* schaffen. Es scheint, daß hier außerordentlich viel durcheinander geworfen wird. Wenn STICKER einen Fall von VORTISCH VAN VLOTEN¹ zitiert, von dem er sagt, daß seine Malaria ihn in Ruhe ließ, wenn er sie selbst in Ruhe ließ, daß aber jedesmal Schüttelfrost, Fieber und Schweißausbruch auftrat, wenn er Chinin nahm, so könnte man sich vorstellen, daß durch die Chiningabe ein gesteigerter Zerfall von Malariaplasmidien stattfand, der das parasitär-toxische Fieber veranlaßte oder daß ein Malariaanfall provoziert wurde. (Übrigens ist auch ein eigentliches „Chininfieber“ bei besonders disponierten Menschen beschrieben worden.) Die Malaria aller drei Parasitenformen kann nun — anscheinend auch nur bei vorhandener Disposition — eine Idiosynkrasie für Chinin schaffen, die sich hauptsächlich in dem Auftreten des *Schwarzwasserfiebers* äußert. Reichliche Ausscheidung von Hämoglobin im dunkel gefärbten Urin mit Fieber, Ikterus, Schüttelfrost und sehr ernsten Allgemeinerscheinungen, oft mit Benommenheit und schwerem Kollaps werden bei den Idiosynkrasikern festgestellt, sobald sie Chinin nehmen. Die Krankheit schafft aber nicht nur eine Bereitschaft für toxische *Chininwirkung*, auch nach *Phenacetin*, *Antipyrin*, *Methylenblau* hat man entsprechende Symptome beobachtet. Sehr merkwürdig ist die *regionäre Bedingtheit* dieser idiosynkrasischen Disposition. In Italien ist sie selten, im tropischen Afrika sehr häufig, in Indien fehlt sie in manchen Gegenden völlig, um in anderen Distrikten wieder häufig zu sein. Auch erkranken Farbige seltener als Europäer.

Auch die *Jodidiosynkrasie* zeigt Besonderheiten. *Symptome*: Reizung der Schleimhäute, Brennen und Tränen der Augen, Nasenkrüppeln, Niesreiz, Rhinitis, Ödemzustände an Glottis, Pharynx usw. Besonders charakteristisch ist jedoch die *Jodacne*. Diese Hautaffektion kann bis zu Blaseneruptionen mit Nekrotisierung fortschreiten. Es kann auch zu Gastroenteritis, Hemiplegien, Albuminurien kommen. Gerade bei den häufigeren Fällen von Jodidiosynkrasie, die mit Schnupfen und Jodacne einhergehen, können wir keinen deutlichen allergischen Symptomenkomplex erkennen. Wenn wir noch an die Möglichkeit denken, daß durch Jod Basedowsymptome entstehen, tuberkulöse Herde aktiviert werden können, so sehen wir die Notwendigkeit einer Abgrenzung des Begriffes „*allergische Idiosynkrasie*“ um so mehr ein. Wir sprachen davon, daß man bei allergischen Reaktionen den Eindruck hat, es werde durch den auslösenden Stoff eine bestimmte Apparatur, die allergische, in Bewegung gesetzt und durch diese der charakteristische Symptomenkomplex erzeugt. Eine Analogie dazu bietet vielleicht die *Wirkung, welche das Jod auf entzündliche, besonders tuberkulöse Affektionen* ausübt. STICKER spricht von einer *örtlichen Überempfindlichkeit* des tuberkulösen Herdes gegen Jod. Jod wirkt also lokal auslösend und aktivierend auf einen im Organismus bereits vor sich gehenden biologischen Prozeß. Die Symptome, die wir als Folge der Jodgaben zu sehen bekommen, sind in Wirklichkeit Symptome des aktivierten Entzündungsprozesses und haben als solche mit der primären Jodgiftwirkung gar nichts zu tun. Ähnlich ist es wohl mit der Auslösung des allergischen Mechanismus durch die besondere Empfindlichkeit seiner Zellen gegen eine bestimmte Substanz. Bei Stoffen, die offenbar so vielseitig Angriffsmöglichkeiten haben wie das Jod,

¹ VORTISCH VAN VLOTEN: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 13 (1909).

ist es schwer aus den zahlreichen Symptomen den allergischen Komplex herauszuschälen. Man hat den Eindruck, daß die isotoxische Idiosynkrasie bei weitem die Hauptrolle spielt. Auch die Erzeugung von Morbus BASEDOW bei Empfänglichen ist eine Wirkung, bei der wir nicht primäre sondern sekundäre Jodsymptome sehen. Primäre Wirkung auf die Schilddrüse, Aktivierung des latenten Hyperthyreoidismus, dessen Symptome wir sehen, der auch durch andere Einflüsse als durch Jod hervorgerufen werden kann. (Analog: primäre Wirkung auf den allergischen Apparat, Erzeugung des allergischen Symptomenkomplexes, der durch verschiedene Einflüsse hervorgerufen werden kann.)

Übrigens geht WOLFSOHN¹ von der Annahme aus, daß die thyreotoxischen Symptome beim *Jodbasedow* eine gegen *Jodeiweiß* gerichtete Anaphylaxie darstellen. Er stellt Hautproben mit 0,8% Jodnatriumlösung an, die nur 3mal unter 80 Fällen unspezifisch verliefen.

Auch die interessanten Versuche KAISERS² über Jodallergie bedürfen der Nachprüfung. KAISER setzt ebenfalls Intracutanreaktionen mit 0,8% Jodkalilösung an der Beugeseite des linken Vorderarms und Kontrollreaktionen mit physiologischer ClNa-Lösung. Angeblich reagierten Basedowfälle und Thyreotoxikosen viel stärker als die normalen Kontrollen. Allerdings reagierten die „hyperthyreotisch Stigmatisierten“ auch auf die Kochsalzlösung öfters stärker, wohl infolge einer erhöhten Empfindlichkeit der Haut.

HARMSTORF³ beschreibt einen Fall starker Jodüberempfindlichkeit: Jodanstrich einer Operationswunde (Orchidopexie). Nach wenigen Stunden starkes Ödem der Penishaut, des Scrotums und der angrenzenden Bauchhaut. Schnelles fieberfreies Abklingen.

Eine besonders häufige und lästige Idiosynkrasie ist die gegen *Jodoform*, ebenfalls mit Rötungen, Quaddelbildung und manchmal mit tiefer greifenden Entzündungen einhergehend. Nach BLOCH ist das wirksame Prinzip die im Jodoform enthaltene Methingruppe. Jodoformempfindliche reagieren auch auf andere Verbindungen, die eine Methan- oder Methingruppe enthalten.

Idiosynkrasie gegen Antipyrin (Phenyldimethylpyrazolon) und *verwandte Arzneikörper*, wie Pyramidon, Salipyrin, Antifebrin. Leichteste Form: Juckreiz, Urticaria, Erythem, Conjunctivitis, Rhinitis, Niesreiz, Lidödem, Schlingbeschwerden, Heiserkeit, Dyspnoe, Hypothermie, Kollaps. Schwerere Erscheinungen: Schleimhautblutungen, Blasen- und Nierenblutungen, Ikterus. Ob man diese letzteren Erscheinungen noch als Allergie bezeichnen darf, ist mehr wie fraglich. Interessant ist ein Fall SCHERBERs⁴ über Pyramidon- (Antipyrindimethylamid) Idiosynkrasie. Er sah nach Pyramidonmedikation ein sogenanntes *Erythema iris toxicum* auftreten. Eine 30jährige Frau zeigt zwei konzentrische Erythemkreise an der linken Wange, knapp vor dem Ohr. Der innere gulden-große umschließt eine im ganzen geschwellte, schuppige Hautpartie, ist mäßig eleviert, der äußere, fast flachhandgroße Kreis ist stärker eleviert, lebhaft entzündlich rot gefärbt. Auch WEIDENFELD⁴ sah solche Erscheinungen kurze Zeit nach Einnahme des Medikamentes eintreten. Auch Schwellung der Lippen, Pruritus, urtikariell-erythema-papulöse Exantheme, Petechien wurden beobachtet. Auch nach MELUBRIN (phenyldimethylpyrazolonamidomethylensulfonsaures Natrium) sah KRABELL⁵ bei akutem Gelenkrheumatismus mit Endokarditis am 6. Behandlungstag ein dem Antipyrinexanthem durchaus ähnliches Krankheitsbild auftreten, es war nach 2 Tagen abgeblaßt.

¹ WOLFSOHN: Med. Klin. 1931 II, 1788—1789.

² KAISER: Med. Klin. 1932 II, 1237—1238.

³ HARMSTORF: Klin. Wschr. 1933 I, 285 (Sitzung).

⁴ SCHERBER: Wien. klin. Wschr. 1910, 76; dort auch WEIDENFELD.

⁵ KRABELL: Med. Klin. 1912, Nr 16.

BRUCK und KLAUSNER¹ wollen die Antipyrimüberempfindlichkeit *passiv übertragen* haben, doch wird die Richtigkeit dieses Ergebnisses, bzw. die Richtigkeit seiner Deutung bestritten.

Andere *Azolverbindungen*, dann Amidobenzolverbindungen, Phenetidine wie *Antifebrin*, *Phenacetin*, *Laktophenin*, dann Salicylsäure und ihre Derivate, alle können sie echte Allergie auslösen, aber auch unter Umständen schwerere und dann meist für das Mittel spezifische (isotoxische) Symptome hervorrufen. Sehr charakteristisch für eine echte allergische Idiosynkrasie gegen Salicylderivate scheint mir der von STICKER beschriebene Fall zu sein: 24jähriger Mediziner, nach dem Gebrauch von Salicylstreupuder in den Strümpfen: Rhinopharyngitis, papulo-bullöses Ekzem. Zur Probe auf die Haut 5% Salicylsalbe: heftig juckende Quaddel an der Einreibungsstelle, in der Umgebung kleine juckende Papeln, sodann geschwollene Lippen. Gurgeln mit Odol (Salollösung): erythematöse Angina, trockenes Ekzem um den Mund.

Aspirin. Starke Schwellung des Gesichtes, besonders der Augenlider und Lippen, Schleimhautschwellung, Urticaria, scharlachartiges Exanthem. STORM VAN LEEUWEN findet Aspirinüberempfindlichkeit relativ häufig bei Astmatikern, die auf das Mittel oft mit Asthma reagieren.

SAMSON und THOMAS² berichten über 4 Fälle, bei denen durch *Acetylsalicylsäure (Aspirin)* Asthma ausgelöst wurde.

Als Beispiel einer *Atophan-* (Phenylchinolincarbonensäure-) *Idiosynkrasie* ein Fall STIEFLERS³: 40jährige Frau mit uratischer Diathese, Neuropathie. Dreimal 0,5 Atophan. Im Verlauf weniger Stunden umschriebene ödematöse Augenschwellungen beiderseits, Ödeme an der Oberlippe, den Schamlippen, Spannung, Brennen, Jucken, kein Exanthem. Harn dunkelbraunrot, keine allgemeine Intoxikationserscheinungen. Atophan wurde weiter verabreicht, in derselben Stärke, nach 3 Tagen waren die angioneurotischen Ödeme verschwunden, noch 8 Tage lang Atophan ohne Störung. Nach 4wöchentlicher Pause stellten sich auf Atophan wieder die gleichen Erscheinungen ein. Nach STIEFLER ist für das QUINCKESCHE Ödem die neuropathische Konstitution besonders wichtig. Er spricht von „*neurochemischen*“ Nebenerscheinungen des Atophans. Er sucht die Erklärung in den von STARKENSTEIN und WIECHOWSKI an Tieren festgestellten *Nervenzwirkungen* des Atophans (Parsen, Vagus- und vasomotorische Wirkungen).

Nach SOKOLOWSKI⁴ trat nach *Atophangebrauch* jedesmal ein urtikarielles Arzneiexanthem, fixiert auf dem linken Handteller, auf.

SHORT und BAUER⁵ berichten über 41 Fälle von *Atophanallergie* und empfehlen beim Auftreten von Symptomen unter anderem Glucosetherapie von mindestens 1 Woche zur Verhütung von Leberschädigung.

Tannin. Symptome: Katarrhe der oberen Schleimhäute, Hautexantheme, eventuell sogar Ödeme der Bronchialschleimhaut, Würgreiz, Schlingnot, Atemnot, schließlich Bewußtseinstrübung.

Tannalbin. Nach FISCHL⁶ wurden angeblich bisher nie Exantheme und dergleichen beschrieben. Er selbst schildert folgenden Fall: 20jähriger Infanterist,

¹ BRUCK u. KLAUSNER: Berl. klin. Wschr. 1910.

² SAMSON u. THOMAS: J. amer. med. Assoc. 99, 107 (1932).

³ STIEFLER: Med. Klin. 1919, Nr 37.

⁴ SOKOLOWSKI: Wien. klin. Wschr. 1931 II, 1081—1082.

⁵ SHORT u. BAUER: Ann. int. Med. 6, 1449—1464 (1933).

⁶ FISCHL: Med. Klin. 1917, Nr. 12.

Ruhrrekonvaleszent, 3—4 Stühle täglich. Er erhielt dreimal 0,5 Tannalbin. Gleich abends erschien ein Exanthem, bestehend aus scharf umschriebenen schuhtellerstückgroßen, lebhaft rotgefärbten Flecken an Rücken und Seitenteilen des Thorax, Quaddelbildung, Erythem und Quaddeln an Streckseite der Arme und Beine, besonders an Oberschenkel und Knien. Zahlreiche Petechien, auch am harten Gaumen, Erythem mit Ekchymosen, Augenlidödem. Heftige Kopfschmerzen, im Harn Albumen. Zum zweitenmal nach 8 Tagen wieder 0,5 Tannalbin, 1 Stunde nach der Medikation wieder Exanthem. Im Urin wieder Albumen, Ödem der Lider. FISCHL denkt an die Verbindung von Tannin mit Eiweißkörpern und eine ähnliche Wirkung wie bei den jodierten und azylierten Eiweißkörpern (s. S. 10).

Chloralhydrat, Paraldehyd. Schnupfen, Tränenfluß, Hautjucken, Asthma, bei längerem Fortgebrauch von Chloralhydrat Ekzeme, Haar- und Nägelverlust, Purpura, Pemphigus, Kachexie.

Veronal und Medinal. Morbilliforme, juckende Exantheme, erythematöse Schwellung, Blasenbildung, Fieber, rote Flecken an Wangen und Pharynx, Ekzeme. Bei *Veronal* wird mehrmals erwähnt, daß es die Patienten vorher oft genommen und gut ertragen hätten.

Luminal. Universelles Erythem, rubeolaartiges, morbilliform-skarlatiformes Ekzem, Conjunctivitis, Dermatitis.

ADALIN. Pruritus, Urticaria.

Nirvanol. Fieber, Lidödem, gedunsenes Gesicht, Exantheme, skarlatiforme, morbilliforme Urticaria.

Sulfonal. Masernartiges oder scharlachartiges Exanthem, eventuell Bläschenbildung, Juckreiz. Nach *Veronal*, *Sulfonal* und *Trional* hat man bekanntlich auch Porphyrinbildung beobachtet, tritt sie bei gebräuchlichen Dosen ein, so ist wohl ebenfalls eine idiosynkrasische Anlage dazu notwendig. KUTZ und TRAUOGTT¹ berichten von einem Fall, bei dem schon 0,17 g *Veronal* schwere Porphyrinurie zur Folge hatte.

Phenacetin. CROHN² beschreibt Überempfindlichkeitszustände nach *Allional*: Urticaria, Penis- und Scrotumödem mit Rötung und heftigem Juckreiz. Da nach *Lenal* und *Somnacotin* ganz entsprechende Erscheinungen auftraten, verursachte wohl die *Phenacetin*-komponente das Arzneiexanthem.

ORTLOPH³ erwähnt die von CROHN beschriebenen Allergiezustände gegen *Medikamente*, die *Barbitursäure* neben anderen Substanzen, besonders *Phenacetin*- oder die *Phenylgruppe* enthalten. Für Beobachtungen FECHNERS, bei denen es nach Einnahme von *Veramon* und vorausgegangener Fischmahlzeit zur Ödembildung kam, hat er die Ansicht, daß es sich um eine „*Reaktionskoppelung*“ handle. Das Fischeiweiß habe einen *labilen* Charakter und man könne annehmen, daß im Darm Amine abgespalten und resorbiert würden, so daß für die entstehenden Aldehyde auch Amine im Sinne von LOEW vorhanden wären. Solche labilen Eiweißkörper würden mit der Barbitursäure in Reaktion treten. CROHN ist dagegen der Ansicht, daß nur Überempfindlichkeit gegen die genannte Arzneimittelkombination vorgelegen habe, da er weder vorher Fisch gegessen hatte, noch auf andere Substanzen, z. B. *Veramon* oder *Pyramidon* Allergieanfalle bei sich wahrgenommen habe.

Digalen. HEYDNER⁴ beschreibt einen Vergiftungsfall. Nach 6 ccm ausgesprochene primäre (isotoxische) Vergiftungserscheinungen mit hochgradiger

¹ KUTZ u. TRAUOGTT: Münch. med. Wschr. 1925, 154.

² CROHN: Med. Klin. 1930 II, 1451.

³ ORTLOPH: Med. Klin. 1931 I, 129, 130.

⁴ HEYDNER: Münch. med. Wschr. 1911.

Bradykardie, Blässe, Erbrechen, Singultus, Urinverminderung usw. einhergehend. Am 6. Tag scharlachähnliches Exanthem, das nach 2 Tagen wieder verschwunden war. Dieser Fall demonstriert besonders schön den Gegensatz der primären isotoxischen und der sekundären allergischen Wirkung.

Codein. Ein Fall KYRLE¹: 33jähriger Patient erhält 0,01 Codein. Nach 3 Stunden skarlatiformes, über die ganze Hautdecke ausgebreitetes Exanthem ohne Juckreiz, nach 24 Stunden verschwunden. Dreimal innerhalb eines Monats der gleiche Verlauf. Auch KYRLE stellte Übertragungsversuche mit dem Serum an, die ergaben, daß so vorbehandelte Tiere schon auf geringere Kodeindosen mit krankhaften Symptomen antworten, als mit normalem Serum vorinjizierte oder normale Meerschweinchen. KYRLE möchte indes selbst diese Erscheinungen nicht mit Anaphylaxie identifizieren.

CLAUDEN: Nach Injektion dieses Präparates sahen HARMS und GRÜNEWALD² allergische Erscheinungen.

Sputamin = Toluolsulfochloramidnatrium, nach UHLENHUTH und HAILER ein sicheres Desinfektionsmittel für Tuberkelbacillen im Auswurf. J. JACOBSON³ beschreibt einen Fall von Allergie gegen diese Substanz bei einer Frau, die mit der Zubereitung von Sputaminlösungen beschäftigt war.

Thymol. Nach EDENS⁴ können *Kropfkranke* auf Thymol ähnlich wie auf Jod reagieren und so Thyreotoxikosen hervorgerufen werden. Ich möchte bei dieser Gelegenheit auf die von FÜHNER herausgegebene *Sammlung von Vergiftungsfällen* hinweisen, in der man nicht wenig Kasuistik über Idiosynkrasien finden kann.

Orthoform. KONRAD⁵ beschreibt einen Fall von Orthoformüberempfindlichkeit, die durch lang dauernde Verwendung einer 5%igen Orthoformsalbe an ein und derselben Hautstelle entstanden war.

Yatren-Casein. HERHOLZ⁶ schildert den Fall eines 15jährigen Mädchens, die zunächst *Yatren-Casein* gut ertrug, aber nach der 8. Injektion von 1 ccm einer 5%igen Lösung (intravenös) einen schweren Shock mit scharlachähnlichem Exanthem bekam.

Abrodil. HORSTERS⁷ führt einen Fall von Abrodilanaphylaxie an, der mit Sputum- und Bluteosinophilie einherging.

Metol. Über die theoretisch und praktisch wichtige Metoldermatitis, Photographendermatitis allergischer Genese kann man sich bei PERUTZ⁸ unterrichten.

PERUTZ⁸ beschreibt als Beitrag zu den allergischen Gewebsdermatosen die Metoldermatitis der Photographen. Sehr gut brauchbar zeigte sich die funktionelle Hautprüfung nach JADASSOHN. Auch konnte er nachweisen, daß der allergische Reaktionskörper thermolabil ist. Die Metoldermatitis erwies sich als „sekundäre Eiweißallergie“. Sie ist keine sterische Allergie, sondern ähnlich, wie dies R. L. MAYER für die Paraphenylendiamin- und Azofarbstoffempfindlichkeit zeigte, durch die Chinonfähigkeit des Metols bedingt. Die Allergie-

¹ KYRLE: Arch. f. Dermat. **113**, 541.

² HARMS u. GRÜNEWALD: Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1408.

³ JACOBSON, J.: Klin. Wschr. **1932**, Nr 3, 111.

⁴ EDENS: Sammlung von Vergiftungsfällen, herausgeg. von H. FÜHNER, Bd. 3, Lief. 10. Berlin: F. C. W. Vogel 1932.

⁵ KONRAD: Arch. f. Dermat. **165**, 766, (1932).

⁶ HERHOLZ: Münch. med. Wschr. **1931 I**, 949.

⁷ HORSTERS: Sammlung von Vergiftungsfällen, herausgeg. von H. FÜHNER, Bd. 4, 3. Lief. Berlin: F. C. W. Vogel 1933.

⁸ PERUTZ: Klin. Wschr. **1932**, 240.

bildung ist also hier sehr kompliziert, an die lebende Substanz gebunden und fermentativ ausgelöst. Dem Metol als solchem kommt primär kein Antigencharakter zu. Metol wird durch die Wirkung des *Fermentes Dehydrase* in Chinon verwandelt, dieses reagiert als Gerbmittel mit Eiweiß, es entsteht eine Chinoneiweißverbindung. Erst diese Verbindung wirkt beim Allergischen als Allergen. Sobald durch Narkose des Fermentes oder durch Oxydationshemmung des Metols die Chinonbildung verhindert wird, entfaltet auch das Metol keine allergenen Eigenschaften.

Wir sehen also auch hier wieder, daß gewisse chemisch wohl definierte Nichtproteine erst nach komplizierten Umwandlungen Verbindungen mit dem Zelleiweiß eingehen (vgl. S. 101). Außer diesen primären und sekundären Eiweißantigenen gibt es aber noch eine Gruppe von Substanzen, die sicher keine Eiweißkörper sind und doch imstande sind, Überempfindlichkeit auszulösen, z. B. das Primin (BR. BLOCH und KAERER), das eiweißfreie Selleriedialysat (JADASSOHN und ZARUCKI), das eiweißfreie Hühnererei (JADASSOHN), Jodoform, Terpentin usw.

Vigantol. GORDON und LIEBERMANN¹ berichten über Idiosynkrasien gegen Vigantol, die bei 15 von 200 untersuchten Kindern beobachtet werden.

Kochsalz, Essigsäure usw. URBACH-WILHEIM² konnten bei Lichen urticatus *Kochsalz* als Allergene feststellen, bei anderen Fällen wurden *Essigsäure-Natriumacetat, Natriumcitrat und Zucker* als Allergene angesprochen. Durch Eliminierung verschwanden die Erscheinungen. Liegt hier noch echte Überempfindlichkeit vor oder eine zu Ekzem prädisponierende Störung des Mineralstoffwechsels?

Arsenik und Salvarsan. Im großen und ganzen finden wir zwischen beiden Stoffen keine wesentlichen Verschiedenheiten in den nach ihrer Anwendung auftretenden allergischen Reaktionen. Überempfindlichkeitszustände nach Salvarsaninjektionen sind angesichts der Häufigkeit, mit der dieses Mittel angewandt wird, selten. Oft mag die gleichzeitige Verwendung anderer Mittel, besonders das Quecksilber die Disposition erhöhen. Größe der Dosis und Dauer der Anwendung spielen nach J. K. MAYR und J. THIEME³ keine ausschlaggebende Rolle. Ein Teil der Erscheinungen nach Salvarsan sind Folgen der *Syphiliserkrankung*, wie JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion, *Neurorezidiv*, sogenanntes *Spirochätenfieber*. Man kann unmittelbar nach Salvarsaninjektion nicht selten den sogenannten *angio-neurotischen Symptomenkomplex* beobachten. Ferner *Exantheme* von scharlachartigem Aussehen oder solche, die an *Erythema multiforme* erinnern. Dann *Gelenk- und allgemeine Gliederschmerzen, Neuritiden, Brennen, Jucken, Kribbeln, Urticaria, Conjunctivitis, ekzemartige Dermatitis, Albuminurien*, oft hohe *Eosinophilie, Ikterus, Melanose*.

KREBS⁴ beschreibt einen interessanten Fall von *Salvarsanidiosynkrasie*. Während einer antiluischen Behandlung mit Neosalvarsan wurde eine paravenöse Injektion von Altsalvarsan in den linken Arm gesetzt; Shock mit Atemnot und Krampfhusten, hochgradige Schwellung des ganzen linken Armes, 8 Tage langes Fieber.

Die frühzeitig einsetzenden allergischen Erscheinungen sind meist sehr flüchtig, es gibt aber auch sogenannte *Späte-xantheme*, die oft erst 8 Tage nach der

¹ GORDON u. LIEBERMANN: Amer. J. med. Sci. 183, 784—795 (1932).

² URBACH u. WILHEIM: Klin. Wschr. 1932 I, 1012—1014.

³ MAYR, J. K. u. J. THIEME: Arch. f. Dermat. 131 (1921).

⁴ KREBS: Münch. med. Wschr. 1931 II, Nr 50, 2113.

Injektion auftreten, manchmal mit Fieber, ernsten Allgemeinstörungen, Bewußtseinstrübungen. In seltenen Fällen von offenbar ganz besonderer idiosynkrasischer Disposition kommt es zu *epileptiformen Anfällen*, schwerer Bewußtlosigkeit, zum Exitus. Anatomisch ergibt sich dann meist eine *Encephalitis haemorrhagica*.

Insulin. Auch nach *Insulin* hat man allergische Erscheinungen, besonders urtikarieller Natur gesehen. Bei einem von LEREBoullet, LELONG und FROSSARD¹ beobachteten Fall eines 4 jährigen Kindes war bemerkenswert, daß die Reaktion auf Insulin allem Anschein nach durch prophylaktische Masern- und Diphtherieseruminjektionen ausgelöst war, die also offenbar sensibilisierend gewirkt hatten. Es kam sofort nach der Insulineinspritzung zu *generalisierter Urticaria*, dann kamen Ödeme mit Albuminurie dazu.

STORM VAN LEEUWEN macht darauf aufmerksam, daß man bei Schweinefleischidiosynkrasie vorsichtig mit dem meist aus Schweinepankreas hergestellten Insulin sein müßte.

ALLAN und SCHERER² fanden bei einem großen Material von *Zuckerkranken* bis zu 10% allergische Erscheinungen nach *Insulin*.

CADE, BARRAL und ROUX³ beschäftigen sich mit den allergischen Erscheinungen nach *Insulininjektionen*. Es kommt Anwesenheit von *Eiweißkörpern*, aber auch eine *spezifische Wirkung des Insulins* in Betracht, doch sind allergische Erscheinungen (Hautrötung, Urticaria, Ödeme usw.) relativ selten. Therapeutisch wird *Wechsel des Präparates*, bzw. Desensibilisierung mit sehr kleinen, ansteigenden Dosen empfohlen, ferner Calciuminjektionen. Daß wohl meist Begleitstoffe des Insulinpräparates eine Rolle spielen, beweisen Beobachtungen von GRISHAW⁴ an einem Patienten, der gegen zwei Fabrikate von Insulinpräparaten allergisch war, gegen ein drittes nicht, wobei es dem Autor gelang, die allergene Substanz durch Aceton auszufällen.

BERGER und HANSEN⁵ kommen zu der Ansicht, daß Insulinallergie weder durch das Insulin selbst noch durch das tierische Eiweiß hervorgerufen wird, sondern durch verunreinigende *Begleitkörper unbekannter chemischer Natur*. Man soll weitgehend *gereinigte* Insuline verwenden. Desensibilisierende Behandlung gelingt meistens. Das Vorgehen kann durch Verwendung einer 5—10fachen Verdünnung des Handelspräparates mit physiologischer Kochsalzlösung erleichtert werden, auch kann man mit Erfolg $\frac{1}{2}$ Stunde vor jeder Hauptinjektion eine Vorinjektion von 0,5—1 Einheit Insulin subcutan verabfolgen.

Nach GREIFF⁶ beruht die Allergie gegen *Insulin* nicht auf einer Vereinigung mit Eiweißsubstanzen, sondern hängt am Insulin selbst. Bekanntlich können nach FREUDENBERG gewisse aminosäure Komplexe vom Insulin nicht abgetrennt werden ohne Störung der Insulinwirkung als solche. Meines Erachtens sind aber doch wohl die unerwünschten Beimengungen in erster Linie in Betracht zu ziehen, da zu oft Wechsel des Präparates hilft. GREIFF behandelt die Allergie mit Klistieren von glucoensaurem Calcium.

¹ LEREBoullet, LELONG u. FROSSARD: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 40, No 27 (1924).

² ALLAN u. SCHERER: Endocrinology 16, 417—430 (1932).

³ CADE, BARRAL u. ROUX: Presse méd. 1931 II, 1917—1920.

⁴ GRISHAW: J. amer. med. Assoc. 97, 1885 (1931).

⁵ BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 133—142 (1932).

⁶ GREIFF: Klin. Wschr. 1931 II, Nr 42, 1955.

Auch SCHILL¹ macht Vorschläge, wie der *Insulinallergie* zu begegnen sei: Zunächst schlägt er einen Wechsel des Präparates vor. Wenn das nicht genügend hilft, rät er, kurz vor der subcutanen Insulininjektion eine ganz *kleine Menge Insulin intracutan* zu geben. Bei stärkeren Erscheinungen, Urticaria u. dgl. soll man *desensibilisieren*, und zwar durch Intracutaninjektionen, die mit sehr verdünnten Lösungen beginnen und allmählich zu stärkeren Konzentrationen weiterschreiten. Man nehme erst dann unverdünntes Insulin, wenn die Verdünnungen reaktionslos vertragen werden.

Resorcin. NATHAN und STERN² zeigen durch chemische Analyse bei einem Fall von *Resorcinidiosynkrasie*, wie spezifisch die Allergie an eine bestimmte Anordnung des Moleküls gebunden ist, da von den *drei isomeren Dioxybenzolen, Resorcin, Brenzkatechin* und *Hydrochinon* nur ersteres die Überempfindlichkeitserscheinungen auslöste.

Cinchophen. Als typisches Beispiel der Allergieentstehung gegen Stoffe chemisch bekannter Konstitution möchte ich die von FINK³ bearbeitete Überempfindlichkeit gegen *Cinchophen* anführen, gegen das sich nach vorheriger Eingabe anscheinend besonders leicht Allergie erzielen läßt, so daß bald eine spezifische Hautreaktion schon in der Verdünnung 1 : 1000 eintritt.

Aus den für das Verständnis *allergischer Sensibilisierung im allgemeinen* prinzipiell wichtigen Untersuchungen von R. L. MAYER⁴ möchte ich folgende wesentlichen Punkte herausgreifen:

MAYER geht vom Wesen des *Ursolasthmas* aus, von dem er feststellt, daß es eine echte allergische Erkrankung und nicht die Folge einer primär toxischen Wirkung des *Paraphenylendiamins* sei. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind die *chinoiden Umwandlungsprodukte* wie beim *Ekzem* die eigentlich *asthmogenen* Substanzen.

Aber hier tritt ein *Unterschied zwischen Haut und Respirationsschleimhaut* zutage: diese wird durch die *verschiedensten Chininkörper* sensibilisiert, für jene kommt anscheinend nur das *Parachinondiimin* in Betracht. MAYER unterscheidet „*Vergiftungen*“ von den *Allergien*. Bei den „*Vergiftungen*“ durch aromatische Amine kommt das Krankheitsbild durch eine *direkte* Reaktion der intermediär entstehenden höher oxydierten Zwischenprodukte mit gewissen Körperbestandteilen, z. B. Hämoglobin, zustande. Die *Ekzeme* jedoch sind Äußerungen einer *Idiosynkrasie*, sie werden nur durch die *oxydierten Zwischenprodukte* ausgelöst, es handelt sich um eine Gruppenüberempfindlichkeit allein gegen die chinoiden Oxydationsprodukte, die Hydroxylaminderivate sind völlig wirkungslos. Auch das *Asthma* nach aromatischen Aminen ist eine *allergische* Erkrankung, es ist bisher mit Sicherheit nur beim Paraphenylendiamin beobachtet worden. Als auslösende Ursache kommt mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls das chinoiden Umwandlungsprodukt in Betracht.

Auch gegen *Metalle* werden Idiosynkrasien beobachtet. Ich will nur wenige Beispiele anführen:

Quecksilber. KYRLE⁵ beschreibt einen Fall von Periostitis luetica, der im Anschluß an eine Injektion von 0,05 Hydrargyricum salicylicum mit Fieber,

¹ SCHILL: Ther. Gegenw. **72**, 147—151 (1931).

² NATHAN u. STERN: Dermat. Wschr. **1930 II**, 1471—1475.

³ FINK: J. Allergy **1**, 280—282 (1930).

⁴ MAYER, R. L.: Arch. f. Dermat. **156** (1928) u. Klin. Wschr. **1928**, 1958.

⁵ KYRLE: Arch. f. Dermat. **113** (1912).

Erbrechen, Mattigkeit reagierte. Auf die zweite Injektion stellte sich 40° Fieber, universelles Erythem mit einzelnen Bläschen, starkes Lidödem, ferner Hg-Stomatitis ein. Auch hier konnte KYRLE mit dem Serum eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Quecksilber auf Meerschweinchen übertragen.

Nickel. Schon früher wurden von BLASCHKO Fälle beschrieben. In neuester Zeit beschäftigt sich eine ausführliche Arbeit von SCHITTENHELM und STOCKINGER¹ mit der Idiosynkrasie gegen Nickel, vor allem ihrer sinnfältigsten Manifestation, der „Nickelkrätze“, einem allergischen Ekzem (man vgl. S. 93 die Chininkrätze). Man findet an den von Kleidern unbedeckten Stellen von Arbeitern in Nickelfabriken, an den Armen, Fingern usw., pustulöse, krätzeartige, flächenförmig ausgebreitete Ekzeme. Auch Gesicht und Hals können betroffen, Ödem der Lider, Conjunctivitis vorhanden sein. Auftreten meist 8 bis 20 Tage nach Beginn der Beschäftigung mit Nickel. Selten Fieber, mäßige Eosinophilie, 5—7%. Die Neigung des Ausschlages, bei neuer Berührung mit Nickel von neuem auszubrechen, ist groß. Die Zeit der Menses brachte in den Kieler Fällen oft wesentliche Verschlimmerung. Die Patienten zeigten auch starke Intracutanreaktion mit einer Nickelsulfatlösung (1 : 1000), die bei gesunden Kontrollpersonen ausblieb. Andere Metalle ergaben keine Reaktion. Nach SCHITTENHELM ist das *Nickelekzem ebenso wie andere Ekzeme*, „eine Reaktion des Hautgewebes auf den veränderten Funktionsablauf überempfindlicher Epithelzellen“. Die Haut ist für Nickel *sensibilisiert*. Das Nickel nimmt, wie es scheint, eine Sonderstellung ein, da mit den anderen in der Galvanisierungsanstalt verwandten Schwermetallen nicht sensibilisiert werden konnte. Da andere Schwermetalle bei Sensibilisierten von sich aus kein Ekzem hervorrufen können, ist die Sensibilisierung streng *spezifisch*. Auch bei dieser Sensibilisierung legen die Autoren den Hauptnachdruck auf die *Umstimmung des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Erhöhung des Vagustonus* (vgl. S. 17). SCHITTENHELM und STOCKINGER nehmen eine weitgehende Wesensgleichheit der Eiweißüberempfindlichkeit und der Nickelidiosynkrasie an.

Solganal. KONRAD und PANNING² beschreiben eine schwere diffuse Erythrodermie, an der die Patientin infolge jauchigen Decubitus schließlich verstarb, nach einer Kur mit *Solganal-B*.

MILIAU³ beschrieb ein „*Erythem des 9. Tages*“, das besonders leicht nach Injektion von *Salvarsan* und *wässrigen Goldlösungen* auftritt und von MILIAU mit einer biotropen Reizwirkung des Organismus erklärt wird. W. HEUCK⁴, der sich eingehend auf Grund reicher klinischer Erfahrung mit diesem Phänomen beschäftigt, kommt zur Auffassung, daß die Ansicht mancher Autoren, welche die Erscheinung für *allergisch* halten, *nicht richtig* sein könne. Dagegen spricht vor allem die *Reaktionsform des Blutbildes*, die rein infektiös und nicht allergisch ist. Es scheint, daß durch die Reizwirkung im Körper latent vorhandene Mikroorganismen wieder virulent werden.

Mit einigen Worten soll auch einer Idiosynkrasie gedacht werden, die nicht zu den allergischen (in der dargestellten Bedeutung des Wortes) gehört, der *Idiosynkrasie gegen Licht*. Manche Menschen zeigen bei Belichtung leichte

¹ SCHITTENHELM u. STOCKINGER: Z. exper. Med. 45, 58.

² KONRAD u. PANNING: Med. Klin. 1930 II, 1744—1748.

³ MILIAU: Bull. Acad. Méd. Paris 3, 109 (1933).

⁴ HEUCK, W.: Med. Klin. 1934.

bis schwere Hauterscheinungen, die in einzelnen Fällen bis zu furchtbaren Verstümmelungen fortschreiten. Als *Hydroa aestivale* bezeichnet man einen Bläschenausschlag, der bei disponierten Individuen durch Sonnenbestrahlung entsteht. Die Ursache für diese Zustände wurde zum Teil in dem in pathologischer Menge gebildeten, im Gewebe gespeicherten und photodynamisch wirkenden *Porphyrin*, dem eisenfreien Derivat des Blutfarbstoffes, gefunden. Der *Porphyrimus* ist Beispiel einer eigenartigen Lichtsensibilisierung durch ein *körpereigenes* Gift. Die Ursache für die abnorm starke Porphyrinbildung ist in erster Linie eine *konstitutionelle*¹.

Übrigens ist das Porphyrin sicherlich nicht allein an den so häufigen pathologischen Lichtwirkungen schuld. Nicht allein, daß vielleicht noch andere photodynamische Stoffe (z. B. Urobilin) in die Zirkulation kommen, der Lichtreiz wirkt anscheinend vielfach direkt auf die Zellen. BRUMMER² stellt dar, daß das Licht *ganz denselben Einfluß wie parenteral zugeführte Eiweißkörper oder auch Reizstoffe ausübe*, und zwar scheinen sich die Vorgänge an den Kolloiden der Zellmembran abzuspielen.

Sogenannte physikalische Allergie. DUKE geht noch weiter und spricht von *physikalisch bedingten Überempfindlichkeitserkrankungen überhaupt: durch Licht, Hitze, Kälte, mechanische Reize*. Durch die physikalische Schädigung bildet sich anscheinend aus dem Gewebseiweiß ein Shockgift nach Art des Histamins. Verhängnisvoll kann eine *Kälteallergie* besonders beim *kalten Baden* im Freien werden, da das plötzliche Auftreten eines *Shockzustandes den sofortigen Tod* herbeiführen kann. Vgl. die Fälle THANNHAUSERS³, GRASSLS⁴ u. a.

Nach URBACH ist es bis jetzt für die meisten Fälle noch unentschieden, ob man bei den Zuständen von Wärme-Kälteurticaria, Urticaria factitia von eigentlicher Allergie sprechen darf oder nur von Vasoneurose mit einer spezifischen Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems (vgl. URBACH und FASAL⁵). Therapeutisch hält URBACH für wichtig: Aufdeckung und möglichste Beseitigung der prädisponierenden Momente, Versuch einer Toleranzerhöhung gegen das schädigende Agens, Versuch einer unspezifischen Desensibilisierung, Anwendung von Sympathol, Ephetonin, Calcium usw. Der gleiche Autor⁶ berichtet von einem Fall von physikalischer Urticaria, bei dem die urtikarielle Reaktion erst einige Stunden nach dem mechanischen Reiz eintritt und nach 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Auch hier handelte es sich um das Freiwerden einer *entzündungserregenden Substanz*, die aber keinen Histamincharakter hatte. MARQUARD⁷ und SCHLENKER⁸ loben die sehr gute Wirkung intravenöser Calciuminjektionen gegen Kälteurticaria.

Schließlich noch einige Beispiele von Fällen, bei denen sich die Allergie gegen ein Arzneimittel *erst nach längerem, anfangs reaktionslosem Gebrauch* einstellte, was mir für die Frage einer *allmählichen Sensibilisierung* wichtig erscheint:

¹ Vgl. KÄMMERER: Biologie und Klinik der Porphyrine. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933. — ² BRUMMER: Dermat. Kongr. Dresden 1925. — ³ THANNHAUSER: Münch. med. Wschr. 1932, 1890. — ⁴ GRASSL: Münch. med. Wschr. 1932, 1469. — ⁵ URBACH u. FASAL: Wien. klin. Wschr. 1933, Nr 35. — ⁶ URBACH u. FASAL: Klin. Wschr. 1929 II, 2368—2371. ⁷ MARQUARD: Dermat. Wschr. 1933, Nr 8. — ⁸ SCHLENKER: Münch. med. Wschr. 1933, Nr 25. — Weitere Literatur über Kälteurticaria: DUKE, J. amer. med. Assoc. 84, 736 (1925); Arch. of Dermat. 13, 176 (1926); Allergy etc. (Monogr.). — LEHNER, Klin. Wschr. 1929, Nr 7. — PERUTZ, BRÜGEL und GRÜNFELD, Klin. Wschr. 1929, 1999. — BERNSTEIN, Dermat. Z. 64, 242 (1932). — A. E. KLEIN, Dermat. Wschr. 1932, Nr 49.

1. Fall ZEISSLER¹. *Veronal* wird längere Zeit ertragen, dann plötzlich jedesmal Ekzem an der Glans.

2. Fall HUEBERS². *Luminal*. In 40 Tagen 30 Tabletten zu 0,5 g, dann zum erstenmal papulomakulöses Ekzem, morbilliformes Exanthem.

3. Fall STIELS³. Aspirin zweimal täglich 0,6 g, über 6 Jahre ohne jede Störung. Im siebenten Conjunctivitis, Ödeme, Urticaria. Nach Aussetzen Verschwinden der Erscheinungen. Gleichzeitig blieb chronischer Rheumatismus weg.

4. JOLOWICZ⁴ hebt hervor, daß Arzneimittelidiosynkrasie fast stets nach häufiger wiederholten Gaben eintrete, ebenso geht nach ROEDER⁵ in der Regel eine wiederholte Darreichung voraus. Nach LUTZ⁶ sind auch Fälle beobachtet (von BLICKERT⁷, ATZROFF⁸, JAKOB⁹, in denen nach Abklingen der ersten Eruption ein neuer, zum Teil heftigerer Schub sich spontan wiederholte.

Zum Verständnis der Arzneimittelallergien mag auch das Forschungsergebnis STORM VAN LEEUWENS¹⁰ und seiner Mitarbeiter beitragen, daß nämlich das Blut von allergisch Erkrankten in geringerem Grade imstande ist, Alkaloide, Salicylsäure und ähnliche Substanzen zu binden als das normale Blut.

Eine ausführliche zusammenfassende Arbeit von TOUTON¹¹ bringt eine Reihe von symptomatischen und sonstigen Mitteilungen über eine ganze Anzahl von Idiosynkrasien, besonders gegen Pflanzen und Pflanzenstoffe. Es sei auf die Arbeit verwiesen, eine eingehende Berücksichtigung ist aus Raumgründen nicht möglich.

V. Die Allergene und die diagnostische Prüfung auf Allergie.

Sobald bei einer Erkrankung der Verdacht besteht, daß sie eine allergische Grundlage haben könnte, empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

1. Das Wichtigste ist zunächst eine *sehr exakt geführte Anamnese* über die Auslösbarkeit der Erkrankung durch bestimmte Stoffe, Allergene, seien diese nun stomachal aufgenommen, inhaliert oder auf andere Weise dem Körper einverleibt. Welche Stoffe für die einzelnen Erkrankungen eine besondere Rolle spielen, ist in den betreffenden Abschnitten zu finden.

2. Man achte auf *Eosinophilie*, vgl. Kapitel VI.

(3. Man untersuche auf *hämoklasische Krise*, vgl. Kapitel VII.)

4. Man stelle mit Extrakten von Allergenen, die ätiologisch verdächtig sind, *Hautreaktionen* an.

Diese Hautreaktionen zur Prüfung auf Allergie, die letzten Endes auf die Tuberkulinreaktion zurückgehen, wurden während des Krieges in erster Linie

¹ ZEISSLER: J. amer. med. Assoc. 58 (1912).

² HUEBER: Münch. med. Wschr. 1919.

³ STIEL: J. amer. med. Assoc. 59.

⁴ JOLOWICZ: Ther. Halbmh. 1920.

⁵ ROEDER: Ther. Halbmh. 1919.

⁶ LUTZ: Ther. Halbmh. 1921, 489.

⁷ v. BLICKERT: J. amer. med. Assoc. 61.

⁸ ATZROFF: Ther. Gegenw. 1919.

⁹ JAKOB: Dtsch. med. Wschr. 1919.

¹⁰ STORM VAN LEEUWEN: Siehe S. 127.

¹¹ TOUTON: Zbl. Hautkrkh. 17, H. 3 (1925).

von amerikanischen Autoren studiert, besonders von WALKER¹, ferner von LONGCOPE², RAMIREZ³, BROWN⁴, SCHLOSS⁵ u. a. In Frankreich besonders von WIDAL⁶, PASTEUR VALLERY-RADOT⁷ u. a., in Holland von STORM VAN LEEUWEN.

Schon aus dem Kapitel Idiosynkrasie ist zu ersehen, welche Fülle von Substanzen als Allergene in Betracht kommen können. Es ist undenkbar, nur mit dem größeren Teil der 'möglichen Stoffe Hautreaktionen anstellen zu wollen. Um so wichtiger ist es, durch kluge und sachkundige Befragung herauszufinden, ob gewisse Allergengruppen wahrscheinlicher sind als andere. Am besten benützt man, um nichts Wesentliches zu übersehen, *geeignete Fragebogen* (vgl. S. 328). Ich erwähne hier auch die Fragebogen von BERGER, DEKKER usw.

Hautproben. Vielen, die dem allergischen Forschungsgebiet ferner stehen, erscheinen die Hautproben als der eigentliche Angelpunkt des ganzen Forschungsgebietes: Man vermutet allergische Ätiologie, stellt Hautproben an, findet rasch die Überempfindlichkeit und schreitet zur Desensibilisierung. So stellt man sich das in der Ferne vor, es ist nur schade, daß die Dinge tatsächlich viel schwieriger liegen und die Hautproben in der Mehrzahl der Fälle teils nicht genügend anwendbar sind, teils nicht zum Ziel führen. Bei einer großen Anzahl von Kranken ist es schon gar nicht möglich, die Hautreaktionen mit einiger Vollständigkeit durchzuführen, teils weil die Patienten nicht wollen, teils weil sie nicht können. Aber die Verwertbarkeit der Hautreaktionen hängt weiterhin von allerlei Umständen ab. Ganz abgesehen von der Brauchbarkeit der Extrakte, sind vor allem *unspezifische Beeinflussungen* des Reaktionsausfalls zu berücksichtigen. Es würde zu weit führen, hier auf alle diese Momente einzugehen, ich darf vielleicht auch hier wieder auf Früheres verweisen. Wer sich ausführlich über Hautprüfungen im allgemeinen, besonders auch unspezifische Beeinflussungen unterrichten will, dem sei die eingehende Monographie von MOOG⁸ empfohlen.

Fragen wir uns nun hinsichtlich *menschlicher Erkrankungen* und nicht theoretischer Tierexperimente: Was ist ein *Allergen*? — so ist natürlicherweise die Antwort: Eine Substanz, die beim Menschen *allergische Symptome* auslöst. Wenn wir in einem zu allergischen Hautproben dienenden Extrakt die eigentlich wirksame Substanz analysieren wollen, so wird uns für ihr Vorhandensein, ihr Fehlen, ihre Anreicherung, ihre Abschwächung immer nur die Stärke der *Hautreaktion* maßgebend sein können. Weiter vorn ist schon Verschiedenes berichtet über die Möglichkeit der Antigenwirkung von Nichteiweißen. Über die *Natur der in den Extrakten vorhandenen Allergene* stellte STORM VAN LEEUWEN fest, daß sie in *Wasser* und *Alkohol löslich*, aber unlöslich in wasserfreiem *Äther* und *Chloroform* sind. Durch Ultrafilter (z. B. Kollodiummembranen) und die üblichen *Dialysenhülsen* werden sie *zurückgehalten*. Sie vertragen *Erhitzen* auf 100° und manchmal sogar auf 120° während einer halben Stunde. Die Eiweiß-

¹ WALKER: J. med. Res. 1917, 35.

² LONGCOPE: J. of exper. Med. 1915, 22.

³ RAMIREZ: N. Y. med. J. 1920, 112.

⁴ BROWN: J. of Immun., März 1922.

⁵ SCHLOSS: Amer. J. Dis. Childr. 3 (1912).

⁶ WIDAL usw.: Soc. méd. Hôp., 13. Febr. 1914.

⁷ PASTEUR VALLERY-RADOT: Presse méd. 1925, No 23.

⁸ MOOG: Hautfunktionsprüfungen. Jena: Gustav Fischer 1927.

natur steht also keineswegs bei allen fest. Im Gegensatz dazu kamen KLEWITZ und WIGAND¹ zu folgenden experimentellen Ergebnissen: Sie sind *hitzebeständig*. Sie finden sich nach *Hitzeokoagulation* des Extraktes *im Filtrat* und werden durch Ammoniumsulfat nicht gefällt, sie sind *dialysabel*. Sie werden von Tierkohle quantitativ adsorbiert. Sie sind in physiologischer Kochsalzlösung löslich, aber unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, sie sind biuretnegativ. Es handelt sich also offenbar um *niedrig molekulare Substanzen*, die wohl keine Lipoide sind. Eiweißspaltprodukte kommen in Betracht, vielleicht auch Eiweißkörper, aber *nicht die gewöhnlichen hitzeokoagulablen, undialysablen, biuretgebenden*. Allerdings konnte bei sogenannten „Klimaallergenen“ gar kein Stickstoff nachgewiesen werden. L. ADELSBERGER² untersuchte näher die wirksame Substanz des Stauballergens, gegen das so viele Asthmatiker trotz größter Verschiedenheit in der Provenienz der Staubarten positiv reagieren. Das Stauballergen war in einer chemisch einheitlichen, faßbaren Fraktion enthalten. Die wirksame Substanz verhielt sich chemisch ebenso wie die wirksame Substanz in anderen Allergenen, wie sie andere Autoren untersuchten, z. B. Pollen, Bettfedern, Extraktmischungen. Die Substanz ist gekennzeichnet durch ihre geringe Beeinträchtigung durch Hitze und durch ihre Unlöslichkeit in den üblichen chemischen Lösungsmitteln. Sie ist jedoch löslich in Wasser und Salzlösungen und geht völlig in den Alkoholrückstand über. Es ist fraglich, ob die Natur der Allergene einheitlich ist, ja unwahrscheinlich. Auch STORM VAN LEEUWEN bestreitet die Eiweißnatur mancher Allergene. Es ist daran zu erinnern, daß JADASSOHN³ auch für das Allergen des Hühnereiweißes bei Hühnereiweißidiosynkrasikern feststellte, daß eine Nichteiweißsubstanz die wirksame ist. Gilt das also schon für Stoffe bzw. Extrakte, in denen Eiweißkörper reichlich vorhanden sind, dann um so mehr für Allergene relativ einfachen chemischen Baues, z. B. Arzneimittel. Ich darf an dieser Stelle darauf verweisen, was vorn über Lipoid-, Arzneimittelantigene, Diazoniumkörper gesagt ist. Ähnliche Versuche wie KLEWITZ und WIGAND stellten LEWIS und GRANT⁴ mit einem Extrakt aus *Heringsmuskeln* bei einem *Fischidiosynkrasiker* an. Mit dem Extrakt wurden Fällungen mit Essigsäure, Alkohol, Phosphorwolframsäure und Bleiacetat vorgenommen. Zum Vergleich der Wirksamkeit diente eine Histaminlösung 1 : 3000. Es ergab sich, daß die wirksame Substanz weder koagulierbares Eiweiß noch Histamin, sondern wahrscheinlich mit *Nucleinsäure* irgendwie verwandt oder verknüpft ist.

Die Bewertung der Hautproben bei den einzelnen Forschern bewegt sich immer noch in Extremen. In einer neueren Arbeit von den italienischen Autoren FRUGONI und MELLI⁵ fällt auf, daß in einer Sitzung innerhalb 1 Stunde etwa 70—80 cutane Reaktionen ausgeführt werden. Ganz abgesehen von dem riesigen Arsenal an Extrakten, das hierzu notwendig ist, erscheint es fraglich, ob eine solche Riesenzufuhr von allergenen Substanzen allein wegen ihrer Quantität für die Antwort des Organismus gleichgiltig sein kann.

Die wichtigsten Gruppen von Allergenen sind *Staubarten, Nahrungsmittel, Chemikalien und Arzneimittel, Pollen, Bakterien*. Die beiden wichtigsten Wege des Eindringens in den Körper: *Inhalation* und *stomachale* Aufnahme. Da es darauf ankommt, eine bestimmte Anzahl von Extrakten vorrätig zu haben,

¹ KLEWITZ u. WIGAND: Klin. Wschr. 6, 1432 (1927).

² ADELSBERGER: Z. Hyg. 110 (1929).

³ JADASSOHN: Schweiz. med. Wschr. 56, 667 (1926).

⁴ LEWIS u. GRANT: Heart 13, 219 (1926).

⁵ FRUGONI u. MELLI: Ber. I. internat. Asthmakongr. Le Mont-Dore 1932.

empfehlen sich Übersichten über die wichtigsten Allergene. Ich möchte hier zunächst eine Tabelle von COKE¹ anführen über die gewöhnlich von ihm zur Hautprüfung verwandten Substanzen. Die Zahl in Klammern hinter den Stoffen bedeutet die Anzahl von positiven Hautreaktionen, die COKE mit ihnen hatte:

1. *Nahrungsmittel*. a) Vegetabilische: Äpfel, Mandeln (6), Spargeln, Bananen (2), Gerste (3), Bohnen (7), Runkelrübe (1), Brasilnuß (2), Kohl (6), Gelbrübe, Sellerie, Kakao, Cocosnuß, Weizen (15) [und zwar Gliadin, Glutenin, Globulin, Leukosin (3), Proteose], Kaffee (3), Getreide (2), Gurken, Weintrauben, Honig (2), türkische Bohnen, Linsen (3), Salat (2), Senf, Hafer (30), Zwiebel (2), Orange, Erbsen (3), Erdnuß, Birne (1), Ananas, Pflaume, Rettich, Himbeeren, Rhabarber (1), Reis (3), Roggen, Seezunge, Spinat (1), Erdbeeren, Zucker, Tee (2), Tomaten (6), Rüben, Walnuß (2), Kartoffeln (6). b) Animalische: Rindfleisch (1), Casein, Käse (3), Huhn (4), Stockfisch (1), Krabbe (2), Ente, Eiereiweiß (9), Eigelb, Schellfisch (1), Hering, Lactalbumin (5), Lamm, Hummer, Makrele, Menschenmilch, Kuhmilch (7), Ziegenmilch, Auster, Schwein (2), Salm, Kalbfleisch, Pepton, Rinderserum (1), Pferdeserum (1).

2. *Federn* (40), und zwar von Papagei, Huhn, Ente, Gans.

3. *Haare*. Ziege, Schwein, Meerschwein, Mensch (5), Katze (29), Hund (15), Kaninchen (5), Schafwolle, Pferdehautschuppen (49), Rind (3).

4. *Bakterien*. Streptoc. non-haemolyticus, Str. haemolyticus, Str. viridans, M. catarrhalis, Diphtheriebacillus, M. tetragenus, Staphylococcus pyogenes aureus, citreus, albus, Pneumococcus I, II, III, B. coli.

5. *Pollen* (39). Timothee, Rose, Weide, Sonnenblume, Agrostis, Ambrosiaarten, Klee, Korn, Obstgartengras, Fichte, Hornstrauch, Junigras, gelbes Buchgras, Gänseblümchen, Goldrute, Löwenzahn, Ahorn, Ulme, Birke (vgl. S. 232).

6. Verschiedenes: Tabak, Chinin usw.

Es ist zu bedenken, daß je nach der Gegend, der Flora, den Landessitten, der Verbreitung bestimmter Tiere und Gebrauchsgegenstände, der üblichen Ernährung, die Häufigkeit der Reaktion auf das eine oder andere Allergen eine sehr verschiedene sein wird. Es sind daher auch die Zahlen COKEs keineswegs maßgebend für alle anderen Gegenden und Länder. Die Haupttypen verhalten sich indes auch anderswo nicht anders. Wie wir sehen, waren in COKEs Fällen die meisten Individuen gegen *Pferdehautschuppen* empfindlich, es folgen *Federn*, *Pollen*, *Hafer*, *Katzenhaare*. Die anderen Substanzen sind weniger häufig positiv. Die Bezeichnung positiv will hier nur besagen, daß die betreffenden Individuen eine cutane oder intracutane positive *Hautreaktion* zeigten.

BERGER und HANSEN² stellen umstehende Liste der für die Praxis wichtigsten Allergenextrakte auf. Durch Mischung der unter den römischen Ziffern vereinigten Extrakte stellen die Autoren sogenannte „*Gruppenextrakte*“ her. Die Patienten werden im allgemeinen zuerst mit den Gruppenextrakten geprüft. Reagiert ein Gruppenextrakt positiv, so wird er „aufgesplittert“, d. h. es wird dann noch eine Prüfung mit den Einzelextrakten des Gruppenextraktes angestellt.

Auch die *Sächsischen Serumwerke Dresden* bringen auf Veranlassung STORM VAN LEEUWENS *Gruppenmischextrakte* in den Handel: 1. *Tierhautschuppen* von Pferd, Rind, Hund, Katze. 2. *Klima- und Hausallergene*, Schimmelpilze, Bettfedern, Milbengetreide, Menschenhautschuppen. 3. *Nahrungsmittel*, Fleischsorten, Vegetabilien, Fischarten. 4. *Bakterien*, Mischungen verschiedener Arten. 5. *Pollenallergene*, Gemisch von Gräser- und Getreidearten.

¹ COKE, FRANK, Asthma. Bristol: John Wright u. Sons 1923.

² BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 170.

Haare:

Ia 1. Hund

2. Pferd

3. Katze

4. Ziege

5. Schaf

Ib 6. Esel

7. Kaninchen

8. Schwein

9. Rind

31. Mensch

Federn:

II 10. Gans ungereinigt

11. Huhn ungereinigt

12. Gans gereinigt

13. Huhn gereinigt

Stoffasern:

III 51. Baumwolle ungereinigt

52. Hanf

Cerealien:

IVa 14. Gerste

15. Reis

IVb 16. Gries

17. Roggenmehl

18. Roggenkleie

19. Weizenkleie

20. Weizenmehl

30. Unreines Mehl

IVc 45. Grünkern

45. Mais

47. Hafer

56. Kartoffel

57. Kartoffelschalen

Fleisch und Serum:

V 21. Rind

22. Schwein

28. Pferd

49. Hammel

50. Serum vom Pferd

Fisch

VI 23.

24.

Gemüse

VII 25. Wirsing

26. Weißkohl

27. Rosenkohl

28. Gelbe Rüben

29. Spinat

58. Sauerkraut

Hülsenfrüchte:

VIII 59. Bohnenschale

60. Bohnen (Inneres)

61. Linsen

62. Erbsen

Ei und Milch:

IX 40. Dotter

41. Klar

43. Aolan

44. Marktmilch 1:500!

*Schimmelpilze:*X 32. *Aspergillus niger*33. *Aspergillus glaucus*36. *Aspergillus fumigatus*38. *Penicillium glaucum*39. *Aspergillus nididans**Pollen (1:500, 5000, 50000):*

XI 63. Secale

64. *Anthoxanthum*65. *Dactylis*

Da theoretisch beinahe jede Substanz einmal als Allergen auftreten könnte, wodurch eine praktische Durchprüfung zur Unmöglichkeit gemacht wurde, wird auch die tabellarische Zusammenstellung ALEXANDERS¹ (*Washington*) interessieren, die von einem sehr großen allergischen Material stammt und nur Aufschluß über die häufigsten Allergene gibt. Natürlich sind regionale Verschiedenheiten denkbar.

ALEXANDER ist der Ansicht, daß im allgemeinen die Prüfung mit diesen 26 Allergenen genügt.

Die Frage, ob *cutan* oder *intracutan* gespritzt werden soll, wird verschieden beantwortet. Die intracutane Quaddelerzeugung hat zweifellos den Vorzug, stärkere Reaktionen zu veranlassen. Aber gerade deswegen halten sie viele für weniger spezifisch.

Wir verwenden nur noch gelöste Extrakte und beginnen in jedem Fall prinzipiell mit einer *cutanen* (Skarifikations-) Probe, der wir im Falle einer schwachen

¹ ALEXANDER: *Ann. int. Med.* 5, 52—56 (1931).

Reaktion eine Intracutanprobe folgen lassen. Vor sofortiger Anwendung von Intracutanreaktionen ist zu warnen, da unter Umständen unerwünscht heftige, ja gefährliche Reaktionen auftreten können.

I. Inhalationsallergene (ALEXANDER).

	Zahl der Prüfungen	Positiv %		Zahl der Prüfungen	Positiv %
Federn	5491	20,3	Pyrethrum	1153	9,3
Orris	2537	16,9	Katzenschuppen	1667	9,2
Pferdeschuppen	2798	16,6	Rinderschuppen	745	8,7
Wolle	602	11,3	Hundeschuppen	365	8,2

II. Nahrungsmittelallergene (ALEXANDER).

Weizen	1999	22,4	Erbsen	548	11,5
Ei	923	18,4	Gerste	644	10,7
Milch	1176	14,8	Roggen	946	8,9
Schokolade	285	13,9	Schweinefleisch	508	8,3
Spinat	330	13,3	Rindfleisch	527	7,7
Bohnen	822	12,9	Hafer	1711	6,7
Kartoffeln	604	12,1	Mais	1774	5,7
Tomaten	522	11,9	Reis	635	5,7
Rüben	329	11,8	Pfeffer	452	17,5

Das Resultat wird ganz regelmäßig nach $\frac{1}{2}$ Stunde abgelesen und womöglich nach 24 Stunden eine etwaige *Nachreaktion* festgestellt. Wir messen die Breite der *Infiltration* bzw. *Quaddel*, ferner die Breite der *Rötung* mit dem Millimeterstab und tragen das Resultat in eine für jeden Kranken geführte Kurve ein. Außer der sofort nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde eintretenden Reaktion sehen wir nicht selten eine *Nachreaktion* im Verlauf der ersten 24 Stunden. Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen kamen wir zu der Anschauung, daß manche allergische Individuen bei bestimmter noch unbekannter *temporärer Disposition* Nachreaktion besonders mit den Extrakten geben, die besonders reich an den für die betreffenden Individuen allergenen Stoffe sind. Bemerkenswert sind die Untersuchungen von LEHNER und RAJKA¹ über die Substanzen in den Extrakten, die zu *Spätreaktionen* Veranlassung geben. Die Autoren unterscheiden entzündungserregende Stoffe mit und ohne Spätreaktionen. Da Spätreaktionen auch häufig an entfernt gelegenen Stellen der Haut auftreten, halten dies die Autoren für den *Beweis einer künstlichen Sensibilisierung der Haut*. Alle Substanzen, mit denen so die künstliche Sensibilisierung der Haut gelang, waren *chemisch nicht definierbar* (mit Ausnahme von Senföl und synthetischem Oxyanthranol-Cignolin). Diese künstliche Sensibilisierung der Haut ist zunächst für die sensibilisierende Substanz spezifisch, die Spezifität geht aber später verloren.

Auch VAUGHAN² macht auf die *verzögerten Reaktionen* aufmerksam, die nach seiner Meinung besonders dann auftreten, wenn das Allergen chronisch auf den Körper einwirkt. Man bemerkt bei der verzögerten Reaktion meist eine leichte Verhärtung längs des Impfstiches mit Rötung der Umgebung, das Bild sei oft einer beginnenden Hautinfektion nicht unähnlich. Nach VAUGHAN'S Ansicht müsse man prinzipiell *die Hautreaktionen nach $\frac{1}{2}$, nach 4—6 und nach 24 Stunden ablesen*.

Beachtenswert ist der Hinweis TEZNER'S³, daß nahe beieinanderliegende *allergische Reaktionen* sich gegenseitig beeinflussen. Es ist zu befürchten, daß darauf in der Praxis zu wenig geachtet wird.

Ausschlaggebend für die ätiologische Bedeutung eines Allergens ist nach COCA⁴ der positive Ausfall der indirekten Testierung von WALZER, die ja mit dem PRAUSNITZ-

¹ LEHNER u. RAJKA: Krkh.forsch. 5, 57 (1927).

² VAUGHAN: J. Labor. a. clin. Med. 14, 433 (1929).

³ TEZNER: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931 II, Nr 36, 1694.

⁴ COCA: J. Labor. a. clin. Med. 18, 219—224 (1932).

KÜSTNERSchen Versuch identisch ist (s. S. 139). Sie kann auch bei Versagen der direkten Methode positiv ausfallen. Für die ätiologische Erkennung einer *Kontaktdermatitis* soll die JADASSOHNsche *Läppchenprobe* angewandt werden.

ALEXANDER und MCCONNELL¹ studierten die Ursache der Verschiedenheiten im Ausfall der *allergen Quaddeln*. Sie verwandten nicht nur Allergenextrakte, sondern auch *unspezifische Substanzen* wie Histamin, Codein und Atropin. Es zeigte sich, daß nach Injektion beider Arten von Substanzen die Quaddelgröße *variierte, je nach den Körperstellen*. Die größten Quaddeln entstanden am *Rumpf*, die zweitgrößten am Oberschenkel, die kleinsten am Vorderarm. Vielleicht liegt der die Quaddelgröße mitbestimmende Faktor in der Haut selbst und ist von der Salzkonzentration abhängig.

Über die *Häufigkeit*, mit der die einzelnen Allergenextrakte reagieren, gibt die Literatur der letzten Jahre nicht ganz gleichartige Antworten, was zum Teil durch regionale Verschiedenheiten bedingt sein mag (vgl. S.107). So erscheint es uns verständlich, daß in Schweden anscheinend eine verhältnismäßig größere Empfindlichkeit gegen Fische besteht, wie dies PETREN² mitteilte. Sicherlich ist aber auch zu nicht geringem Teil verschiedene Extraktbereitung zu bezichtigten. COKE³ stellt bei Asthma die Pferdeallergie an die Spitze. DUKE⁴, der seine Studien in Missouri anstellte, gibt folgende Häufigkeitsskala: Pferd, Rind, Schaf, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Huhn, Ente, Gans. SAMSON⁵ fand in Berlin noch am häufigsten Allergie gegen *Federn* verschiedener Herkunft, was wohl in erster Linie auf das Schlafen in Federbetten zu beziehen sein dürfte. Merkwürdigerweise erhielt SAMSON auf Pferdeschuppen nicht ein einziges Mal positive Reaktion, was er auf die überwiegende Industriebevölkerung der Großstadt zurückführt. Mir ist dieses negative Ergebnis auf Grund meiner eigenen Erfahrungen sehr verwunderlich, denn hier in München, wo es sich doch ebenfalls um Großstadt und Industriebevölkerung handelt, sehen wir Reaktionen auf Pferdeschuppen keineswegs selten (vgl. S. 119). Auch SAMSON beobachtete wie andere Autoren und wie wir selbst öfters gleichzeitig positive Hautreaktionen gegen mehrere epidermale Allergene, überhaupt *Gruppenreaktionen*, d. h. manche Asthmatiker reagieren auf tierisches Eiweiß, z. B. Fleisch, Geflügel, Fisch, andere wieder auf pflanzliche Proteine, wieder andere auf Haare, Federn usw.

PEIPERS⁶ kommt auf Grund ausgedehnter Untersuchungen zu der Ansicht, daß *Pollen*, *Tierhaare* und *Federn* am häufigsten einer klinisch nachweisbaren Allergie entsprechen.

Über die *Technik der Intracutanprobe*, der Erzeugung einer Quaddel in der Haut, brauche ich nicht viel Worte zu verlieren, da diese Technik bekannt und an vielen Stellen beschrieben ist. Die injizierte Flüssigkeitsmenge soll nicht über 0,1 ccm betragen. Von vielen Autoren wird hervorgehoben, daß die *Intracutanprobe für stark allergische Menschen keineswegs gefahrlos ist*. Auch wir haben einmal bei einem Fall von Fischidiosynkrasie einen nicht unbedenklichen Kollapszustand erlebt (vgl. S. 88).

WALKER (l. c.) ist ein entschiedener Gegner der Intracutanmethode, nicht nur wegen der Gefahr einer Allgemeinreaktion, auch weil sie zu empfindlich sei, sie gebe zu leicht unspezifische Reaktionen, „*Pseudoreaktionen*“. Auch bemängelt er ihre nicht ganz einfache Technik und ihre Unbequemlichkeit für den Kranken. Er verwendet daher nur die unten

¹ ALEXANDER u. MCCONNELL: J. Allergy 2, 23—33 (1930).

² PETREN: Kongr. inn. Med. 1926.

³ COKE: Siehe S. 107.

⁴ DUKE, W. W.: Allergy. London: Henry Kimpton 1925.

⁵ SAMSON: Med. Klin. 21, 1760 (1925); 1926, Nr 39.

⁶ PEIPERS: Z. physik. Ther. 41, H. 4.

zu beschreibende *cutane Scarifikationsmethode*. SCHLOSS, der auch diese vorzieht, führt noch an, daß gerade viele Vegetabilien nur mit Alkalien gelöst werden können, die das Extrakt für die intracutane Anwendung unbrauchbar machen. Auch STORM VAN LEEUWEN betont die gelegentliche Gefährlichkeit der Intracutanreaktionen. Nach ihm ist vor allem Wert auf die richtige Verdünnung der Extrakte zu legen. Allerdings reagieren hochempfindliche Menschen auch auf starke Verdünnung. Neuerdings haben die Arbeiten SCHITTENHELMs und seiner Mitarbeiter gezeigt, daß die *Intracutanreaktion eine allergische Umstimmung der gesamten Haut zur Folge hat*. Schon lange ist ja bekannt, daß eine intracutane Tuberkulinreaktion an einem Arm die Reaktionsfähigkeit für Tuberkulin an der Haut des anderen Armes schon in den ersten 24 Stunden verändert¹. Die *cutane Scarifikationsmethode* ist nach WALKER² nicht nur leicht auszuführen und bequem für den Kranken, sondern auch hinreichend empfindlich, aber im Gegensatz zur Intracutanprobe nicht zu empfindlich. Er führt sie folgendermaßen aus: Eine Anzahl kleiner Schnitte, jeder etwa $\frac{1}{8}$ Zoll lang, wird an der Beugeseite des Vorderarmes gesetzt. Man setzt die Schnitte mit einem scharfen Skalpell, doch nicht so tief, daß Blut fließt, wenn sie auch die Epidermis durchdringen sollen. Auf jeden Schnitt bringt man Allergienpulver und fügt einen Tropfen $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge zur Lösung des Proteins usw. und zur Ermöglichung seiner raschen Absorption zu. Anstatt pulverisierten Allergens kann man auch eine Extraktflüssigkeit, dann ohne Hinzufügen von Natronlauge, verwenden. Nach einer halben Stunde wird das Allergen gewaschen und die Reaktion notiert, gleichzeitig eine Kontrolle mit allergenfreier Lösung gesetzt. Eine positive Reaktion besteht aus einer weißen Erhebung oder Urticariaquaddel an der Impfstelle. Die kleinste noch als positiv anzusehende Reaktion muß 0,5 cm breit sein. Man kann auch gegen diese Methode manche Einwendungen machen und von amerikanischer Seite wird die intracutane Methode als die exaktere bezeichnet. So betont LARSEN³, daß die technischen Vorteile der cutanen Impfung vor der intracutanen durch ihre geringere Zuverlässigkeit aufgewogen werden. Ein Vergleich beider Methoden ergab ihm die Überlegenheit der Intracutanmethode.

Bei anscheinend sehr empfindlichen Patienten ist es jedenfalls besser, mit der Scarifikationsmethode zu beginnen und bei zweifelhaftem Resultat die Intracutanmethode heranzuziehen. Bezüglich des *Ablesens der Resultate* ist zu bemerken: Man messe stets mit einem Meßgerät den *Durchmesser der Infiltration bzw. Quaddel*, und den *Durchmesser der Rötung* und vergleiche mit der Kontrolle. Man achte auf *Lymphangitis, Lymphadenitis, Allgemeinbefinden, Temperatur, Juckreiz* usw. Erste Ablesung nach einer halben Stunde. Man beobachte aber den Patienten auch in den nächsten Stunden und Tagen wegen der *Spätreaktion*. In der Regel tritt die Reaktion *schon nach 20—30 Minuten* ein, um dann allmählich wieder abzuklingen. Von manchen Autoren (z. B. COCA⁴) wird auch das Einbringen von Allergienpulver in den *Conjunctivalsack* nach Art der alten WOLF-EISNERSchen Conjunctivalprobe empfohlen. BESCHE⁵ hatte mit dieser Methode die sichersten Ergebnisse.

Es sei hier erwähnt, daß die hohe Wirksamkeit der Extrakte oft in den stärksten Verdünnungen in der Regel für jedes Extrakt eine eigene Spritze und eigene Kanüle notwendig macht. URBACH⁶ beschreibt ein leicht sterilisierbares Allergenspritzenbesteck.

BERGER stellte Versuche über die Häufigkeit und Stärke positiver Reaktionen bei Kontrollen, d. h. anscheinend *völlig allergiefreien Menschen* an. Er

¹ Vgl. KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1920, Nr 13.

² WALKER: Arch. int. Med. 28, Nr 1 (1921).

³ LARSEN: Proc. N. Y. path. Soc. 21 (1921).

⁴ COCA: J. Labor. a. clin. Med. 18, 219—224 (1932).

⁵ BESCHE: Norsk Mag. Laegevidensk. 1922, Nr 5.

⁶ URBACH: Med. Klin. 1932, H. 40.

fand für sein Innsbrucker Material, daß *fast die Hälfte* (44%) der Menschen ohne allergieverdächtige Anamnese auch bei relativ großem Umfang der Prüfung nicht eine einzige positive Cutanreaktion zeigte. Es kamen jedoch auch bei solchen Personen ohne allergieverdächtige Anamnese positive Reaktionen vor, allerdings nicht in größerer Menge und Stärke. Große, stark positive Reaktionen wurden nur bei 10% der Untersuchten gefunden, eine Zahl, die mit der vielfach geäußerten Annahme übereinstimmt, daß etwa 10% aller Menschen manifeste oder latente Allergiker sind. Ließ BERGER jedoch aus diesem Material alle anderweitig Kranke hinweg und berücksichtigte nur 37 ganz gesunde jugendliche Männer (Wehrmänner, Mediziner), so fand er überhaupt keine einzige stark positive Reaktion.

Für unsere Cutan- und noch mehr für unsere Intracutanproben mit flüssigen Extrakten wandten wir¹ vielfach ein graphisches Meß- und Registrierverfahren an:

Wir setzen eine möglichst kleine Quaddel, beobachten in der nächsten halben Stunde Zunahme oder Abnahme dieser Quaddel und Eintreten eines Rötungshofes. Ganz systematisch wird das Resultat nach einer halben Stunde abgelesen, und zwar wird die Breite der Quaddel, bzw. der etwa eingetretenen Infiltration, außerdem die Breite der Rötung mit dem Millimeterstab gemessen und notiert. Jeder Kranke erhält eine Kurve, in welche die einzelnen Hautproben auf Millimeterpapier graphisch eingetragen werden. War die Breite der Quaddel etwa 1,2 mm, die der Rötung 3,0, so wird ein dicker Strich von 1,2 mm Länge und ein dünner von 3 mm Länge eingetragen. So übersieht man nach Vornahme einer größeren Anzahl von Hautproben fast mit einem Blick die Reaktionen des Kranken mit den einzelnen Extrakten. Die nebenstehende Kurve einer Asthmakranken wird, wie ich hoffe, die Zweckmäßigkeit einer solchen Registrierung deutlich machen. Wir wählten dieses Vorgehen, weil die Entscheidung positive oder negative Reaktion nicht immer leicht ist, besonders bei Allergikern, die ja auf Epidermis- und Staubextrakte häufig „unspezifisch“ stärker reagieren. Ich habe das Wort unspezifisch mit Anführungszeichen versehen, weil wir ja über das eigentliche „Allergen“ in diesen Extrakten noch viel zu wenig wissen, weil ja in den verschiedenen Epidermis-, Staub- usw. -Extrakten eine gemeinsame „allergene“ chemische Gruppe sein könnte, sozusagen ein allergener chemischer Kern, an dem durch Seitenketten im chemisch-serologischen Sinn Modifikationen der allergenen Wirkung zustande kommen könnten. Es wird unsere Aufgabe sein müssen, aus den verschiedenen Extrakten mehr und mehr das eigentliche Allergen rein herauszuarbeiten. Jedenfalls habe ich nach unserem Material den Eindruck, daß *monovalente* Hautallergie, d. h. gegen nur ein Allergen, sagen wir etwa Eiweiß, gerichtete, recht selten ist. Fast alle unsere Allergiker reagierten intracutan mit verschiedenen Extrakten, doch hat man den Eindruck, daß bei den einzelnen Patienten bestimmte Allergengruppen, z. B. Epidermisbestandteile stark, andere Gruppen, etwa animalische Nahrungsmittel, schwach reagieren. Daran mag eben der gemeinsame chemische „Allergenkern“ Schuld sein. In anderen Fällen sind aber die Allergene so heterogener Natur, daß nur die besonders stark ausgeprägte allergische Diathese für das Zustandekommen einer so hochgradigen Polyvalenz verantwortlich gemacht werden kann. Das gilt z. B. für den Fall von MERTENS², bei dem eine Idiosynkrasie gegen Jodoform, Sublimat, graue Salbe, Brom, Veronal, Morphinum, Bor, Zink, Erdbeeren und Krebse bestand — also gegen 10 ganz verschiedene Substanzen.

Besonders für den Anfänger beachtenswert erscheinen mir die von BERGER³ aufgestellten Reaktionstypen:

1. Ein *hyporeaktiver* Typ. *Blasse* Quaddel *ohne Hof*. 4—6—8 mm Quaddelgröße. 20—30—60 Minuten Dauer der Quaddel. Diese Form entspricht dem geringsten Grad der Reizbarkeit, bei dem die einzige klinisch wahrnehmbare Antwort ein Flüssigkeitsaustritt ist und jede arterielle Hyperämie fehlt, sowohl als Hof wie in der Quaddel, sogar

¹ KÄMMERER: Erg. inn. Med. **32** (1929).

² MERTENS: Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 39.

³ BERGER: Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 17.

°Nach- reaktion nach 6 Std.	0	Kontrolle	1. II.	
	█	Menschenhautschuppen		
	█	Pferdehautschuppen		
	█	Schweinefleisch	7. II.	
	█	Staub		
	0	Rosenkohl	9. II.	
	0	Rindfleisch		
	█	Federn	11. II.	
	█	Kapok		
	*Nach- reaktion nach 48 Std.	0	*█	Roggenmehl
**Nach- reaktion nach 48 Std.	█	**█	Weizen (gem.)	
Nachreaktion mit starken Schmerzen	█	Hundehaar	26. II.	
		Katzenhaar		
	█	Schellfisch	1. III.	
	0	Hummer		
	0	Gelbe Rüben	4. III.	
	0	Spinat		
	0	Gries	7. III.	
	0	Gänsefedern		
	0	Menschenhaar	15. III.	
	0	Reis		
0	Hühnerei	17. III.		
█	Staub			

1927

Name: N. N.

Diagnose: Asthma br.

die Rückresorption erscheint in diesen Fällen verzögert, daher die lange Lebensdauer der Quaddel.

2. Erster *normoreaktiver* Typ. *Rötliche*, meist kleinbleibende Quaddel *ohne Hof*. Geringe Vergrößerung der Injektionsquaddel, die an Größe oft hinter Typ 1 zurückbleibt. Flüchtige Quaddelrötung und oft beschleunigtes Abflachen und Verschwinden in 5—20 Minuten durch rasche Rückresorption.

3. Zweiter *normoreaktiver* Typ. *Rote* Quaddel mit *schmalem* oder *breiterem*, aber dann *blassem Hof*. — 4—6—8 mm Quaddelgröße. 20—30 Minuten Dauer.

4. *Hyperreaktiver* oder *erethischer* Typ. *Lebhaft rote*, oft auch *halbkugelig erhabene* Quaddel mit *leuchtend rotem*, *breitem* lang anhaltenden *Hof*. Hof und Quaddeln bleiben bei diesem Typ länger bestehen als bei 1 und 2, aber doch immer kürzer als bei den in der gleichen Haut gleichzeitig entstehenden stark positiven Reaktionen.

BERGER und LANG¹ stellten auch *histologische* Untersuchungen über die *allergische Hautquaddel* an. $\frac{1}{2}$ —7 Stunden nach der Injektion wurden histologische Schnitte der exstirpierten Quaddeln angelegt. Die Entzündung war schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde stark und nach 24 Stunden noch sehr ausgeprägt durch die ganze Lederhaut bis ins Unterhautfettgewebe dringend. Die Entstehung ist stürmisch, die Entzündung sehr ausgedehnt. Lebhaft neutrophile und noch stärkere eosinophile Leukocytose im Gefäßinnern, in der Gefäßwand und perivascular. Zur Gewebszerstörung besteht nur geringe Neigung. Es besteht eine

¹ BERGER u. LANG: Kongreßzbl. inn. Med. 42 (1930).

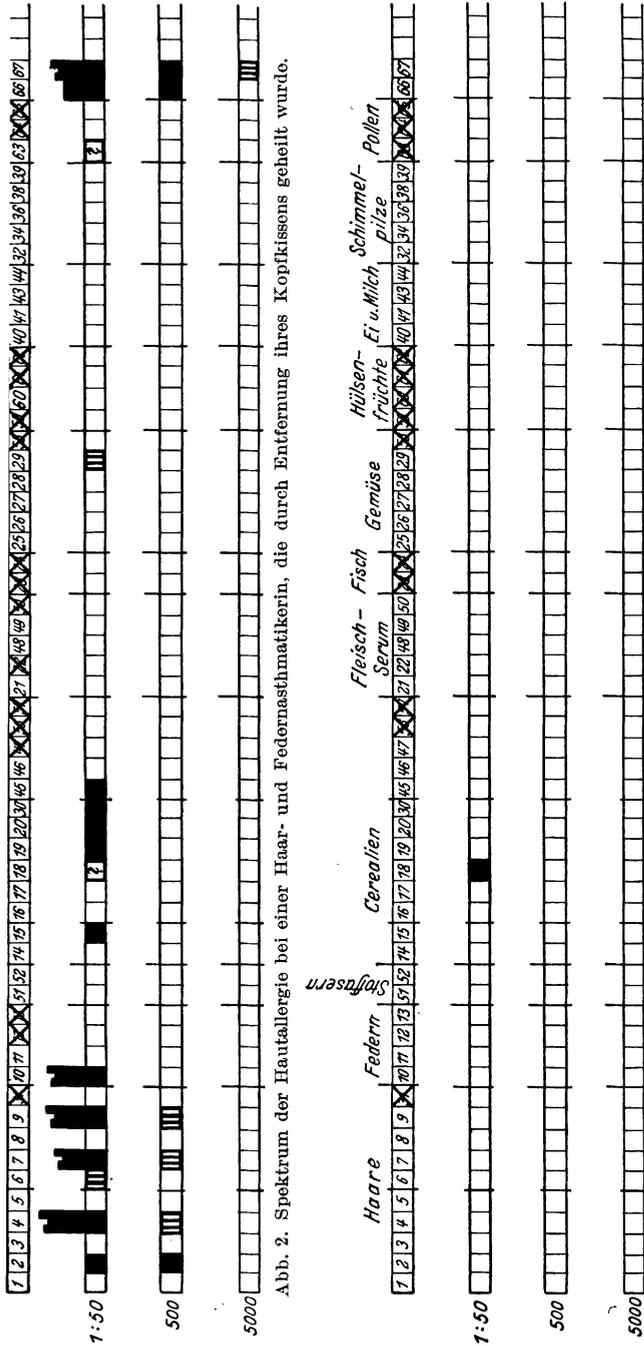


Abb. 2. Spektrum der Hautallergie bei einer Haar- und Federnasthmikerin, die durch Entfernung ihres Kopfkissens geheilt wurde.

Abb. 3. Spektrum der Hautallergie bei einem Nichtallergiker.

Zeichenschrift nach BERGER und HANSEN.

Kontrollreaktion:

- 1 . . . mm¹ . . . Minuten² = blasse Quaddel ohne Hof
- 2 . . . mm . . . Minuten = rote Quaddel ohne Hof
- 3 . . . mm . . . Minuten = rote Quaddel mit schmaltem oder blassem oder sehr flüchtigem Hof
- 4 . . . mm . . . Minuten = rote Quaddel mit starkem Hof

Allergische Reaktion:

- negativ
- fraglich
- positiv
- stark positiv
- Pseudopodien
- nicht geprüft

¹ Durchmesser der Quaddel. ² Sichtbarkeit der Quaddel.

prinzipielle Übereinstimmung mit der anaphylaktischen Entzündung, so daß histologisch Anaphylaxie und Idiosynkrasie als identisch angesehen werden können. Die Autoren schlagen vor, drei Grade der anaphylaktisch-idiosynkrasischen Entzündung zu unterscheiden: den urtikariellen, urtikariell-hämorrhagischen und urtikariell-gangränisierenden Grad.

Späterhin haben sich auch BERGER und HANSEN¹ um ein *graphisches Verfahren* zur Wiedergabe allergischer Hautprüfungen bemüht. Sie wählten die Zeichen für die negativen und für die verschiedenen Grade der positiven Proben so, daß sie in einer Zeile aneinander gereiht das einfache oder vielfältige „Spektrum“ der Hautallergie des Untersuchten klar und vollständig mit einem Blick zu übersehen erlauben.

Wegen ihrer praktischen Brauchbarkeit und Anschaulichkeit habe ich auch diese Zeichenschrift hier wiedergeben. Die Zahlen der Einzelextrakte beziehen sich auf die BERGER-HANSENSCHE Allergenliste S. 108.

Die amerikanischen Autoren bevorzugen wegen seiner größeren Genauigkeit das Pauseverfahren auf durchsichtigem Papier, was nebenstehende Abbildung illustrieren mag.

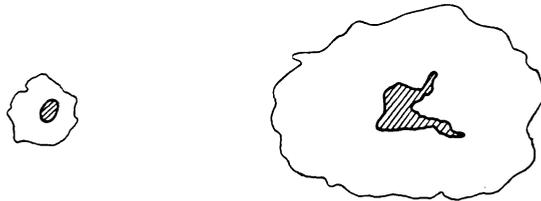


Abb. 4. Pausverfahren. (Nach BERGER und HANSEN.)

Umfangreiche Studien über Registrierverfahren allergischer Reaktionen verdanken wir A. HASE².

Wir haben uns die wesentliche Frage vorzulegen: *Beweist denn die positive Hautreaktion ohne weiteres, daß das betreffende Allergen die Ursache der Erkrankung ist?* Daß viele Menschen gegen eine Reihe von Substanzen gleichzeitig reagieren, könnte ja in einer Gruppenreaktion seinen Grund haben, d. h. die eigentlich Allergie erzeugende, noch unbekannte Substanz könnte in Extrakten verschiedener Herkunft vorhanden sein. Aber die Erfahrung der meisten neueren Autoren geht dahin, daß

1. ein Individuum durch eine bekannte Substanz allergiekrank sein kann, ohne daß seine Haut mit dieser reagiert;
2. daß es mit einer Substanz positive Hautreaktionen geben kann, die sich dann nicht als die krankheitserzeugende Substanz erweist.

DUKE³, PASTEUR VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER, ferner STORM VAN LEEUWEN⁴ u. a. haben im Gegensatz zu vielen amerikanischen Autoren auf die Täuschungsmöglichkeiten durch die Hautreaktionen hingewiesen. PASTEUR und BLAMOUTIER betonen, daß man von einer positiven Hautreaktion nicht mit Sicherheit auf eine allgemeine Sensibilisierung des Organismus schließen kann. Vor allem *reagieren langjährige Asthmatiker oft auf die verschiedensten Allergene*, die nicht alle Ursache des Asthmas sein können; so führen die beiden zuletzt

¹ BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 170.

² HASE, A.: 1. Untersuchungen über stechende, krankheitsübertragende und krankheits-erregende Insekten und Gliedertiere. 2. Über Verfahren zur Untersuchung von Quaddeln und anderen Hauterscheinungen nach Insektenstichen. Z. angew. Entomol. 12, 243—297 (1927).

³ DUKE: Arch. int. Med. 32 (1923).

⁴ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl.

genannten Autoren das Beispiel einer Frau an, die auf alle untersuchten Proteine reagierte. Man macht nicht selten die Erfahrung, daß die Weglassung eines hautpositiven Allergens oder auch die Desensibilisierung mit ihm oder mehreren positiven nicht den geringsten Heilungseffekt auf die Krankheit haben. SABATINI¹, DUKE², VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER, AULD³, STORM VAN LEEUWEN⁴ und viele andere, darunter auch Verfasser, sind daher der Ansicht, daß *nur der Erfolg der Behandlung beweisen kann, daß ein bestimmtes Allergen tatsächlich die allergische Erkrankung verursachte bzw. bestätigen kann, daß ein Allergen, das positive Hautreaktion gab, auch den ganzen Organismus sensibilisierte.*

VAN DER VEER⁵, der über große Erfahrung verfügt, hält die Cutanprobe mit Nahrungsmitteln für wenig zuverlässig. Besonders scharfe Kritik an den cutanen Reaktionen üben NOEGGERATH und REIDLE⁶. Sie halten die Methode zur Erkennung von Überempfindlichkeitszuständen für nicht sehr brauchbar. Sie prüften mit Weizenmehl, Sago, Haferflocken, Reis, Mondamin, Gerste, gelben Rüben, Spinat, Kartoffeln, Ei, Kuhmilch, Ochsen- und Kalbfleisch, Hunden- und Pferdehaaren, Hühnerfedern, Schwarzbrot, Honig, Erdbeeren. Sämtliche exsudative Kinder, aber auch solche mit Überempfindlichkeit gegen Erdbeeren, Honig und Brot reagierten an der Haut mit diesen Extrakten negativ. Auch können gesunde Kontrollkinder positive Reaktionen zeigen. Die Autoren glauben, daß die Amerikaner vielfach unspezifische Resultate mit verwerten. Es ist naheliegend, aus diesen Ergebnissen den Schluß zu ziehen, daß eben die einzelnen *Organe* und *Gewebe* des Organismus *recht verschieden* „allergisch“ sind und daß eine vom *Darm* ausgelöste Allergie nicht ohne weiteres auch eine Überempfindlichkeit der *Haut* gegen das gleiche Antigen bedeuten muß. Auch v. GRÖER und PROGALSKI⁷ kommen zu dem Ergebnis, daß eine Feststellung der Hautüberempfindlichkeit nicht genügt, um eine digestive Allgemeinüberempfindlichkeit nachzuweisen. Ein Individuum mit überempfindlicher Haut könne einen für fremdes Eiweiß undurchlässigen Digestionsapparat haben und daher nach der digestiven Aufnahme der für die Haut schädlichen Stoffe frei von Erscheinungen bleiben.

REICHEL⁸ stellte an der Medizinischen Poliklinik zu Leipzig Untersuchungen über den Wert der Interocutanreaktionen zur Ermittlung von Allergien an. Er fand eine regelmäßig auftretende spezifische Überempfindlichkeit der Heufieberkranken, aber nur vereinzelt spezifische Überempfindlichkeit bei anderen Allergien. Erst der *Expositionsversuch* beweist den wirklichen Zusammenhang zwischen Allergen und Krankheit.

Trotzdem wäre es nach meiner Ansicht ganz verfehlt, die Hautreaktionen ganz aufzugeben. Durch sie allein wird man trotz häufiger Fehlschläge oft auf die richtige Spur gebracht, die endgiltige Entscheidung können dann Weglassung oder Desensibilisierung bringen. Zum Vergleich möchte ich noch einige Ergebnisse mit der cutanen Reaktion anführen:

Bei WALKER⁹ gaben von 400 Fällen 191 (48%) eine positive Hautreaktion. Manche Individuen waren gegen mehrere Proteine empfindlich. Von den 191 reagierten

78 mit tierischen Epidermisbestandteilen (Pferdehaare und -schuppen, Katzenhaare, Rinderhaare, Federn, Wolle).

68 mit Nahrungsmitteln (Eier, Milch, Getreide, Reis, Kartoffeln, Fisch).

33 mit bakteriellen Proteinen (Staphylokokken, Streptokokken).

92 mit Pollen.

¹ SABATINI: Policlinico, sez. prat. **1921**, 539.

² DUKE: Arch. int. Med. **32** (1923).

³ AULD: Lancet **204** (1923).

⁴ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl.

⁵ VEER, VAN DER: Amer. J. med. Sci. **169** (1922).

⁶ NOEGGERATH u. REIDLE: Mschr. Kinderheilk. **24** (1923).

⁷ v. GRÖER u. PROGALSKI: Mschr. Kinderheilk. **29** (1925).

⁸ REICHEL: Med. Ges. Leipzig nach Münch. med. Wschr. **1933**, 442.

⁹ WALKER: Boston med. J. **1918**, Nr 9.

VAN DER VEER¹ kommt zur Ansicht, daß 40% der Asthmafälle auf Pollen, 9% auf staubförmige, inhalierte Tierprodukte und nur 1,5% auf Nahrungsmittel zurückzuführen seien.

VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER verfügen über 46 Fälle, von denen nur 18 auf Allergenextrakte reagierten, 28 nicht. 6 dieser Individuen kannten schon die Ursache ihres allergischen Leidens, was durch die Hautprobe bestätigt wurde. Diese 6 reagierten auf: 1. Pferdeschuppen, 2. Pferdeschuppen, Schweine-, Esel-, Maultier-, Kuhhaare, 3. Pferdeschuppen, Katzenhaare, 4. Kaninchen- und Hasenhaare, 5. Leinsamen, 6. Hafer. Die 12 anderen wußten keine Ursache. 3 reagierten nur gegen *ein* Extrakt, und zwar: 1. Entenfedern, 2. ebenso, 3. Kaninchenhaare. 9 gaben mit mehreren Extrakten positive Reaktion: 4. Federn von Huhn, Ente, Gans, 5. Pferdeschuppen, Hundehaare, 6. Wolle und Gansfedern, 7. Federn von Huhn und Gans, 8. Pferdeschuppen, Katzenhaare, Huhn, Gans, Enten-Taubenfedern, Wolle, Kartoffeln. 9. Pferdeschuppen, Federn von Eule, Gans, Huhn, Schafwolle, 10. Pferdeschuppen, Federn von Huhn, Gans, Taube, Schafwolle, 11. ein bestimmtes Proteinextrakt des Mehles (Proteose), Bohnen, Erbsen, 12. Pferdeschuppen, Kuhhaare, Federn von Enten, Tauben. Wenn also von den 46 Fällen der Autoren nur bei 6 die Ätiologie durch die Hautreaktion aufgeklärt wurde, so sind das immerhin 13%. Es verlohnt sich also schon die Reaktionen anzustellen.

Es fällt auch hier wieder auf, daß die häufigsten Reaktionen *durch tierische Epidermisprodukte* hervorgerufen werden: Hautschuppen, Haare, Federn, Wolle. Diese Stoffe befinden sich unter anderem im *Bettmaterial*, in *Matratzen* und *Kissen*, es scheint, daß hier eine besondere, bisher wenig beachtete Sensibilisierungsmöglichkeit gegeben ist. Schon 1920 wies WALKER² darauf hin, daß eine Sensibilisierung durch *Federsubstanzen* infolge der Verwendung von Federkopfkissen häufig und in solchen Fällen ein Ersatz durch Floretseide (Silk-)kissen wünschenswert sei. Neuerdings hat besonders STORM VAN LEEUWEN diesen Zusammenhang studiert und nachdrücklich betont. *Nahrungsmittel* sind bei den positiven Hautreaktionen weniger zahlreich vertreten, noch seltener anscheinend *Bakterien*. Gerade in den *Schuppenbestandteilen* scheint eine Substanz zu stecken, die besonders stark reizend auf den neurovasculären Apparat der Haut, ähnlich etwa wie *Histamin*, wirkt. STORM VAN LEEUWEN zeigt, daß bei seinem Material insbesondere *Menschenhautschuppenextrakt* in 90—95% der Fälle eine *positive Reaktion* gibt. Das können unmöglich spezifische Reaktionen sein. R. DE VRIES³ konnte diese erstaunliche Häufigkeit bei seinem Kindermaterial nicht durchaus bestätigen, er hatte ziemlich regellose Ergebnisse. STORM VAN LEEUWEN ist der Ansicht, daß die positive Reaktion mit Menschenhautschuppenextrakt die „Allergie“ des betreffenden Individuums als solche anzeige. Es wäre wohl präziser zu sagen: die „*allergische Diathese bzw. Disposition*“ in dem vorn von mir erläuterten Sinn und nicht etwa die „*allergische Erkrankung*“. Freilich wird bei vorhandener Disposition sehr häufig auch die Erkrankung mit dabei sein, aber sie muß es nicht. Gibt z. B. ein an Migräne leidendes Individuum eine positive Reaktion mit Menschenhautschuppen, dürfen wir wohl daraus schließen, daß eine allergische Disposition vorliegt, aber wir können nicht ohne weiteres schließen, daß nun auch die Migräne allergisch bedingt sei. STORM VAN LEEUWEN gibt zu, daß die Menschenschuppenextrakte so stark sein können, daß nicht nur Allergiker, sondern *überhaupt alle Menschen* mit ihnen reagieren, daß man sie aber durch *Ultrafiltration* abschwächen kann, indem man in den Extrakten vorhandenes *dialysables Histamin* entfernt. Auch

¹ VEER, VAN DER: Amer. J. med. Sci. 1922, Nr 602, 97.

² WALKER: J. amer. med. Assoc. 75, Nr 12.

³ VRIES, R. DE: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1923, Nr 24.

wir selbst hatten ein Menschenschuppenextrakt, auf das so ziemlich alle Menschen ansprachen. Daraus geht ja wohl schon hervor, daß alle Übergänge möglich sind, und daß es nur darauf ankommt, ob die Disposition, d. h. die Erregbarkeit des cutanen neurovasculären Apparates eine geringe, mittlere oder starke ist. Diese Ansicht findet durch Forschungen von RAMIREZ¹ eine Stütze, die zeigen, daß Asthmatiker *auch mit verdünnten Histaminlösungen* (1:10000) eine stärkere Hautreaktion geben als Normale.

Ganz entsprechend unseren *Anamnesen* hatten wir auch an den zahlreich ausgeführten Hautproben unseres Münchner Krankenmaterials (1927)² das Ergebnis, daß *monovalente Reaktion*, d. h. gegen nur ein *einziges Allergen*, wie etwa Hühnerei, Schweinefleisch usw. doch recht selten ist. Bei unseren allergischen Kranken stellten wir fast durchweg Hautreaktionen auf verschiedene Extrakte fest, wenn man auch den Eindruck eines Vorwiegens bestimmter Gruppen hat. In der folgenden Tabelle ist von Infiltrationsbreite und Rötungsbreite der einzelnen Extraktproben das arithmetische Mittel genommen:

Jedenfalls gab unser damals geprüftes Krankenmaterial die *stärksten Hautreaktionen mit Pferde- und Menschenschuppen*, ferner mit *Schimmelpilzen, Wein-, Bier- und Staubextrakten*. Mit *Nahrungsmittelextrakten* hatten wir trotz ihres durchschnittlich wohl höheren Eiweißgehaltes (z. B. von Fleisch gegenüber Schimmelpilzen) bedeutend *geringere Reaktionen*.

	Durchschnittliche	
	Infiltrationsbreite mm	Rötung mm
Epidermisschuppen (Mensch und Pferd)	1,3	2,8
Schimmelextrakte	1,17	2,7
Bier	1,2	2,2
Verschiedene Weinarten	0,9	2,2
Verschiedene Staubarten (meist aus Asthmazimmern)	0,8	1,9
Fische und Krebse	0,7	1,1
Federn	0,6	1,4
Vegetabilien	0,6	1,1
Obst (Erdbeeren, Kirschen, Bananen).	0,5	1,1
Milch	0,4	0,7
Fleisch	0,2	0,4
Hühnerei	0,1	0,3

Unsere Ergebnisse veranlassen uns zu der Anschauung, daß (wohl meist kolloidalen) Substanzen von Hautschuppen sowie von Schimmel-, Hefe- und anderen Mikroorganismen, zusammen mit Substanzen ihres Nährmaterials, eine besonders ausgesprochene „allergene“ Bedeutung zukommt. Sie sind wohl auch wichtige Bestandteile des so häufig von den Kranken beschuldigten Staubes und der so oft stark reagierenden Staubextrakte. Andererseits kommen wir aber auch zur Ansicht, daß die Anwendung der Hautreaktionen in der allgemeinen Praxis, d. h. ohne besondere eingehende Beschäftigung mit dem ganzen Gebiet und ohne die Möglichkeit umfangreicher kritischer Vergleiche vorläufig noch Schwierigkeiten hat, hauptsächlich wegen der erwähnten multiplen Reaktionsfähigkeit, dann auch wegen der häufig zu beobachtenden temporären Änderung der Reaktionsbereitschaft. Auch KLEWITZ und WIGAND³ sehen in der cutanen Impfmethode eine diagnostische Bereicherung, wollen aber ihren Wert nicht überschätzt wissen. Auch sie halten die Fälle für relativ selten, bei denen es gelingt, durch die Impfungen das spezifische Allergen festzustellen. Sehr merkwürdig ist, daß diese beiden Autoren mit menschlichen Haaren bzw. Haar-

¹ RAMIREZ: Med. J. a. Rec. **119** (1924).

² KÄMMERER u. APAZA FUENTES: Münch. med. Wschr. **1927**, 1651.

³ KLEWITZ u. WIGAND: Klin. Wschr. **1927**, Nr 17.

schuppen bei den Asthmatikern Ostpreußens fast durchweg negative Resultate hatten, während wir ganz wie STORM VAN LEEUWEN¹ in Holland mit Menschen- und Pferdeschuppen gerade die stärksten Reaktionen sahen. Über diese regionalen Verschiedenheiten ist die Forschung noch nicht abgeschlossen. Die starke Beteiligung der Reaktion auf *Hausstaub* ist übrigens auch an anderen Orten häufig. So sind neuere Zahlen McLAUGHLINS² aus Philadelphia besonders bemerkenswert, weil ihnen Untersuchungen von 1281 Asthmakranken zugrunde liegen. Bei nur 11,3% der angestellten 23725 Proben bezeichnet McLAUGHLIN das Ergebnis als positiv. Von diesen positiven Resultaten fielen 63% auf Hausstaub, 25,6% auf Pollen, 19% auf Hühnerfedern, 17,6% Entenfedern, 14,6% Gänsefedern, 18% Ziegenhaar, 13% Pfeffer, 12% Wolle. Wir bemerken, abgesehen vom *Hausstaub*, eine starke Beteiligung von *Federn*. Eine ebenfalls amerikanische Mitteilung von STEWART³ berichtet von 202 Asthmafällen, bei denen die meisten gegen Federn allergisch waren. Aus Kopenhagen wurde vor kurzem von Baagöe⁴ über *Hautproben* bei Allergischen berichtet. Es ist merkwürdig, daß von seinem nicht sehr großen Material von 121 Kranken immerhin 45 monovalent, d. h. gegen einen einzigen Stoff positiv reagierten, 43 auf zwei oder mehrere Extrakte. Auch waren 5 von 119 Asthmatikern positiv gegen Hühneri, gegenüber unserem Material eine ziemlich große Zahl. Allerdings stellte der Autor seine Untersuchungen in einer *Kinderklinik* an, vielleicht ist für die Unterschiede, besonders für die größere Monovalenz, das *kindliche Material* wichtiger als die regionalen Verhältnisse. Jedenfalls stellt auch BAAGÖE seinem Material häufig „*Gruppenreaktionen*“ fest und spricht bei einem Teil bei der Fälle von „*Multisensibilität*“. Über Fälle von „multiple sensitization“ bei Asthma berichtet neuerdings auch GR. T. BROWN⁵.

Obschon die Allergene aus *Pferde-, Hund- und Katzenhautschuppen* verschieden sind, kann Desensibilisierung einer Hautstelle mit einem bestimmten Allergen *auch* gegen die beiden anderen Allergene Desensibilisierung zur Folge haben. Da diese Mitreaktion nur auftritt, wenn das öfters verwandte Allergen eine Reaktion hervorruft, ist anzunehmen, daß die Hautstelle durch die Allergenreaktion erschöpft wird (STORM VAN LEEUWEN⁶).

Zu einem völlig ablehnenden Urteil über den diagnostischen Wert der Hautreaktionen kommt ANTHONY⁷ (Hamburg). Während er bei keinem der untersuchten 57 Patienten durch Intracutanreaktion mit wässrigen Allergenextrakten die Ursache des Asthmas ermitteln konnte, glaubt er an 45 Patienten zeigen zu können, daß sich die Reaktionen auf Allergenextrakte zumeist ebenso verhalten wie sogenannte *lymphagoge* Reaktionen und wie diese vor allem vom *Reaktionszustand der Haut* abhängen. Als *Lymphagogum*, mit dem die Extrakte verglichen werden, wird *Peptonlösung* benützt. Nach ANTHONY geben die Hautreaktionen bei Asthmatikern vor allem ein Bild von der *Erregbarkeit des neurovasculären Apparates*. Obschon der Autor auf meine eigene Annahme hinweist, daß bei Asthmatikern der neurovasculäre Apparat leichter anspricht, obschon ich selbst zum öfteren auf die Gefahr unspezifischer Reaktionen hinwies, glaube ich doch nicht, daß die Verhältnisse so einfach liegen, wie ANTHONY annimmt. Dagegen sprechen vor allem die ganz eindeutigen Verhältnisse bei *Pollenidiosynkrasie*, die immer wieder vorkommenden eklatanten Hautreaktionen bei *leicht zu erweisenden Idiosynkrasien* (wie z. B. Hühneri, Fisch), der

¹ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1925. 2. Aufl., 1928.

² McLAUGHLIN: J. amer. med. Assoc. 89, Nr 11 (1927).

³ STEWART: J. Labor. a. clin. Med. 12, 1179 (1927).

⁴ BAAGÖE: Acta med. scand. (Stockh.) 67, H. 3/4 (1927); Klin. Wschr. 1928, Nr 7, 307.

⁵ BROWN, GR. T.: Ann. of clin. Med. 6, Nr 9 (1927).

⁶ STORM VAN LEEUWEN: Z. Immun.forsch. 68, 427 (1930).

⁷ ANTHONY: Klin. Wschr. 1927, 2141.

jetzt häufig gelungene Nachweis von *Reaktionskörpern* im Serum. Freilich ist es bei vielen Allergikern, besonders Asthmatikern, mit gesteigerter neurovasculärer Erregbarkeit oft schwer, ja unmöglich, spezifische Extraktwirkung von rein lymphagoger Wirkung abzutrennen. Aber stellt man sehr viele Versuche an, so kann man doch feststellen, daß bei dem einen Individuum ein bestimmtes Extrakt stark reagiert, bei dem anderen überhaupt nicht, daß sich aber ein anderes Extrakt gerade umgekehrt verhält. Bei rein lymphagoger Wirkung wären solche *Umkehrungen*, solche *qualitativen* Unterschiede nicht möglich. Ich würde viel eher vermuten, daß die relativ zahlreichen Reaktionen bei vielen Allergikern, besonders Asthmatikern, die offenkundig mit der jeweiligen Ätiologie nichts zu tun haben, zum Teil mit einer gewissen *Verwandtschaft der Allergene* in den Extrakten (einem gemeinsamen *Allergenkern*), zum Teil auch mit einem *Spezifitätsverlust* des Idiosynkrasikers, besonders älterer Asthmatischer, zusammenhängen (Kinder scheinen viel häufiger monovalent zu reagieren, vgl. oben BAAGÖE). (Über Hautproben vgl. auch bei Asthma S. 204.)

Den Forschungen FRUGONIS und ANCONAS¹, vor allem aber STORM VAN LEEUWENS ist es zu danken, daß man insbesondere für das Asthma noch auf andere wichtige „*Inhalationsallergene*“ aufmerksam wurde, über die im Kapitel Asthma noch weiter zu berichten ist. Zunächst mit Milben infizierten Hafer, dann gewisse Schimmelpilze, vor allem *Aspergillus fumigatus* (s. S. 208), besonders zusammen mit dem Kissenfüllmaterial Kapok. STORM VAN LEEUWEN findet bei 60% seiner Asthmatischer positive Reaktionen, und zwar mit

Tierhaaren	7
Fischen und Schattieren	6
Fleisch	4
Federn aus einem bestimmten Kopfkissen . .	21
Milben enthaltendem Hafer	23
Kapok mit <i>Aspergillus fumigatus</i> infiziert . .	42
Menschenhautschuppen	90—95 %.

Nach STORM VAN LEEUWEN² reagieren Tierhaarallergiker fast immer auf mehrere Tierhaarallergene. Zur Erklärung könne aber weder Identität der Allergene, noch auch nur ein gemeinschaftlicher Faktor herangezogen werden.

Schließlich wurden, besonders auch von STORM VAN LEEUWEN im *Staub von Fußböden* usw. Allergene nachgewiesen. Weiteres über „*Stauballergene*“ bei Asthma S. 204. Nach STORM VAN LEEUWEN sind aber in der Luft bis jetzt noch unbekannte „Allergene“ wahrscheinlich kolloidaler Natur vorhanden, die er „*Miasmen*“ nennt. Näheres im Kapitel „Asthma“.

Auch *Helminthen* können wohl allergische Reaktionen auslösen, Urticaria, Asthma usw., worauf besonders VOLLBRACHT³ hinweist (vgl. S. 87).

Die *Bakterien* waren als Allergene bei vielen Autoren in Mißkredit gekommen, obschon sie von manchen amerikanischen Forschern besonders für die Ätiologie des Asthmas sehr in den Vordergrund gerückt werden. Ich bin der Ansicht, daß man die Bakterien, auch wenn ihr Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen besonders schwer zu beurteilen ist, wohl im Auge behalten soll, ihre *Ubiquität* in der *Luft*, ihre Verbreitung in *Buchten, Höhlen, Krypten, im Darm usw. des Körpers* weist doch auf zahlreiche Möglichkeiten einer Sensibilisierung hin. Vielleicht spielen bei dem noch unerforschten Klimaallergen A (vgl. S. 218) STORM VAN LEEUWENS doch auch Luftbakterien eine Rolle. Die Beurteilung, ob Bakterien im Einzelfall als Allergen in Betracht kommen, ist

¹ FRUGONI u. ANCONA: Siehe S. 207.

² STORM VAN LEEUWEN: Z. Immun.forsch. 68, 427—433 (1930).

³ VOLLBRACHT: Wien. med. Wschr. 1924, Nr 2.

erschwert, einmal, weil die Anamnese meist im Stich läßt, „Weglassen“ nicht möglich ist, die Hautreaktionen sehr oft unsicher sind. HAJÓS stellt dar, daß auch normale Individuen in der Regel auf ganz geringe Mengen von Bakterienvaccine positiv reagieren. Man vergleiche damit die ebenfalls außerordentlich große Häufigkeit der Reaktion auf Hautschuppenextrakt. Der Erfolg der Therapie mit Bakterienvaccine kann ebenfalls angezweifelt werden, da er als unspezifische Proteinkörperwirkung aufgefaßt werden kann. Allerdings haben neuerdings auch deutsche Autoren wie SCHOTTMÜLLER¹, MORAWITZ² und ich selbst³ gerade mit Vaccinen besonders gute Resultate in der Asthma-behandlung (vgl. S. 180) erzielt, von den schon früheren außerdeutschen Mitteilungen abgesehen (vgl. S. 178), was eine ätiologische Bedeutung bakterieller Allergene doch einigermaßen plausibel erscheinen läßt.

Über besonders große Erfahrungen mit *bakteriellen Vaccinen* verfügt W. THOMAS⁴, dem das große Material einer eigenen „Asthmaklinik“ im St. Luke-Hospital in Chicago zur Verfügung steht. Über die nach seiner Erfahrung wichtigsten als Allergene in Betracht kommenden Bakterienarten möchte ich zwei Tafeln dieses Autors anführen:

a) Bakterienbefunde aus Sputum von 180 untersuchten Patienten:

Streptococcus viridans	31mal	Undefinierter Streptococcus	12mal
Farbstoffbildender Coccus	62 „	Enterococcus	11 „
Staphylococcus aureus	51 „	Bacterium coli commune	9 „
Staphylococcus albus	50 „	B. faecalis alcaligenes	9 „
Streptococcus haemolyticus	42 „	Micrococcus albus	8 „
Atypischer gramnegativer Coccus	34 „	Staphylococcus aureus haemolyticus	7 „
Atypischer gramnegativer Bacillus	30 „	Bacterium Friedländer	4 „
Pneumococcus	25 „	Staphylococcus aureus haemolyticus	3 „
Micrococcus catarrhalis	13 „	Staphylococcus citreus	3 „

b) Mikroorganismen aus allen Quellen, die positive Frühreaktionen, Quaddeln mit Ausläufern gaben, bei 44 von 180 injizierten Patienten:

Staphylococcus aureus	12mal	Streptococcus haemolyticus	4mal
Streptococcus viridans	11 „	Micrococcus catarrhalis	3 „
Farbstoffbildender Coccus	8 „	Bacterium Friedländer	1 „
Staphylococcus albus	6 „	B. faecalis alcaligenes	1 „
Pneumococcus	5 „	B. typhosus	1 „
Atypischer gramnegativer Bacillus	4 „	Enterococcus	1 „
Bacterium coli commune	4 „	Staphylococcus citreus	1 „

Man hat aus diesen beiden Tabellen den Eindruck einer besonderen Bedeutung des Streptococcus viridans, vgl. S. 180.

ZINSSER und TAMIYA⁵ (Boston) haben sich in Tierversuchen um eine experimentelle Analyse der bakteriellen Allergie bemüht. Sie kommen zu der Anschauung, daß der Mechanismus der *bakteriellen „Allergie“* ein wesentlich anderer ist als der Mechanismus der „Anaphylaxie“ gegen *Proteinsubstanzen der Bakterien*. Diese komme wohl vor, spiele aber eine unbedeutende Rolle. Die viel wichtigere bakterielle Allergie gehe so vor sich: Ein stickstoffhaltiger (wahrscheinlich Eiweiß-)Bestandteil der Bakterien löse eine spezifische Reaktion in der Gewebszelle aus. Durch die Reaktion würde die Fähigkeit der Zelle zur Verbindung mit dem Bakterienbestandteil gesteigert, wobei auf diesen die Zelle fermentartig einwirke. Dadurch würden *toxische Substanzen frei*. Wesentlich sei die Beschränkung

¹ SCHOTTMÜLLER: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 44.

² MORAWITZ: Fortschr. Ther. 1925, Nr 4.

³ KÄMMERER: Kongr. inn. Med. 1928.

⁴ THOMAS, W. u. TONERT: Arch. int. Med. 34, 79 (1924).

⁵ ZINSSER u. TAMIYA: J. of exper. Med. 44, 753 (1926).

der Vorgänge auf die geschädigte *fixe Gewebszelle*. Ich möchte dahingestellt sein lassen, was eine größere Rolle spielt, giftige Produkte, aus der Bakteriensubstanz abgespalten, oder Zerfallsprodukte der geschädigten Zelle. Wir wissen darüber noch wenig Tatsächliches, vgl. S. 39.

Zu bemerkenswerten Ergebnissen über *Hautreaktionen mit Bakterienextrakten* und *-filtraten* kamen HERROLD und TRAUT¹ (Chicago). Zunächst untersuchten sie, welche Bakterien bei Bouillonzüchtung Substanzen bilden, die Hautreaktionen geben und stellten solche bei Gonokokken, Meningokokken, Typhus-Pyococcus, Staphylococcus und Colibacillus fest. Merkwürdig war, daß mit Pneumokokkenextrakten Pneumoniekranken meist keine, Gesunde fast stets positive Reaktionen gaben. Sehr eingehende Studien, insbesondere über die Bedeutung von *Bakterien für das Asthma* stellte neuerdings EIMANN² (Philadelphia) an. Er benützte zu intracutanen Hautreaktionen: 1. Verdünntes und keimfrei filtriertes Bronchialsekret von Asthmatikern (enthält Eiweißspaltprodukte, autolytierte Bakterien und deren lösliche Toxine). 2. In Nährlösung bebrütetes Asthmasekret, das vorwiegend lösliche Bakterientoxine enthält. 3. Vaccinen der isolierten Sputumbakterien, 500 Millionen Keime im Kubikzentimeter. Alle diese Extrakte wurden sowohl Asthmakranken als Gesunden injiziert, gaben auch Gesunde Reaktionen, so sprach man von toxischen, wenn nur Asthmater, von allergischen Reaktionen. So erhielt der Autor beispielsweise bei Asthmatikern 87% toxische und nur 13% allergische Reaktionen, dagegen bei Sekretfiltraten 23% toxische und 77% allergische. *Beachtenswert an dieser Arbeit sind die guten Resultate, die mit Injektionen von Vaccinen und Bakterienextrakten erzielt wurden.* Von 84 Fällen 54 geheilt und 18 gebessert, vgl. unten S. 177f.

Wichtig für die Auffassung eines „bakteriellen“ Asthmas sind Versuche, die KOESSLER (Chicago) zusammen mit LEWIS und WALKER³ vornahm. Er züchtete ebenfalls Kulturen aus allerlei *Bronchialsekreten*, von grampositiven und gramnegativen Kokken und anderen Bakterien in Pepton- und bluthaltige Nährböden, denen zum Teil Histidin und Tyrosin zugesetzt war. Nach 14tägiger Bebrütung stellte er mehrere Fraktionen (Filtrat, Filtrerrückstand, Aufnahme in Amylalkohol usw.) her, mit denen er die *pharmakodynamische Wirkung bakterieller Gifte* studierte. Die für unsere Fragen wesentliche Wirkung war die *Erzielung von Bronchospasmen* durch Stoffe unbekannter chemischer Konstitution, wahrscheinlich *carboxylfreier Amine*. Die Autoren kommen zu der Anschauung, *daß das bakterielle Asthma des Menschen durch Bakteriengifte verursacht wird, die in Infektionsherden ähnlich wie in den mitgeteilten Versuchen entstehen.* Nach Tierversuchen von LEWIS und LOOMIS⁴ vom Rockefeller-Institut steigert *Infektion mit verschiedenen Bakterien*, u. a. auch Streptokokken die *allergische Reizbarkeit* des Meerschweinchens.

Schon vor Jahren habe ich die *Bedeutung der Bakterien* insbesondere für die Asthmaentstehung *hoch eingeschätzt*, nachdem mir mein Krankenmaterial in 56% unmittelbar vorausgehende Infektionen der Luftwege und in 59% frühere Pneumonie ergab. Neuerdings hat sich mir HAJÓS⁵ angeschlossen, der sagt: „In 40% der Fälle fällt der Anfang des Asthmas ganz bestimmt mit einer *Bakterienerkrankung der Lungen* zusammen oder folgt unmittelbar derselben. Die Infektionskrankheiten des Respirationstractus spielen in der Ätiologie die gleiche Rolle, wie dies schon KÄMMERER behauptet hatte“. Auch A. SCHNEIDER⁶ konnte bei seinem Material außerordentlich häufig akute und chronische Bronchitiden feststellen.

¹ HERROLD u. TRAUT: J. inf. Dis. 40, 619 (1927).

² EIMANN: J. amer. med. Assoc. 89, 953 (1927).

³ KOESSLER, LEWIS u. WALKER: Arch. int. Med. 39, 188 (1927).

⁴ LEWIS u. LOOMIS: J. of exper. Med. 41, Nr 3 (1925); 43, 263—273.

⁵ HAJÓS: Z. exper. Med. 46, H. 5/6 (1925); 45, H. 3/4 (1925).

⁶ SCHNEIDER, A.: Zbl. inn. Med. 46, Nr 19 (1925).

Unter den in Betracht kommenden Bakterienarten scheinen *Streptokokken* an erster Stelle zu stehen. HAIBE¹ (Namur) fand in 10jähriger Erfahrung bei 80% seiner Asthmakranken im Auswurf einen besonderen (?) hämolytischen Streptococcus. Es glaubt sogar die Antigenwirkung der reingezüchteten Keime durch Intracutaninjektion feststellen zu können. Auch er erzielte weitgehende Besserung durch Vaccinebehandlung. Ganz entsprechend sind die Ergebnisse und Ansichten HECKMANNs² (Holland): Fast stets sei eine *Infektion der feinsten Luftwege mit Streptokokken* die Grundursache des Asthmas. Es handle sich nicht um einen besonderen und etwa für Asthma typischen Streptococcus, auch scheine eine Art Organgewöhnung stattzufinden. Auch HECKMANN lobt sehr die *Autovaccine*, deren Wirkungsmechanismus noch der Klärung bedürfe. MINET und POREZ³ (Frankreich) beziehen einen großen Teil ihrer Astmafälle von *Kindern* auf infektiöse Erkrankungen der Atemwege und empfehlen die Vaccinetherapie, in der sie eher eine Immunisierung als eine Desensibilisierung sehen wollen. Weitere Angaben siehe im Abschnitt „Desensibilisierung“ und unter „Asthma“ S. 209.

Ich selbst finde bei all den vielen Asthmakranken, die angeben, daß ihre Anfälle mit akuten Infektionen der Luftwege einsetzten, die viel „Katarrhe“, Schnupfen, oder die in der Vorgeschichte Pneumonie hatten, im Sputum *fast regelmäßig Streptokokken*, besonders vergrünende. So hatten von 22 zuletzt untersuchten derartigen Asthmafällen, deren Sputum bakteriologisch geprüft wurde, nur 4 keine vergrünenden Streptokokken⁴. Auch ich hatte gute Heilerfolge mit *Autovaccinen* der gefundenen Streptokokken. Nach meiner Auffassung kommen mehrere Möglichkeiten für den *Wirkungsmechanismus der Bakterien* bei allergischen Erkrankungen, in erster Linie der oberen Luftwege in Betracht: 1. Eine chronische, wenn auch an sich noch so leichte *Entzündung* erhöht die Ansprechbarkeit für alle möglichen Reize, z. B. auch für nicht bakterielle Allergene. Die Reizschwelle des vegetativen Nervensystems, des bronchomuskulären Apparates ist erniedrigt; 2. die chronisch im Organismus vorhandenen Bakterien *sensibilisieren* und wirken als Antigene; 3. sie erzeugen unmittelbar *Krampfgifte* im Sinne KOESSLERs⁵, S. 123. Zu der ersten Möglichkeit bietet die von KÖNIGSFELD⁶ mitgeteilte eigene Erkrankung an einer Pyramidonidiosynkrasie mit Asthmaanfällen im Anschluß an Grippe eine interessante Illustration. Um so bemerkenswerter als die Pyramidonallergie mit dem völligen Aufhören der letzten Grippesymptome wieder erlosch (vgl. S. 71).

Auch bei *Urticariafällen* ist es notwendig, stets an die Möglichkeit einer *bakteriellen Quelle* zu denken; es scheint, daß besonders infektiöse Prozesse der *Gallenwege* nicht selten ätiologisch in Betracht kommen. Auch hier kann man bis jetzt noch nichts darüber aussagen, ob die Bakterien hier primärtoxisch oder durch Sensibilisierung wirken. LINDEMANN⁷ berichtet von 2 lange

¹ HAIBE: Bull. Acad. Méd. Belg. 6, 216 (1926).

² HECKMANN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 71 I, 1022 (1927).

³ MINET u. POREZ: Arch. Méd. Enf. 30, 399 (1927).

⁴ KÄMMERER: Kongr. inn. Med. 1928.

⁵ KOESSLER: Siehe S. 123.

⁶ KÖNIGSFELD: Z. klin. Med. 102, H. 2/3 (1926).

⁷ LINDEMANN: Z. exper. Path. 15, 409 (1914).

beobachteten Fällen schwerster Urticaria, die stets zusammen mit Gallensteinanfällen auftrat. Er nimmt Überempfindlichkeit gegen die in die Gallenwege eingedrungenen *Colibakterien* an. Nach der Cholecystektomie blieb der erste Fall seit nunmehr 2 Jahren frei von Urticaria, beim zweiten kam es noch einmal zu leichten Anfällen, die mit Leberschmerzen einhergingen, so daß Fortbestehen einer Infektion wahrscheinlich war. Für die Frage der Diagnostik wichtig erscheint mir ein 3. Fall, bei dem ebenfalls mit den Gallensteinanfällen stets ein Nesselsuchtausbruch verknüpft war. Bei diesem Fall gelang es durch *Einreiben von Cutivaccine* in die Haut jederzeit mit gesetzmäßiger Regelmäßigkeit eine allgemeine Urticaria auszulösen. Auch SCHUR¹ teilt 2 Gallensteinanfalle mit, die mit schwerer, häufig rezidivierender Urticaria verliefen. Nach Entfernung der Gallenblase sofortiges und dauerndes Verschwinden der Nesselsucht. Interessanterweise ließ sich auch in einem Fall die sonst stets vorhandene Urticaria factitia nicht mehr feststellen. RUBRITIUS² beschreibt 5 Urticariafälle, die in Abhängigkeit von *Coliinfektion der Harnwege* standen und hebt mit Recht hervor, daß bei unklaren Nesselsuchtanfällen eine *bakteriologische Harnuntersuchung* diagnostisch wichtig sei. Man muß also an diese Ätiologie insbesondere bei Frauen, die geboren haben, denken.

Im Zusammenhang mit den hier beschriebenen allergischen Hautreaktionen ist es bemerkenswert, daß FREI³ u. a. auch spezifische *Hautreaktionen* mit „natürlichen“ Antigenen bei infektiösen Erkrankungen gelangen. Unter natürlichen Antigenen versteht FREI die Verwendung sterilisierter, erregerhaltiger Krankheitsprodukte.

Neuerdings hat STRAUSS⁴ bei *Rheumatismen* und *Neuralgien* an die Möglichkeit einer Allergie gegen bestimmte *Bakterien* (besonders Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken) gedacht. Er stellte bei solchen Erkrankungen PIRQUETSche Reaktionen unter Benutzung der *Ponndorfmischung B* an, die u. a. Toxine und Proteinsubstanzen der genannten Kokken enthält. Er erhielt bei über 100 Fällen von rheumatischen Nerven-, Gelenk- und Muskelerkrankungen in einem hohen Prozentsatz im Gegensatz zu Nichtrheumatikern mehr oder weniger *ausgesprochene Hautreaktionen* mit Ponndorf B, in 2 Fällen auch Herdreaktionen. Nachprüfungen an umfangreichem Material sind noch nötig. Auch halte ich es für wünschenswert, daß nicht Ponndorf B, sondern ein von Stoffen des Tuberkelbacillus freies, nur Substanzen der genannten Kokken enthaltendes Präparat verwandt wird.

LÖWENSTEIN⁵ faßt auf Grund seiner zahlreichen Tuberkelbacillennachweise im Blut die Beziehungen des *Tuberkelbacillus* zur Allergie im allgemeinen etwas sehr weitherzig auf. So glaubt er z. B., daß die *Tuberkuloseinfektion* die häufigste Ursache der Allergie darstellt, nicht nur der Allergie gegen Tuberkulose. Zu den „Tuberkelbacillämien mit hoher Tuberkulinallergie“ rechnet er unter anderem das Bronchialasthma und die akute Polyarthrit. Die Tuberkulose erzeuge und steigere nicht nur die Allergie gegen die Substanzen des Tuberkelbacillus, sondern auch gegen andere Allergene⁶.

¹ SCHUR: Wien. klin. Wschr. 40, 81 (1927).

² RUBRITIUS: Wien. med. Wschr. 1926, Nr 39.

³ FREI: Klin. Wschr. 1931 II, 1340—1342.

⁴ STRAUSS: Dtsch. med. Wschr. 1927, Nr 18, sowie Rheuma und Erkältung. Berlin: Richard Schaetz 1927.

⁵ LÖWENSTEIN: Wien. klin. Wschr. 39, 40.

⁶ LÖWENSTEIN: Wien. klin. Wschr. 1932 II, 1192—1193.

DOERR, BERGER, JADASSOHN und SCHMIDT¹ beschreiben eigenartige Laboratoriums-erkrankungen, die mit Fieber, Nausea, Brechreiz einhergingen und die sie auf *Allergene*, wahrscheinlich von Tuberkelbacillenprodukten herrührend, zurückführen.

Ich habe in diesem Abschnitt mehrfach erwähnt, wie sehr die Hautproben uns für die Erkennung der Allergie im Stich lassen können. Das entscheidende Experiment ist daher eigentlich immer der *Expositionsversuch*, d. h. das unmittelbare Einwirkenlassen des Allergens auf das allergische Shockgewebe, seien es nun die Respirationsschleimhaut, der Magen-Darmkanal oder die Epidermis — und zwar unter möglicher Nachahmung der natürlichen Bedingungen. Das Experimentum crucis wäre dann der *Entziehungsversuch*.

Die mannigfaltigsten Variationen der *Expositionsmethoden* sind natürlich denkbar, wobei das „Primum nil nocere“ beherzigt werden muß. URBACH² hat an der Wiener Hautklinik neuerdings in die stets wichtigen Expositionsprüfungen etwas mehr System gebracht. Er spricht von *Wohnungsproben*, *Matratzenproben* usw., d. h. er läßt im Wechsel die Patienten sich im Krankenhaus bzw. in der verdächtigen Wohnung aufhalten, auf Matratzen verschiedener Herkunft schlafen usw.

Die von ihm sogenannte *Matratzenprobe* besteht z. B. darin, daß man Kranke mit entsprechender Anamnese auf einer Matratze schlafen läßt, die ein Füllungsmaterial hat, das von dem vom Kranken zu Hause verwendeten abweicht. Schläft der Kranke z. B. zu Hause auf Roßhaarmatratzen, so wird er auf eine Seegrasmatratze gelegt usw. Bessern sich nun innerhalb weniger Tage die objektiven und subjektiven Erscheinungen seines Asthmas, so werden systematisch die anderen bei der Bevölkerung gebräuchlichen Matratzen und Polsterfüllungsmaterialien (Crin d'Afrique, Seegras, Stroh, Gänsefedern, Hühnerfedern, Kapok, Schafwoldecken usw.) durchgeprüft.

Für das Heufieber, bzw. allergische Rhinopathien anderer Ätiologie verwendet URBACH eine „*Stiltupferprobe*“, d. h. er bringt mit Hilfe von Stiltupfern und Watte das flüssige Allergen unmittelbar auf die Nasenschleimhaut.

Zur Erkennung allergischer Hautaffektionen führte JADASSOHN die *Läppchenmethode* ein, die URBACH folgendermaßen beschreibt:

Die epitheliale Hautprüfung nach J. JADASSOHN wird in der Weise vorgenommen, daß ein 2 qcm messendes Leinwandläppchen entweder mit der zu prüfenden Lösung getränkt wird oder mit dem festen Agens, das eine Überempfindlichkeit bedingen soll, beschickt, auf die Haut aufgelegt wird. Über den Leinwandfleck kommt ein denselben auf allen Seiten etwa 2 mm überragender BILLROTH-Battist und darüber dachziegelartig Heftpflaster. Die positive Reaktion ist durch eine quadratisch begrenzte Rötung eventuell auch Knötchen- und Blasenbildung charakterisiert.

Gibt es Methoden, durch die man den Zustand der Allergie im allgemeinen, d. h. ohne Beziehung zum spezifischen Allergen erkennen kann? Es wurden verschiedene Methoden angegeben, von denen ich die wichtigsten kurz anführen will. 1. Starke Hautreaktion auf menschliche Kopfhautschuppenextrakte. STORM VAN LEEUWEN fand die Reaktion in 90—95% der verschiedenen Allergiefälle positiv, selten bei „Normalen“. Da wir in einem so komplexen „Allergenextrakt“, wie das von Menschenhautschuppen, das eigentliche Antigen nicht kennen, ist große Vorsicht mit dem Urteil Allergiker oder Nichtallergiker am Platz.

Über unsere *eigenen Erfahrungen mit Menschenhautschuppenextrakt* ist folgendes zu sagen: Wir wandten intracutane Impfungen solcher Extrakte in zahlreichen Fällen sowohl

¹ DOERR, BERGER, JADASSOHN u. SCHMIDT: Schweiz. med. Wschr. 1932 I, 395—398.

² URBACH: Münch. med. Wschr. 1933, Nr 4, 134.

bei Allergikern als Nichtallergikern an. Als „Allergiker“ bezeichneten wir nur Fälle mit einwandfrei nachweisbaren allergischen Erkrankungen, wie Asthma, Urticaria, QUINCKE-schem Ödem usw. Mit „Nichtallergiker“ Gesunde oder Leichtkranke ohne jeden Anhaltspunkt für solche Zustände. Nach einer halben Stunde wurde ganz regelmäßig die Breite der Quaddel bzw. Infiltration und die der Rötung in Millimetern gemessen. Es besteht nun gar kein Zweifel, daß der größte Teil unserer Allergiker stark mit Menschenhautschuppenextrakt reagierte. Addieren wir von sämtlichen untersuchten Allergikern die Breite der Infiltration bzw. Quaddel und nehmen das arithmetische Mittel durch Division mit der Zahl der untersuchten Fälle, so erhalten wir die Zahl 1,8. Schlagen wir das gleiche Verfahren bei den untersuchten Nichtallergikern ein, so kommen wir auf die Zahl 0,1. *Zahlenmäßig ausgedrückt war bei unserem Krankenmaterial also die Reaktionsstärke mit Menschenhautschuppen bei Allergikern etwa 18mal stärker als bei Nichtallergikern.* Trotzdem können wir die Angabe STORM VAN LEEUWENS nicht ganz bestätigen, daß alle einwandfreien Allergiker mit Menschenschuppenextrakt positive Hautreaktionen geben. Gar nicht wenige unserer Kranken mit sicheren allergischen Diagnosen reagierten negativ mit den gleichen Menschenschuppenextrakten, die bei anderen Patienten sehr starke Reaktionen gaben (vgl. S. 118).

Übrigens fanden wir mit Pferdehautschuppen etwa gleich häufige Reaktionen. MURPHY und COBE¹ suchen nachzuweisen, daß es sich bei dem in menschlichen Schuppenextrakten wirksamen Stoff um Histamin handle. 2. Nach STORM VAN LEEUWEN und DRZCMAL² zeigen Asthmatiker eine Herabsetzung der *Bindungsfähigkeit* des Blutes für *Salicylsäure*. Das gleiche fanden KELLER und MARCHIONINI³ für gewisse Ekzeme. Ist diese Reaktion nun ein Zeichen der allergischen Disposition oder des manifesten allergischen Zustandes? Oder findet sie sich etwa auch bei anderen, nicht in diesem Sinne allergischen Erkrankungen, wie Entzündungen, Gewebseinschmelzungen, so daß sie vielleicht der Blutsenkungsbeschleunigung parallel ginge? Noch offene Fragen. 3. *vagotonischer Typus der Adrenalininjektion.* Nach TONIETTI⁴ (SCHITTENHELMsche Klinik) steigt nach Injektion von 1 mg Adrenalin innerhalb 1—2 Minuten bei Normalen und Sympathicotonikern der Blutdruck, während er beim *vagotonischen* Typus, der sich z. B. beim Asthma findet, primär *absinkt*. Diesen letzteren Typus fand auch KYLIN⁵ bei 18 von 19 Asthmafällen. Es bedarf aber noch umfangreicher Untersuchungen, in welchem Umfang und mit welcher Dauer dieser vagotonische Tonus bei Asthmatikern und anderen Allergikern anhält, in welchem zeitlichen Zusammenhang er mit den Anfällen steht. Übrigens gestattet nach BREMS⁶ die positive Adrenalinreaktion bei Asthma keinen Rückschluß auf den vegetativ-nervösen Tonus, wohl aber auf gewisse Änderungen des peripheren *Ionenmilieus* (vgl. S. 17). BREMS unterscheidet *drei Typen der Adrenalincurve*: a) *depressiv* = primäre Senkung, keine deutliche sekundäre Steigerung. b) *Depressiv-pressorisch* = primäre Senkung, deutliche sekundäre Steigerung. c) *Pressorisch* = Blutdrucksteigerung. 4. *Globulinreaktion nach ERICH MEYER und MICHELS*⁷. Injiziert man einem „normergischen“ Individuum zum zweitenmal einen nichtantigenen Reizstoff, z. B. hypertonische Kochsalzlösung intravenös, so vermehren sich bei ihm die *Albumine*. Bei *infizierten*

¹ MURPHY u. COBE: J. Allergy **3**, 161—165 u. 214 (1932).

² STORM VAN LEEUWEN u. DRZCMAL: Arch. f. exper. Path. **102**, 218 (1924).

³ KELLER u. MARCHIONINI: Arch. f. Dermat. **150** (1926).

⁴ TONIETTI: Z. exper. Med. **45**, 1—17 (1925).

⁵ KYLIN: Sv. Läckartidn. **22** (1925).

⁶ BREMS: Acta med. scand. (Stockh.) **64**, 548 (1926).

⁷ MEYER, ERICH u. MICHELS: Congr. inn. Med. 1926.

und *allergischen* Kranken tritt jedoch nach der Reinjektion stets eine Vermehrung der *Globuline* ein. Auch hier müßten noch weitere Untersuchungen erfolgen, ob die Reaktion schon allein die allergische Bereitschaft oder erst den manifesten allergischen Zustand (im Sinne der Anaphylaxie also den Shock, den Anfall) anzeigt. Im letzteren Falle dürfte die Reaktion wohl mit der Blut-senkungsgeschwindigkeit Hand in Hand gehen, die ja an und für sich schon mit Globulinvermehrung bzw. Globulinlabilität des Plasmas zusammenhängt.

5. *Cantharidenblasenversuch nach Kaufmann*¹. Er ist S. 20 kurz beschrieben und sollte für die besonderen allergischen Bedürfnisse noch weiter ausgebaut werden. KECHT und ZIGMUND² bestätigen im allgemeinen die diagnostische Verwertbarkeit des Cantharidenblasenversuches nach KAUFFMANN zur Beurteilung des allergischen Zustandes des Organismus. Nur erfährt der Blaseninhalt starke Veränderung, wenn er nicht von einer ganz normalen und vorher unbeeinflussten Hautstelle genommen wurde und ist dann diagnostisch unverwendbar.

ORIEL und BARBER³ stellten eine eigenartige *Proteose im Urin* von *Allergikern* fest, die nach intracutaner Reaktion bei Allergikern starke Hautreaktionen erzeugt. Eine exakte Analyse fehlt noch, doch zeigt die Substanz die chemischen Eigenschaften der Proteosen. Sie wird aus dem Urin mit Äther ausgeschüttelt und mit Alkohol gefällt. Beim normalen Menschen findet sie sich nur in geringer Menge, mehr bei Infektionskrankheiten, vor allem aber bei allergischen Erkrankungen. Verschiedene Versuche erwiesen, daß in der Urinproteose das spezifische Allergen vorhanden ist. Mit der Proteose wurden bei allergischen Affektionen angeblich sehr befriedigende Desensibilisierungsversuche angestellt. DARLEY und WHITEHEAD⁴ prüften die Untersuchungen an über 100 Kranken nach und hatten bei Heufieber und Ekzem am häufigsten positive Ergebnisse. Auch Desensibilisierungsversuche mit der eigenen *Urinproteose* der Kranken hatte bei Heufieber guten Erfolg. Vielleicht kann man in Zukunft mit der Urinproteose bei solchen Fällen zum Ziel kommen, bei denen das Allergen nicht feststellbar ist. TRASOFF und MERANZE⁵ konnten bei Bronchialasthmafällen zwar die ORIELsche Urinproteose nachweisen, konnten mit ihr aber nur sehr geringfügige Cutanreaktionen und keine therapeutischen Erfolge erzielen.

SPIRO⁶ sucht der Anwendung des Begriffs der allergischen Erkrankungen und der allergischen Diathese innerhalb der Klinik exakte, experimentell nachweisbare Grundlagen zu geben. Er benützt dazu die Blutzuckerkurve. Bei allergischer Diathese sowohl wie bei allergischen Erkrankungen ergab sich eine Erhöhung des Gipfelpunktes bei leicht verzögerter Dauer des Anstiegs und gelegentlich auch leicht verzögertem Abfall. Bei der vielfachen Beeinflußbarkeit der Blutzuckerkurve, besonders durch das Nervensystem, erscheint mir die Eignung dieses Verfahrens noch sehr der Nachprüfung bedürftig.

Methoden der Extraktbereitung.

Von den einzelnen Autoren sind sehr verschiedene Methoden angegeben worden, auch hat sich die Bereitung nach der Natur des Materials zu richten. Man kann die Extrakte flüssig und als trockene Pulver vorrätig halten. Erstere eignen sich für die *Intracutanreaktion*, letztere können unmittelbar nur für die *cutane Scarifikationsmethode* verwendet werden.

Wir selbst haben in letzter Zeit fast nur flüssige, in Ampullen zu $\frac{1}{2}$ —1 ccm abgefüllte Extrakte zur Cutan- und Intracutanprobe verwendet.

¹ KAUFFMANN: *Krkh.forsch.* **2**, H. 5/6 (1926); **3**, H. 4/5.

² KECHT u. ZIGMUND: *Z. klin. Med.* **122**, 413—422 (1932).

³ ORIEL u. BARBER: *Lancet* **1930 II**, 231—237.

⁴ DARLEY u. WHITEHEAD: *Ann. int. Med.* **6**, 389—399 (1932).

⁵ TRASOFF u. MERANZE: *J. Allergy* **4**, 136—140 (1933).

⁶ SPIRO: *Z. klin. Med.* **122**, 711—723 (1932).

Solange wir die eigentlich wirksamen allergenen Substanzen der verschiedenen in Betracht kommenden Stoffe nicht kennen, ist es schwer, über die beste Art der Extraktbereitung ein Urteil zu fällen. Ich verweise hier nochmals auf die S. 105 angeführten Forschungen über die Natur der wirksamen Stoffe. Ich halte es daher für das Richtige, hier die Extraktionsmethoden verschiedener Autoren anzuführen. Gerade der Vergleich zwischen verschiedenen zubereiteten Extrakten wird die Forschungen über die Natur der Allergene fördern können.

MATZGER¹ betont, daß man nur selbst hergestellte *Extrakte* für die Hautproben verwenden solle. Die Fabrikextrakte seien unphysiologisch, wenn sie wegen der Haltbarkeit mit Alkohol oder Glycerin hergestellt seien. Wässrige Extrakte sind nach BERKEFELD-Filtrierung und bei Aufbewahrung auf Eis 1 Jahr haltbar.

Ich führe hier zunächst einige ältere Methoden an, die zur Entwässerung allerdings Alkohol benützen:

Nahrungsmittel. Nach den Vorschriften von WODEHOUSE² läßt man zuerst das sehr fein zerhackte *Nahrungsmittel* in einer verschieden großen Menge kalten oder auch heißen Wassers je nach der Natur des Materials macerieren. Dann wird die Flüssigkeit durch Gaze filtriert und bleibt einige Tage nach Versetzen mit Toluol oder Thymol stehen. Es folgt Dekantierung, Filtration, Verdunstung des Toluols. Man fügt 3 oder 4 Volumen 95%igen Alkohol hinzu, setzt die Entwässerung mit absolutem Alkohol, Aceton, schließlich Äther fort. Man zentrifugiert und bringt das erhaltene Produkt zum Trocknen über Schwefelsäure. Man erzielt ein ebenso in Wasser als in verdünnten Alkalien lösliches Pulver.

Zur Extraktion von *Tierhaaren* neutralisiert WALKER ein alkalisches Haarextrakt. Es entsteht ein flockiger Niederschlag, der zentrifugiert wird. Man reinigt durch Wiederlösen und Präcipitieren einige Male, dann läßt man mit Hilfe von Alkohol und Äther trocknen. Es entsteht ein feines Pulver, gebrauchsfertig für die cutanen Reaktionen.

Für die Herstellung von *Proteinextrakten aus Pollen* pflücken WODEHOUSE und WALKER die Blüten, ehe sie sich öffnen, und lassen sie trocknen. Sie macerieren sodann in Tetrachlormethan. Danach wird durch Gaze gepreßt, durch welche außer der Lösung auch die Pollen hindurchgehen, die auf Filtrierpapier aufgefangen werden. Man läßt die Pollen mehrere Stunden liegen bis sie trocken sind. Es ergibt sich ein sehr feines Pulver, aus dem man ein alkoholisches Extrakt bereitet (weiteres über Pollen im Kapitel XII).

WOLF³ gibt folgende Vorschriften, die er von amerikanischen Autoren übernommen hat:

Pflanzliche Proteine. Nahrungsmittel, die gekocht genossen werden, sollen gekocht werden, dann wird das Kochwasser abgehebert, der Rückstand ausgedrückt und die ganze Flüssigkeit durch ein Tuch filtriert; roh genossene Nahrungsmittel werden fein gehackt und 24—48 Stunden lang mit dem 3—4fachen Volumen von Wasser unter Zusatz von Toluol stehenlassen und filtriert. Nun wird die nach beiden Methoden gewonnene Flüssigkeit auf dem Wasserbade bei 50° C und mit Hilfe des elektrischen Fächers getrocknet, in möglichst wenig Wasser mit drei Volumen 95%igen Alkohols wieder gelöst, zentrifugiert, in Acetonäther (4:1) und reinem Äther gewaschen, im Trockenapparate getrocknet und dann pulverisiert. Manche Früchte müssen in heißem absoluten Alkohol maceriert werden.

Tierische Proteine. Auch diese Nahrungsmittel werden meist gekocht, fein gehackt, mit zwei Volumen Wasser bei 90° C eine halbe Stunde erhitzt, die Flüssigkeit abfiltriert und einige Tage unter Toluolzusatz stehenlassen, dann wird das obenauf schwimmende Fett abgeschöpft, die Flüssigkeit abgehebert und filtriert; nun wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbade vor dem elektrischen Fächer getrocknet unter Zusatz von Chloroform. Der Rückstand wird in möglichst wenig Wasser gelöst und das 3—4fache Volumen 95%igen Alkohols zugesetzt; das sehr klebrige Präcipitat wird, da es sehr hygroskopisch ist, in absolutem Alkohol gekocht und zerrieben, in Aceton und Äther gewaschen und zentrifugiert und im Trockenapparat getrocknet.

¹ MATZGER: Z. klin. Med. 113, 759—761 (1930).

² WODEHOUSE: Boston med. J. 1916; T.C.L. 25, Nr 6, 195.

³ WOLF: Klin. Wschr. 1922, Nr 28.

Nach STORM VAN LEEUWEN¹ ist die Herstellung der Extrakte sehr einfach: Das Material (Hautschuppen, Nahrungsmittel, Staub usw.) wird zuerst mit Äther zerrieben, dieser weggeschüttelt, der Rest von Äther abdampfen lassen. Dann wird mit etwas Kochsalzlösung übergossen und über Nacht oder auch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehenlassen. Ursprünglich nahm auch STORM VAN LEEUWEN alkalisches Wasser (4 g NaHCO₃, 5 g NaCl, 1000 ccm Aqua dest.), hält aber dies neuerdings nicht für nötig, da nach seiner Erfahrung die allergischen Substanzen in gewöhnlichem Wasser sehr leicht löslich sind. Man nimmt etwa $\frac{1}{10}$ Flüssigkeit. Dann gibt man etwas Toluol hinzu und läßt noch 1—2 Tage stehen. Man filtriert dann zuerst durch Papier und dann durch BERKEFELD-Filter. Schließlich ist eine Dialyse oder Ultrafiltration notwendig, da undialysierte Extrakte häufig eine histaminartige dialysable Substanz enthalten, auf die auch normale Menschen positiv reagieren.

Herstellung von pulverisierten Eiweißextrakten aus Fleisch (ältere Methode).

Man verschafft sich ein Stück mageren Fleisches von irgendeinem gesunden Tier (Rind, Schwein, Hund usw.), zermahlt es in einer Fleischmaschine, wiegt es ab und bringt es mit der doppelten Menge destillierten Wassers in einen großen ERLÉNMEYER-Kolben. Dieser Mischung setzt man etwas Toluol zu, um Fäulnis zu verhindern, und läßt sie in einer Schüttelmaschine 4—5 Stunden gut durchschütteln. Nach Ablauf dieser Zeit wird dieses Gemisch filtriert. Zu einem Teil des Filtrates bringt man einen Teil Alkohol, einen Teil Aceton, einen Teil Äther, schüttelt die Flüssigkeit gut durch und läßt sie stehen. Wenn sich das ausgefällte Eiweiß genügend abgesetzt hat, saugt man die darüber stehende Flüssigkeit mit einer Wasserstrahlpumpe ab. Um Alkohol, Aceton und Äther zu sparen, schaltet man zwischen die abzusaugende Flüssigkeit und die Wasserstrahlpumpe ein Gefäß ein, so daß man dieses Alkohol-Aceton-Äthergemisch durch Destillation von den anhaftenden Eiweiß- und Fettsubstanzen befreien und später wieder verwenden kann. Zu dem nach dem Absaugen verbleibenden Rückstand wird nochmals Aceton-Äther gebracht (hierzu wird zweckmäßigerweise das Destillat verwendet), gut umgeschüttelt, worauf man das Eiweiß wieder absitzen läßt. Später saugt man die darüber stehende Flüssigkeit wieder ab und wiederholt diesen Vorgang so lange, bis das Eiweiß von sämtlichen in Aceton-Äther löslichen Substanzen, in der Hauptsache wohl Fett, befreit ist. Am praktischsten nimmt man zu der letzten Waschung reinen Äther, da dieser am leichtesten wieder zu entfernen ist. Der nach dem Absaugen des letzten Äthers verbleibende Rückstand wird in einer flachen Schale ausgebreitet und mit dem „Föhn“ getrocknet. Das getrocknete Extrakt wird in einer sterilen Reibschale pulverisiert, und in kleine sterile Gläschen abgefüllt. Bei der Verwendung bringt man zu diesem pulverisiertem Eiweiß eine geringe Menge einer sterilen $\frac{1}{2}$ % igen Sodalösung, schüttelt gut um und verwendet diese Suspension, nachdem sich die gröberen Teile abgesetzt haben, zur *intracutanen* Injektion. Am besten bereitet man die zu einer Injektion nötige Menge der Lösung erst kurze Zeit vor dem Gebrauch. Auf cutane Scarifikationen bringt man das Pulver direkt.

Die größten Schwierigkeiten bereitet die Herstellung von Extrakt aus *Schweinefleisch*, da man dieses wegen seines großen Fettgehaltes sehr oft mit Aceton-Äther waschen muß, bis es pulverisiert werden kann. Geringer sind die Schwierigkeiten bei der Herstellung von *Hammelfleischextrakt*, leichter sind Rinder-, Ziegen-, Hunde-, Katzenfleischextrakt und am leichtesten Fischfleischextrakt nach dieser Methode herzustellen.

Herstellung von Extrakten aus Eiern zur intracutanen Injektion.

Ein frisches Hühnerei wird in 250 ccm destillierten Wassers gebracht und tüchtig durchgeschüttelt. Zu einem Teil dieser Lösung bringt man nun zwei Teile Alkohol und zwei Teile Aceton-Äthermischung (4:1). Hierauf wird das

¹ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

Ganze in eine Nutsche gebracht und die Flüssigkeit abgesaugt. Der Rückstand wird mit Aceton-Äther (4 : 1) vermischt (zur Lösung des Fettes), gut durchgeschüttelt, worauf man stehenläßt, bis sich das Eiweiß wieder abgesetzt hat. Nun wird die darüberstehende klare Flüssigkeit abgesaugt (die abgesaugte Aceton-Äthermischung kann nach der Destillation wieder verwendet werden). Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis das Eiweiß von sämtlichem Fett befreit ist. Nach dem letzten Absaugen wird das Eiweiß in einer flachen sterilen Schale ausgebreitet, mit dem „Föhn“ getrocknet, pulverisiert, in kleine sterile Gläschen gefüllt. Bei der Verwendung wird zu dem Extrakt eine geringe Menge einer 1/2%igen sterilen Sodalösung gebracht, gut umgeschüttelt und die Suspension — man läßt die groben Teile zuerst absitzen — eingespritzt.

Bezüglich der besonders in Amerika vielfach in den Handel gebrachten Fabrikallergenextrakte möchte ich auf die Erfahrungen LARSENs (s. S. 111) hinweisen, der sie häufig unzuverlässig und selbst im trockenen Zustand nicht allzulange haltbar fand.

Von deutschen Firmen, die käufliche Allergenextrakte in größeren Mengen in den Handel bringen, kommen meines Wissens nur in Betracht: 1. Die sächsischen Serumwerke in Dresden. Sie arbeiten unter Kontrolle der Klinik STORM VAN LEEUWENS. Pollenextrakte kann man auch aus der Germania-Apotheke in Wiesdorf bei Leverkusen beziehen, deren Bereitung unter Aufsicht von Prof. HANSEN-Lübeck steht. 2. Dr. RICHARD WEISS, Fabrik pharmaz. Präp. G. m. b. H., Berlin NW 6, Luisenstr. 51. Über Pollenextrakte s. S. 244.

Ich möchte hier noch einige ausländische Firmen anführen, die sich mit der fabrikmäßigen Herstellung von Pollen- und anderen Allergenextrakten beschäftigen und auf Verlangen ihre Prospekte zusenden:

Parke Davis and Cie, London; Arlington Chemical Company in Jonkers USA.; Lederle, New York; E. R. Squibb and Sons, New York. Die Pollen Allergen Solutions der Firma Squibb können in Deutschland auch von der oben erwähnten Fabrik Dr. Richard Weiß bezogen werden.

Vorsicht ist mit Fabrikextrakten immer geboten, da die Haltbarkeit der Allergene keine unbegrenzte ist und alles von sorgfältiger und richtiger Bereitung abhängt. Von Interesse ist übrigens das Verfahren der Firma Parke Davis and Cie, die ihre Extrakte *als Pasten* in kleinen Tuben ausgibt. Über die Bereitung teilt die Firma folgendes mit: Das Ausgangsmaterial wird mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen, zu der eine geringe Menge eines wenig angreifenden Antisepticums gesetzt wurde. Dieser Auszug wird eingengt und mit einem Borsäurepulver gemischt bis eine ziemlich dicke Paste entsteht. Gerühmt werden die Haltbarkeit und die Vorzüge gegenüber einem ausgefallten, gereinigten und getrockneten Pulver. Die Methode hat theoretisch viel Bestechendes. Ich bin nur darüber im Zweifel, ob die konzentrierte Borsäure, in Substanz zur Flüssigkeit gesetzt, nicht Ausfällungen von Proteinsubstanzen veranlaßt. Wie schon erwähnt, wurden beim Wiesbadener Internistenkongreß 1926 viele negative Resultate gerade der Parke Davis-Fabrikate mitgeteilt.

Sehr eingehende Studien über Extraktbereitung stellten COCA und MILFORD¹ an. Sie verdienen an dieser Stelle näher gewürdigt zu werden, da zweifellos der Erfolg mit diagnostischen Hautreaktionen von der richtigen Herstellung der Extrakte und einer möglichst großen Anreicherung von Allergenen in ihnen abhängt. Es ist kein Zweifel, daß viele Extraktlösungen bei der bisherigen Bereitung sich rasch verschlechtern und unwirksam werden. Viele widersprechenden Angaben der einzelnen Autoren über die diagnostischen Hautproben mögen mit dieser Tatsache zusammenhängen. Es ist zu bedenken, daß zwar ein Teil der Allergene sicher Proteinnatur besitzt, andere aber wieder, wie z. B. das Allergen

¹ COCA u. MILFORD: J. of Immun. 10, 555—566 (1925).

der Pollen und des Hausstaubes, wohl nur teilweise oder gar nicht. COCA und MILFORD sagen sehr richtig, daß man in Fällen, in denen die Natur des Allergens unbekannt ist, alle eingreifenderen Prozeduren vermeiden und einfache Extraktionen in Wasser, bzw. einer gepufferten Kochsalzlösung vornehmen soll. Ein Vorgehen, daß wir selbst bei unserer Extraktbereitung auch schon häufig einschlugen, ist dann ferner das Anreichern der allergenen Substanz durch Eindicken im Vakuum bei einer Höchsttemperatur von 40—42° C, wobei nach COCA die zuströmende Luft durch alkalische Pyrogalluslösung sauerstofffrei gemacht wird. Zur Vermeidung von Schädigung durch Carbonsäurezusatz verwenden die Autoren Toluol. Da viele durch einfache Wasserextraktion gewonnenen Extrakte für die Allergenwirkung wertlose, zum Teil stickstoffhaltige Substanzen enthalten, ist Dialyse zweckmäßig, die allergisch-aktiven Substanzen sind nach COCA nicht dialysabel. Die Dialyse empfiehlt sich zur Entfernung bedeutungsloser irritierender Substanzen besonders für Hausstaubextrakte. Man verwendet zur Dialyse zweckmäßig die gleiche Flüssigkeit, die zur Extraktion diene. Die Autoren dialysieren durchschnittlich 6 Tage lang unter Toluolzusatz. Nach eigens angestellten Versuchen COCA's und MILFORD's gewinnen dialysierte Extrakte an Haltbarkeit.

Über besondere Methoden COCA's und MILFORD's für die einzelnen Allergentypen sei folgendes angeführt:

Pferdeschuppen. Die Striegelmasse reiner Pferde wird gesiebt und in Äther gebracht, auf der Nutsche mit wasserfreiem Äther bis zur Farblosigkeit gewaschen. Zur Prüfung auf genügende Fettfreiheit werden von Zeit zu Zeit Proben der gewaschenen Schuppen in physiologische Kochsalzlösung gebracht. Genügend fettfreie Schuppen sind sofort und leicht emulgierbar. Verdunsten des Äthers auf warmem Sandbad. Das übrigbleibende Pulver wird trocken aufbewahrt und hält sich mindestens 2 Jahre vielleicht unbegrenzt.

Federn. Nach COCA und MILFORD ist die wirksame Substanz nicht im weichen Mark, sondern im Kiel der Federn enthalten. Deshalb besser Vermeiden der Flügel- und Schwanzfedern. Die Autoren bemerkten, daß in dem zum Waschen verwendeten Äther eine Menge Substanz ungelöst suspendiert ist, die zweifellos abgeschuppte Epithelbestandteile darstellt. Diese Ätherniederschläge wurden abfiltriert, mit ihnen allein Extrakte hergestellt, sie erwiesen sich als sehr wirksam. Federnmaterial gibt in Wasser nur dann genügende Emulsion, wenn es außer mit Äther auch noch mit Toluol gewaschen wird.

Kaninchen- und Meerschweinchenhaar. Zweimal mit Äther, dann mit Toluol waschen. Überschuß des Toluols mit der Hand auspressen. Dann wird das Haar mit der wäßrigen Pufferflüssigkeit (vgl. S. 133) extrahiert.

Ziegen-, Katzen-, Hundehaare, Schafwolle, Rinderschuppen. Waschen mit wasserfreiem Äther. Verwendet werden nur die im Waschäther suspendierten Partikelchen, die beim Waschen sich von den Haaren loslösen. Der abfiltrierte Niederschlag wird einige Tage lang zweimal täglich mit Äther gewaschen, dann 2 Tage mit Toluol, dann wieder mit Äther.

Milch. Milch ist nach COCA und MILFORD sehr schwer durch BERKEFELD-Filter zu filtrieren, da das Casein unfiltrierbar bleibt. Wurde aber frische rohe Milch scharf zentrifugiert und dadurch entrahmt, so kann sie das BERKEFELD-Filter passieren. Die Milch hält sich so 2—3 Monate und wird zum Gebrauch 1 : 10 bis 1 : 100 verdünnt.

Nüsse, Samen, Gewürze, Kaffee, Kakao usw. Man soll Nüsse, Kaffee, Kakao und dergleichen ungeröstet verwenden und von Schokolade nur solche, die rohe ungeröstete Kakaobohnen enthält. Die Kerne der Nüsse werden von der Schale befreit und in einer Fleischhackmaschine mehrmals gemahlen. Waschen mit wasserfreiem Äther. Rückstand schließlich sieben und in der Kaffeemühle mahlen. Dann das Mehl wieder mit Äther waschen bis dieser nur noch ein leichtes Ölhäutchen hinterläßt. Das so gewaschene Pulver wird dann mit der gepufferten Salzlösung extrahiert ($\frac{1}{2}$ Pfund Pulver auf 750 ccm Flüssigkeit). Ganz entsprechend werden die pulverisierten Gewürze mit Äther gewaschen, doch sind die in ihnen enthaltenen Öle schwer völlig zu entfernen, was auch nicht notwendig ist, da sie keine störende unspezifische Wirkung haben.

Extraktionsflüssigkeit. Als *Extraktionsflüssigkeit* verwenden COCA und MILFORD eine gepufferte Salzlösung, für deren Bereitung man sich zwei Stammlösungen vorrätig hält.

I.

KH_2PO_4	3,63 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 12 \text{H}_2\text{O}$. .	14,31 g
NaCl	50,0 g
Aqua dest. ad	1000,0 ccm.

II.

4% Carbolsäurelösung.

Diese beiden Stammlösungen werden zu gleichen Teilen gemischt und ein Teil dieser Mischung zu vier Teilen destillierten Wassers gebracht. Die sich ergebende gebrauchsfertige Extraktionsflüssigkeit zeigt p_{H} 7,0 und kann durch Kochen oder im Autoklav ohne nachweisbare Veränderung ihrer Brauchbarkeit sterilisiert werden. Bei der Herstellung der Lösungen ist besonderer Wert darauf zu legen, daß das zweibasische Phosphat für die Pufferlösung geeignet ist, es muß in reiner Kristallform verwendet werden.

Die Autoren betonen immer wieder, wie wertvoll es sei, trockenes pulverförmiges Extraktmaterial vor der wäßrigen Extraktion noch einmal mit Toluol zu bearbeiten, vor allem Schuppen, Getreide, Gewürze, Fleisch usw. Nicht günstig ist die Toluolbearbeitung dagegen für Hausstaub und Pollen.

Im folgenden noch eine kurze Darstellung mit besonderen eigenen Erfahrungen. Wir folgten in der Hauptsache den Vorschriften COCAS:

Im allgemeinen reinigen wir die Rohsubstanzen, besonders Muskelfleisch, mit Äther und Aceton nach der COCASchen Vorschrift. Neuerdings legen wir hierauf bei Muskelsubstanz keinen so großen Wert mehr, seitdem wir feststellten, daß Extrakte ohne Entfettung mehr Eiweiß enthielten und stärkere Reaktionen gaben. Ein Gewichtsteil der gereinigten Substanz wird mit 10 Gewichtsteilen destillierten Wassers versetzt, $\frac{1}{2}$ cm hoch mit Toluol bedeckt und 24 Stunden geschüttelt. Nach dem Schütteln Dialysieren mit fließendem Wasser, zuletzt mit destilliertem Wasser unter Toluolzusatz, Prüfung des Dialysewassers auf Kochsalz, Ammoniak usw. Eine abgemessene Menge des Dialysates wird mit dem Föhn oder im FAUST-HEIMSchen Apparat oder im Vakuum bei einer Temperatur von höchstens 35° unter Wattefiltrierung der Laboratoriumsluft verdampft. Der sirupösen Flüssigkeit wird von der fertig gemischten COCASchen Pufferlösung ein Drittel des ursprünglich zur Verdampfung gebrachten Volumens zugesetzt. Das Extrakt wird durch BERKEFELD-Filter keimfrei filtriert und in sterile Fläschchen bzw. Ampullen abgefüllt. Sorgfältige Feststellung der p_{H} -Konzentration, die zwischen 7,0 und 7,3 betragen soll und eventuell mit Sodaauslösung oder verdünnter Essigsäure korrigiert wird. In dieser Weise werden so ziemlich alle Nahrungsmittelextrakte hergestellt. Weine, Biere usw. werden

dialysiert, dann wird im Vakuum eine bestimmte Menge der dialysierten Flüssigkeit bis zur Sirupdicke eingengt, auch damit sich der Alkohol möglichst verflüchtigt. Der Rückstand wird von fertig gemischter Pufferlösung aufgenommen (die Hälfte des ursprünglichen Volumens) und keimfrei filtriert.

Pferde- und Menschenschuppen. Von Pferden reine Striegelmasse. Von Menschen Epidermisfetzen und Schuppen von geeigneten schuppenden Kranken der Hautabteilung. Zuerst möglichst zerkleinern und durchsieben. In Äther bringen, zuerst kräftig mit der Hand schütteln, dann Äther mit Papierfilter auf der Nutsche abfiltrieren bis zur Farblosigkeit des Äthers. Zur Prüfung auf genügende Fettfreiheit werden von Zeit zu Zeit Proben der gewaschenen Schuppen in physiologische Kochsalzlösung gebracht. Sind sie genügend fettfrei, so sind sie sofort und leicht emulgierbar. Schließlich wird der letzte Äther im Föhn verdunstet. Von dem übrigbleibenden Pulver wird nur ein Teil weiter verarbeitet, der größte Teil trocken aufbewahrt. Zum Gebrauch wird das Pulver in der fertigen Pufferlösung emulgiert und keimfrei filtriert.

Bei der Bereitung der *Schimmelpilzextrakte* folgten wir im großen und ganzen den Vorschriften STORM VAN LEEUWENS. Als Nährböden wurden feuchtes Heu, Kapock, aber auch Agarnährböden (mit Kirschen- oder Pflaumenextrakt, schwach sauer) verwendet. Agar sehr dünn austreichen. Nach starkem Wachstum (2 Wochen Brutschrank, dann noch einige Wochen Zimmertemperatur) wird der ganze Inhalt der Flaschen bzw. Schalen auf eine Reibschale gebracht und mit Quarzsand lange und gründlich, möglichst unter Benutzung des Abzugs, zerrieben. Dann Zufügen der Pufferlösung, Schütteln wie oben, Filtration durch BERKEFELD-Filter wie sonst (vgl. die Schimmelextraktbereitung von BERGER und HANSEN S. 137). In analoger Weise *Wohnungstaub*. Von allen Extrakten werden öfters *wiederholte Sterilitätsproben* durch Austreichen auf Agar durchgeführt. — Man hat bei den Schimmelpilzextrakten trotz intensivsten Zerreibens mit Quarzsand beim nachträglichen Mikroskopieren nicht den Eindruck, als ob man starke Zerreißen der Sporen- und Mycelmembranen herbeiführe, ist aber erstaunt, mit den so bereiteten Extrakten dennoch starke Reaktionen zu erzielen.

Allergen-Extraktrezepte des Instituts ROBERT KOCH-Berlin¹.

Hausstaub. Staub in einem mit Watte belegten Trichter fest andrücken, mit Äther durchtränken, bis dieser klar abläuft. Staub ausbreiten zum Trocknen. Nach dem Trocknen mit Toluol durchfeuchten und Lösung 2 Teile B + 1 Teil A dazugeben, bis ein dickflüssiger Brei entsteht. 2 Tage mit Toluol überschichtet stehenlassen. Dann in ein Tuch geben und das Extrakt auspressen. Papier filtrieren. Mehrmals mit Lösung 2 Teile B + 1 Teil A dialysieren. SEITZ-Filtration.

Katzenschuppen. Haare von 3 Katzen mit Äther waschen. Schuppen setzten sich im Meßzylinder ab. 1—2 Tage stehenlassen. Den klaren Äther vorsichtig abgießen. Rest verdunsten lassen. Schuppen mit Toluol versetzen und auf Nutsche trocken saugen. In Lösung A im Verhältnis 1 : 20 aufnehmen (1 g Schuppen auf 20 ccm Lösung A), Papier- und SEITZ-Filtration.

Puder. 1 g Puder (Iris) auf Nutsche zuerst mit Äther, dann mit Toluol filtrieren, trocknen. Mit 50 ccm Lösung A versetzen. 4 Tage auf Eis stehenlassen, dann Papier- und SEITZ-Filtration.

Eiweiß. Eiweiß im Verhältnis 1 : 10 mit Lösung A versetzen. Lösung A tropfenweise unter ständigem Rühren dazugeben. Unter Toluol aufbewahren.

Fleisch (Hammel-, Schweine-, Rindfleisch). 1 Pfund Fleisch ohne Fett durch die Fleischmaschine drehen und dazu etwa 100 ccm Toluol mit Glasstab verreiben. Das getrübe Toluol abgießen und erneut etwa 50 ccm Toluol mit dem Fleisch verreiben. Dazu Lösung A im Verhältnis 1 : 3 Papier- und SEITZ-Filtration.

¹ Persönliche Mitteilung.

Mehl (Hafer-, Weizen-, Roggenmehl). Etwa 300 g Hafermehl auf Nutsche mit Äther, dann mit Toluol filtrieren. In Lösung A im Verhältnis 1 : 4 aufnehmen. Papier- und SEITZ-Filtration.

Milch-Glycerin. Zu 100 ccm fettfreier (zentrifugierter) Rohmilch 100 ccm Glycerin. Bei Zimmertemperatur unter Toluol aufbewahren.

Alle Extrakte müssen unter Toluol aufbewahrt werden.

<i>Lösung A</i>		<i>Lösung B</i>	
a ₁) NaCl	50,0	NaCl	0,5%
KH ₂ PO ₄	3,63	NaHCO ₃	2,75%
Na ₂ HPO ₄ + 12 H ₂ O	14,31	Phenol	0,4%
H ₂ O ad 1000,0 (auf 100 ccm 5—10 Tropfen Chloroform)		CO ₂ durchleiten	
a ₂) Phenol 4%		<i>Lösung C</i>	
Zum Gebrauch: a ₁ + a ₂ + 8 T. H ₂ O		NaCl	2,5%
		NaHCO ₃	1,25%
		Phenol	2,0%

Für Staub Lösung 2 Teile B + 1 Teil A.

Insbesondere für den Apotheker und Laboranten geschickt zusammengestellt ist die Vorschrift der Extraktbereitung von C. A. ROTHENHEIM¹, die ich hier vollständig folgen lassen möchte:

1. Über Reinigung der Rohsubstanzen siehe S. 128 f. (Staub und ähnliches wird nicht gereinigt).

2. Ein Gewichtsteil der zu verarbeitenden Substanz mit 10 Gewichtsteilen destilliertem Wasser in einer zum Schütteln geeigneten Pulverflasche versetzen, $\frac{1}{2}$ cm hoch mit Toluol-überschichten.

3. 24 Stunden lang in Schüttelmaschine schütteln (ungefähr 200 Schwingungen in der Minute).

4. Durch ein gewöhnliches Filter filtrieren, hierbei eventuell mit Toluol überschichten.

5. In einer behelfsmäßig hergestellten Dialysiervorrichtung mit destilliertem Wasser (eventuell unter erneuter Überschichtung mit Toluol) dialysieren, bis im Dialysenwaschwasser kein Kochsalz und Ammoniak mehr nachzuweisen ist. Die Prüfungen sind jeweils einige Stunden nach dem Wasserwechsel vorzunehmen.

6. Auf Kochsalz wird geprüft, indem 2—5 ccm durchmisches Dialysenwaschwasser im Reagensglas mit einigen Tropfen Silbernitratlösung (auch n/10-Silbernitratlösung hierzu geeignet) versetzt werden. Bei Anwesenheit von Kochsalz entsteht ein weißer, flockiger Niederschlag von Silberchlorid; dieser Niederschlag löst sich nicht bei Zugabe von Salpetersäure; er löst sich sehr leicht bei Zugabe von Ammoniak (Nachprüfen). Entspricht der Niederschlag nicht den Bedingungen, so besteht er nicht aus Kochsalz. — Auf Ammoniak wird geprüft, indem 2—5 ccm durchgemischtes Dialysenwaschwasser im Reagensglas mit ein paar Tropfen NESSLERs Reagens (nach DAB.) versetzt werden. Bei Anwesenheit von Ammoniak oder Ammoniakverbindungen entsteht eine schmutziggelbe bis braune Farbe, eventuell ein so gefärbter Niederschlag.

7. Eine abgemessene Menge des Dialysates (zweckmäßig vorher nochmals filtrieren und davon 30—90 ccm verwenden) im Vakuumdestillationsapparat in einer PÉTRI-Schale bei einer Höchsttemperatur von 35° bis zur sirupösen Flüssigkeit eindampfen. Staubextrakte u. dgl. nehmen keine sirupöse Form an; diese auf ein Drittel des Anfangsvolumens ungefähr eindampfen. Ölluftpumpe hierzu verwenden mit Zwischenschaltung einer in Eis gekühlten WULFFschen Flasche.

8. Der eingedampften Flüssigkeit wird nun ein Drittel des Volumens der abgemessenen Menge an fertiggemischter COCASchen Lösung (Zusammensetzung der Lösung siehe bei Reagenzien) zugesetzt.

9. Das Extrakt wird mit dem Folien-Ionometer nach WULFF auf eine pH-Konzentration von 7,0—7,3 eingestellt. In einer kleinen bestimmten Menge des Extraktes

¹ ROTHENHEIM, C. A.: Süddtsch. Apoth.ztg 1933, Nr 21.

wird in dem Blockschälchen nach der dem Apparate beiliegenden Gebrauchsanweisung die p_{H} -Ionenkonzentration zunächst bestimmt. Liegt der gefundene Wert *unter* 7,0, so wird tropfenweise eine 1%ige Sodalösung zugegeben, bis der Wert von 7,0 erreicht ist. Liegt der Wert *über* 7,3, so wird tropfenweise verdünnte Essigsäure zugegeben, bis 7,3 erreicht ist. Es empfiehlt sich, die verdünnte Essigsäure oder die 1%ige Sodalösung noch weiter zu verdünnen, falls die gefundenen p_{H} -Werte schon nahe an 7,0 und 7,3 heranliegen. Das übrige Extrakt wird dann mit der seiner Menge entsprechenden Tropfenzahl Sodalösung oder Essigsäure versetzt¹.

10. Das Extrakt wird dann durch einen im Dampftopf sterilisierten BERKEFELD-Filter in eine am Dampftopf sterilisierte Nutschflasche unter Anschluß an die Ölluftpumpe oder an eine Wasserstrahlpumpe filtriert, wodurch es keimfrei wird (auf steriles Arbeiten von nun an besonders achten!).

11. Das Extrakt wird nun steril in 15—20 trockene Ampullen abgefüllt (Menge pro Ampulle 0,5—1 ccm ungefähr). Der Rest des Extraktes wird in größeren Portionen (5 bis 8 ccm in trocken sterilisierten UHLENHUTH-Röhrchen oder in trocken sterilisierten größeren Ampullen 5—10 ccm abgefüllt). (UHLENHUTH-Röhrchen nahe der oberen Öffnung etwas ausziehen, damit sie dann zugeschmolzen werden können.)

Behelfsmäßige Abfüllvorrichtung: Trichter (klein) mit halber PETRI-Schale als Deckel, etwa 6 cm langer Gummischlauch, in den eine so große Glasperle gebracht wird, daß das Schlauchlumen verschlossen wird und bei Druck auf den Gummischlauch an der Stelle, wo die Perle liegt, Flüssigkeit vorbeifließen kann. Einige Glascapillarstutzen (Glasrohr von ungefähr gleichem Durchmesser wie Trichterrohr wird ausgezogen). Diese Gegenstände werden sterilisiert durch Auskochen. (Zweckmäßig doppelte Garnitur.) Schmetterlingsbrenner zum Zuschmelzen der Ampullen. Jede Ampulle muß sofort nach Füllung zugeschmolzen werden und nach Erkalten der Schmelzstelle geprüft werden, ob sie wasserdicht verschlossen ist.

Schachtel, in welcher das Extrakt aufgehoben wird, beschriften. (Name des Extraktes, Name des Patienten, wenn notwendig Herstellungsdatum.)

12. Wenn von vornherein bestimmt ist, daß das Extrakt zur Desensibilisierung verwendet wird, so werden aus dem Rest des Extraktes die notwendigen Verdünnungen sofort hergestellt. (Je 10—15 Ampullen, 0,5—1 ccm gefüllt, von den Verdünnungen 1:10—1:1 Million.) Indem 2 ccm Extrakt mit 18 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (Verdünnung 1:10) und damit 10—15 Ampullen gefüllt werden. Von dem Rest der Extraktverdünnung 1:10 werden dann wieder 2 ccm zu der weiteren Verdünnung 1:100 verwendet, indem diese dann wieder mit 18 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden usw. (Sogleich Verdünnung etikettieren.)

Reagenzien.

Toluol, Silbernitratlösung, eventuell n/10, Salpetersäure, Ammoniaklösung, NESSLERS Reagens, sterile physiologische Kochsalzlösung, 1%ige Sodalösung, verdünnte Essigsäure, COCASche Lösung. Diese besteht aus zwei Stammlösungen. Coca 1:3,63 primäres Kaliumphosphat, 14,31 sekundäres Natriumphosphat mit 12 Krystallwasser, 50,00 Natriumchlorid, aufgefüllt auf 1000 ccm destilliertes Wasser. Coca 2:4% Carbolsäurelösung. Coca 1 und Coca 2 werden zu gleichen Teilen gemischt, dann ein Teil der Mischung mit 4 Teilen steril destilliertem Wasser verdünnt (gebrauchsfertige COCASche Lösung).

Apparate.

Pulverflasche etwa 200 ccm mit Gummipfropfen, Waage, Schüttelmaschine, Dialysierpapier, durchbohrte Gummipfropfen, Vakuumdestillationsapparat mit Rückventil, WULFFsche Flasche und Ölluftpumpe, Folien-Ionometer nach WULFF, BERKEFELD-Filter mit Nutschflasche, Trichter, Gummischlauch, Glascapillaren, Glasperlen, Ampullen verschiedener Größe, UHLENHUTH-Röhrchen, Schmetterlingsbrenner.

¹ Nach neueren Untersuchungen von ALLES, PINESS und MILLER [J. Allergy 5 (1933)] über Extraktbereitung aus Weizen, Eiern, Milch usw. bewährte sich am besten $p_{\text{H}} = 7,4$ und eine Lösung bestehend aus 1 Volumenteil 0,3 molarer KH_2PO_4 -Lösung, 1 Volumenteil 0,3 molarer Na_2HPO_4 -Lösung und 5 Volumenteilen Glycerin. So hergestellt, in braunen Flaschen bei Zimmertemperatur aufbewahrte Extrakte erhielten 7 Jahre lang unverändert ihre biologische Wirksamkeit.

Auch BERGER und HANSEN¹ haben sich bemüht, die Herstellungsweise und die Anwendungsart der Extrakte zu vereinheitlichen und machen diesbezügliche Vorschläge.

Die einzelnen Extrakte wurden folgendermaßen gewonnen:

1. Nach FRUGONI:

Möglichst feine Zerkleinerung des Ausgangsmaterials; Extraktion mit 12%igem Alkohol (1 Teil Substanz auf 9 Teile Extraktionsflüssigkeit); Extraktion 36 Stunden im Eisschrank. Wenn das Ausgangsmaterial aus Haaren oder dgl. bestand, so wurde es vorher zur Reinigung und Entfettung mit Äther behandelt; die Äther löslichen Substanzen werden vor der Extraktion mit dem Äther entfernt. Nach der Extraktion wird die Flüssigkeit grob, dann nochmals durch den „SEITZ-Entkeimungsfilter“ feinfiltrierte. Dem Filtrat setzt man dann 0,2% Metakresol zu, und zwar 2 Tropfen Metakresol auf 100 ccm Extraktionsflüssigkeit. Verwendet werden nur sterile Gefäße. Die Extrakte werden im Eisschrank aufbewahrt und nach 4, längstens 6 Monaten durch neue ersetzt.

Die so gewonnenen Extrakte gelten als Stammlösungen und werden bei der Hauttestung meistens in der Verdünnung 1:1000 oder 1:100 der Stammlösung verwendet.

Eine Standardisierung der Extrakte nach Stickstoffgehalt oder nach irgendwelchen anderen chemischen Kennzeichen besagt nach der Ansicht der Autoren über die Wirksamkeit vorläufig wenig. In allen Fällen wurde der Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt und ebenso das p_H mit dem Foliencolorimeter nach WULFF. Das p_H wurde dann auf 7,2 eingestellt. Es hat sich herausgestellt, daß es vorläufig keine andere Auswertung der Extrakte gibt als folgende:

Prüfung der Extrakte an mehreren Normalpatienten, bei denen die Prüfung 1:100 negativ sein muß. Ferner vergleichsweise Prüfung des neuen Extraktes mit einem alten in seiner Wirkung genau bekannten Extrakt an der Haut eines spezifisch positiv reagierenden Patienten, sowie Vergleich mit 0,9% NaCl-Lösung (Nullreaktion) und mit einer Histaminlösung 1:10000 oder 1:100000 (individuelle Hautreagibilität). Nur Milch, Eiweiß und Eigelb wurden als Substanz mit physiologischer NaCl-Lösung (0,9%) verdünnt, und zwar 1:1000 bzw. 1:100. Einer besonderen Vorbereitung bedürfen die *Schimmelpilzextrakte*: Das Schimmelmateriale wird im neutralen Biomalzagar (50 g Biomalz + 12,5 g Agar auf 500 g Aqua dest.) ausgesät. Man läßt nur einen Keim aufgehen, die anderen werden durch Filtrierpapier mit Salicylsäure an der Entwicklung gehindert. Nach 4—6 Tagen mit zweimal 20 ccm Äther die Sporen abschwemmen. Äther verdunsten lassen und mit Krystallbruch 4 Stunden im Achatmörser zertrümmern. Die PETRI-Schale mit 8 ccm COCAScher Lösung 48 Stunden bei Zimmertemperatur extrahieren, keimfrei filtrieren und auf 1:10 verdünnen. Dieses Extrakt soll bei mindestens 10 Normalen und 10 Andersallergischen negativ reagieren. Die Proben werden erst nach nochmaliger Verdünnung angestellt. Die Zertrümmerung kann auch unterbleiben².

Eine Reaktion, die von gleicher Stärke wie die gleichzeitige Testung mit 0,9%iger NaCl-Lösung ist, wird nicht als positiv gewertet.

Die Histaminreaktion kann als ein ungefähres Vergleichsmaß für die Reagibilität der Haut überhaupt gelten.

ADELSBERGER und ULRICH³ untersuchten, wie erwähnt, näher die *Natur der Allergene*, insbesondere des Staub- und Pferdeschuppenallergens. Die wirksame Substanz fand sich in der *Alkoholfällung*. Man soll auf diese Weise außerordentlich wirksame Extrakte erhalten. Die Substanz ist eiweißhaltig und relativ sehr stickstoffreich.

Eine eingehende Darstellung der *Extraktbereitungstechnik* für Cutanreaktion und Therapie liefert neuerdings MOLINARI-TOSATTI (Rom)⁴, die ich hier nicht mehr berücksichtigen konnte. Sie enthält viel Beherzigenswertes. Ich verweise auch auf das ausführliche deutsche Referat dieser Arbeit von JASTROWITZ⁵.

¹ BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 463—468 (1932).

² Dtsch. Arch. klin. Med. **173** (1932). Eine ausführliche Darstellung der Extraktbereitung aus Schimmelpilzen gibt ferner G. T. BROWN: Ann. int. Med. **6**, No. 5, 655—671.

³ ADELSBERGER u. ULRICH: Z. Hyg. **110**, 278; **111**, 577—617 (1930).

⁴ MOLINARI-TOSATTI: Policlinico, Sez. med. **40**, 489 (1933).

⁵ JASTROWITZ: Kongreßzbl. inn. Med. **72**, 666 (1933).

Bakterienextrakte (Vaccinen).

Ich folge dabei hauptsächlich den Angaben von W. THOMAS¹-Chicago, der über bakterielle Allergene eine besonders große Erfahrung besitzt. Wesentlich ist eine sorgfältige bakteriologische Prüfung von Material aus allen möglichen Infektionsherden. Besonders in Betracht kommen *Nase* und *Nasennebenhöhlen*, infizierte *Adenoide*, Material aus *Tonsillenbuchten*, *Eiter* wenn er vorhanden. *Auswurf* aus den tieferen Luftwegen, schließlich *Faeces*. Außerdem ist klinisch noch nach anderen Infektionsherden zu suchen. Für Nase, Tonsille usw. empfiehlt sich Aufnahme des Materials auf einen sterilen Wattepfropf. Das Material wird nach Fertigung eines gefärbten Präparates auf Menschenblutagar und Zuckerbouillon verimpft. Es folgt die Herstellung von Vaccinen aus den erzielten Reinkulturen in üblicher Weise, die Aufschwemmungen werden 1 Stunde auf 60—65° erhitzt. Versetzen mit 0,25% Trikresol. Die Standardisierung der Vaccine wird von THOMAS nach dem HOPKINSCHEN² Verfahren durchgeführt. Die Methode ermöglicht eine exakte Volummessung der völlig ausgeschleuderten feuchten Mikroorganismen in einem besonderen Typ von Zentrifugengläschen. Es wird aus dem Niederschlag eine 1%ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, dann erst Abtötung durch Erhitzung. Diese 1% Suspension nach der HOPKINSCHEN Methode wird als „*Stammvaccine*“ bezeichnet und zum Zwecke der Intradermalreaktion in kleine Ampullen abgefüllt. Selbstverständlich können die Keimzählungen auch in der bei uns üblichen Weise vorgenommen werden. Bei der Hautprobe werden 0,01 ccm intradermal injiziert. Man kann *zwei Typen von Reaktionen* unterscheiden: 1. Frühreaktion, in 10—15 Minuten erscheinend und bald danach verschwindend. 2. *Spätreaktion*, 12 Stunden danach oder später bemerkbar, auf der Höhe am zweiten Tage. Sie besteht 2—5 Tage, manchmal wochenlang. THOMAS gibt genaue Angaben und Schemen über Aussehen und Beurteilung der positiven Reaktionen. Ich führe sie hier nicht an, es darf jedenfalls in praxi nur das als positiv angesprochen werden, was die gleichzeitig gesetzte Kontrolle in einer für jeden Beschauer einwandfreien Weise an Reaktionsintensität übertrifft (vgl. auch S. 177 f.).

Reinigung des BERKEFELD-Filter. COCA und MILFORD legen großen Wert auf gründliche Reinigung der benützten BERKEFELD-Filter, für die vor allem die Wiederherstellung einer völlig neutralen Reaktion von großer Bedeutung ist. Nach mechanischer Reinigung mit einer nicht zu harten Handbürste werden die Filter erst 15 Minuten in 2%iger Waschsoda gekocht. Durchspülen mit lauem Wasser, nochmals bürsten, dann kochen in Salzsäurelösung (zu 2 l destillierten Wassers 50 ccm einer 1%igen Lösung konzentrierter Salzsäure). Dann noch zweimal mit destilliertem Wasser waschen, auf Filterflasche bringen und 300—400 ccm destillierten Wassers durchziehen, schließlich im Autoklav sterilisieren. Wir selbst verwenden die ausgezeichneten Filter mit Metallgefäß und Filtereinlage von SEITZ³.

Ich möchte am Schlusse dieses Kapitels die Hauptphasen der Extraktbereitung aus den verschiedensten Substanzen hervorheben:

¹ THOMAS, W. u. TONERT: Arch. int. Med. 34, 79 (1924).

² HOPKIN: J. amer. med. Assoc. 60, 1615 (1913).

³ SEITZ: SEITZsche Entkeimungsfilter (Seitzwerke, Kreuznach oder F. u. W. Lautenschläger, Berlin u. München).

1. Genügende Zerkleinerung und Entfettung mit Äther, Aceton usw.
2. Schonende aber gründliche Extraktion in wäßriger Flüssigkeit unter Toluolzusatz. Schüttelapparat. Einfache Filtration.
3. Dialyse bzw. Ultrafiltration.
4. Eindampfung in Vakuum bei Höchsttemperatur von 40° C.
5. Aufnahme des Rückstandes in die COCASche Pufferlösung bzw. sorgfältige Korrektur der Reaktion auf durchschnittlich $p_H = 7,2$.

Methode von PRAUSNITZ-KÜSTNER.

Nachweis von Reaktionssubstanzen im Blut. Seitdem es gelingt, im Blut idiosynkrasischer Menschen *Reaktionskörper* nachzuweisen gegen alle möglichen Allergene, auch ohne Eiweißnatur, hat die Forschung über die allergenen Substanzen und die Art ihrer Wirksamkeit im spezifisch empfindlichen Körper größere Sicherheit gewonnen. Besonders das Vorgehen von PRAUSNITZ und KÜSTNER¹ bei einem Fall von Fischidiosynkrasie wurde von zahlreichen Autoren nachgeahmt, und die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche *Methode* ist ein wichtiger Faktor der Allergieforschung geworden. Serum eines spezifisch allergischen Individuums wird intracutan in die Haut eines normalen Menschen und 24 Stunden später das betreffende Allergen in die gleiche Stelle injiziert. Sind Reaktionskörper im Blut des Allergischen vorhanden, so tritt an der *Injektionsstelle eine positive Reaktion* ein, die mit gleichzeitig an anderer Stelle injiziertem normalem Serum ausbleibt. Das prinzipiell Wesentliche dieser Art von Reaktionssubstanzen besteht darin, daß sie *nur durch diesen Hautversuch* im Serum nachgewiesen werden können. Auch FRUGONI² gelang die positive Übertragung in etwas anderer Weise, indem er große Mengen, 70—80 ccm, Blutserum eines Falles von Kaninchenhaarasthma (eines andern von Rinderhaarasthma) einem normalen Menschen injizierte, der dann positive Cutanreaktion aufwies. Unfreiwillig stellte RAMIREZ³ einen ähnlichen Versuch an, indem er bei einer Bluttransfusion das Blut eines Pferdeasthmatikers verwendete, ohne es zu wissen. Die Folge war Übertragung des Pferdeasthmas auf den Blutempfänger. Übrigens teilt HAJÓS⁴ mit, daß es ihm gelungen sei, bei einem passiv mit dem Serum eines Hühnereiidiosynkrasischen intraperitoneal sensibilisierten Meerschweinchen nach intravenöser Einverleibung von Eiereiweiß 5 bzw. 20 Stunden danach anaphylaktische Erscheinungen zu erzielen. Auch LANG und DÉR⁵ injizierten Meerschweinchen Serum eines Patienten mit *Chininidiosynkrasie*, wodurch die Meerschweinchen angeblich gegen Chinin empfindlich wurden. Vgl. dazu die Ansichten COCA⁶ S. 47. Zu bemerkenswerten Ergebnissen mit der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Methode kamen auch SPIVACKE und GROVE⁷. So konnten sie im Blut eines gegen Pferdestaub und Wohnungsstaub empfindlichen Asthma-kranken Antikörper gegen diese beiden Substanzen nachweisen, ja auch feststellen, daß diese beiden Reaktionskörper nicht identisch sind. Entsprechende

¹ PRAUSNITZ u. KÜSTNER: Zbl. Bakter. I Orig. 86 (1920); 1921, H. 2.

² FRUGONI: Beitr. Klin. Tbk. 61, H. 2 (1925); Policlinico, sez. med. 32, H. 4 (1925).

³ RAMIREZ: J. amer. med. Assoc. 73, 984 (1919).

⁴ HAJÓS: Klin. Wschr. 5, 1330 (1926).

⁵ LANG u. DÉR: Münch. med. Wschr. 74, 59 (1927).

⁶ COCA: Zbl. Bakter. I Orig. 88 (1928).

⁷ SPIVACKE u. GROVE: J. of Immun. 10, Nr 2 (1925).

Feststellungen machte HIRSZFELDOWA und PROPOKOWICZ-WIERZBOWSKA¹. Sie versuchten zuerst die passive Übertragung von Idiosynkrasie gegen Eiereiweiß und Ipecacuanha auf Meerschweinchen, die aber nicht gelang. Übertrugen die Autoren aber 0,1 Idiosynkrasikerserum intracutan auf gesunde Kinder und nach 24 Stunden das Antigen, so trat nach 10 Minuten Rötung und Urticaria auf. Schließlich brachte SAMSON² das Serum eines Katzenhaaranaphylaktikers einem Normalen intracutan in die Haut der Beugeseite des Arms, 0,3 ccm in verschiedenen Konzentrationen. Nach 10 Tagen nahm er im Zentrum der sensibilisierten Hautstellen Scarifikationen mit dem Impfböhrer und Applikation von Katzenhaarextrakt vor. Es zeigte sich positive Reaktion an dem mit Verdünnung 1 : 10, bzw. mit unverdünntem Serum vorbehandelten Stellen. Die Reaktion gelang aber auch wie bei PRAUSNITZ und KÜSTNER nach nur 24stündiger Sensibilisierung. Nach SMYTH und BAIN³ gelingt die passive Übertragung allergischer Antikörper mit dem Serum in etwa 85% der Fälle. Entscheidend für die Unterschiede bei der passiven Übertragung sei der Reagentiter des Serums. Es sind Einwände gegen die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Methode erhoben, ihre Bedeutung als Reaktionskörpernachweis bestritten worden. Diese Einwände wurden aber durch die zahlreichen Untersuchungen von COCA⁴, JADASSOHN⁵, STORM VAN LEEUWEN⁶ u. a. entkräftet. Nach JADASSOHN sind die Einwände gegen die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Methode ganz unberechtigt. Bei den Versuchen dieses Autors waren die Unterschiede zwischen der Idiosynkrasieserumstelle und der Normalserumstelle stets so außerordentlich große und so konstante, daß Zufälligkeiten sicher ausgeschlossen werden konnten. JADASSOHN gelang die Reaktion sogar dann, wenn er nicht *intracutan* injizierte, sondern nur die PIRQUETSche Impfung anwandte. Jedenfalls ist es aber *notwendig, gleichzeitig eine Kontrollimpfung mit Normalserum* vorzunehmen, sich auch zu überzeugen, ob bei der zu injizierenden „Normalperson“ kein Zustand gesteigerter oder herabgesetzter Reaktionsfähigkeit vorliegt, z. B. vorübergehende Hyperergie oder Anergie nach akuten Infektionen. Ich bin S. 47 schon auf die Forschungen COCAS eingegangen, der die Reaktionssubstanzen „atopic reagins“ nennt und sie in scharfen Gegensatz zu den *anaphylaktischen* Antikörpern stellt. COCA fand „Reagine“ im Serum aller Asthma- und Heufieberkranken, die mit einem Allergen positiv intracutan reagierten. WALZER und KRAMER⁷ empfehlen die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Methode auch an Stelle der gewöhnlichen diagnostischen Intracutanprobe bei Kindern, bei denen eine stärkere Intracutanreaktion gefährlich werden könnte. Sie injizieren das Serum des Kindes einer Normalperson und später an diese Stelle das fragliche Antigen. Als *Intervallzeit* zwischen Serum- und Antigeninjektion wird im allgemeinen eine *24stündige* Frist genommen, die VALLERY RADOT⁸ und seine Mitarbeiter

¹ HIRSZFELDOWA u. PROPOKOWICZ-WIERZBOWSKA: Med. doświadc. i społ. (poln.) 4 (1925). Zit. nach Zbl. inn. Med. 43, 333.

² SAMSON: Med. Klin. 21, 1760 (1925); 1926, Nr 39.

³ SMYTH u. BAIN: J. Allergy 2, 181—185 (1931).

⁴ COCA: Siehe Hypersensitiveness. New York 1920 u. a.

⁵ JADASSOHN: Klin. Wschr. 5, 1957 (1926).

⁶ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928 u. a.

⁷ WALZER u. KRAMER: J. of Immun. 10, 835 (1925).

⁸ VALLERY-RADOT u. Mitarbeiter: C. r. Soc. Biol. Paris 95, 1196 (1926).

für die günstigste halten. Aber schon nach 45 Minuten und noch nach 3—4 Tagen gibt es nach diesen Autoren Reaktionen, die Reaktionsfähigkeit verschwindet nach 15 Tagen. Älteres Serum verliert allmählich seine Wirksamkeit, die auch durch Inaktivieren abgeschwächt wird. JADASSOHN konnte in bestimmten Fällen selbst bei unmittelbar nachher vorgenommener Reinjektion positiven Ausfall erzielen. Die *lokale Begrenzung* scheint in der Regel so ausgeprägt zu sein, daß schon Einspritzungen in relativ naher Umgebung des Einstiches versagen. *Ältere Normalpersonen* reagieren nach VALLERY-RADOT oft schlecht, sind daher besser zu vermeiden. Ein weiterer Fortschritt unserer Erkenntnis auf diesem Gebiet gelang JADASSOHN dadurch, daß er auch dann positive Reaktion erzielen konnte, wenn er das Serum eines Hühnereiidiosynkrasischen und das Antigen (Hühnerei) der Normalperson *an entfernter Stelle* einspritzte. An der Seruminjektionsstelle trat Reaktion ein, wenn er das Antigen 7 bis 20 Stunden danach einspritzte. (Bei dieser Anordnung muß man sich nach meinen Erfahrungen übrigens ganz besonders vor unspezifischen Reaktionen hüten, da in eigenen Versuchen gleichzeitig mit positiven Luetinreaktionen alte abgeklungene Tuberkulinreaktionen wieder aufflammten.)

Bei Voraussetzung einer wirklich einwandfreien Versuchsanordnung sind solche Anwendungen der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Methode besonders wichtig, in denen ein Reaktionskörper gegen *chemisch präzise definierbare Substanzen*, wie z. B. *Arzneimittel*, gefunden wurden. So beschreibt BIBERSTEIN¹ positive Ergebnisse mit Allergieserum gegen *Quecksilber, Salvarsan, Wismut, Pyramidon*. STORM VAN LEEUWEN gelang das gleiche mit *Schimmelpilzallergenen*. WALZER und KRAMER stellten fest, daß bei der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Reaktion jede Hautstelle 3—5mal zur Untersuchung benützt werden könne. Dieselbe Substanz darf allerdings an derselben Stelle nicht zum zweitenmal eingespritzt werden, da nach positiver Reaktion eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit gegen die gleiche Substanz aber nicht gegen andere Stoffe eintritt. Hat man an einem Normalindividuum mehrere positive Reaktionen erzielt, kann es passieren, daß alle injizierten Hautstellen, spezifische wie unspezifische, urtikariell anschwellen.

Eine eigenartige Modifikation der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Methode beschreiben A. und M. WALZER². Injizierten sie einem Gesunden intracutan Serum einer Person, die gegen ein bestimmtes Nahrungsmittel allergisch war, und gaben dem Gesunden das betreffende Nahrungsmittel zu essen, so trat an der injizierten Stelle eine Quaddel auf. Nach Genuß des Nahrungsmittels trat Desensibilisierung der Hautstelle ein, deren Allergie aber anhielt, wenn das spezifische Nahrungsmittel nicht genommen wurde. In diesen Zusammenhang gehört auch eine merkwürdige neue Beobachtung STORM VAN LEEUWENS und KREMERs³. Mischten sie Serum von allergischen Kranken mit dem spezifischen Allergen vor der Injektion und injizierten dann diese Mischung intracutan dem Allergiker, so trat im Vergleich zur Reaktion des Antigens ohne Serum eine *Hemmung der lokalen Reaktion* auf. Die Autoren beziehen diese Hemmung auf die Anwesenheit von *Antiallergenen* im Serum, deren Anwesenheit im strömenden Blut aber fraglich sei.

STORM VAN LEEUWEN⁴ machte noch eine weitere wichtige Beobachtung mit der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Reaktion. Er fand, daß die wiederholte Ausführung der Reaktion eine Erschöpfung der gesamten Haut veranlaßt und merkwürdigerweise erstreckt sich diese Erschöpfung auch auf andere Allergene als das bereits wiederholt angewandte.

¹ BIBERSTEIN: Z. Immun.forsch. 48 (1926).

² WALZER, A. u. M.: Amer. J. med. Sci. 173, 279 (1927).

³ STORM VAN LEEUWEN u. KREMER: Z. Immun.forsch. Orig. 50 (1927).

⁴ STORM VAN LEEUWEN: Z. Immun.forsch. 69 I (1930).

Die Frage liegt nahe, ob man nicht auch normale Versuchstiere an Stelle normaler Menschen verwenden könne.

VALLERY-RADOT, PASTEUR und Mitarbeiter¹ kommen auf Grund der Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen zu dem Schluß, daß der Versuch einer Übertragung des anaphylaktischen Antikörpers vom Menschen auf das Tier nicht gelingt und ohne praktische Bedeutung ist.

LEHNER und RAJKA² teilen ebenfalls eine Methode der passiven Übertragung auf das Tier mit, die aber von den meisten Nachuntersuchern als ungenau nicht empfohlen wird. Sie injizieren 1 ccm des allergischen Individuums intracutan (entlang der Ohrvene) in das Ohr eines gesunden Kaninchens und bringen gleich nachher das Antigen auf die leicht scarifizierte Oberhaut. Das andere Ohr wird mit Kontrollserum geimpft, entscheidend soll dann der Unterschied in der Reaktionsstärke sein.

Empfehlenswerter scheinen zwei Modifikationen der PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Methode zu sein:

1. Fernauflösung nach URBACH³, ein Verfahren, bei dem das Antigen nicht in die mit allergischem, bzw. Kontrollserum vorbehandelte Hautstelle eingebracht wird, sondern in irgendeine fern abgelegene Hautpartie.

Im positiven Fall gibt die mit allergischem Serum vorbehandelte Stelle eine Sofort- oder Spätreaktion, die Kontrollstelle ist negativ. Eine solche Probe kann vor allem dann von Bedeutung werden, wenn das Antigen schon an sich eine gewisse unspezifische lokale Reizwirkung hat.

2. Blasenmethode nach KÖNIGSTEIN-URBACH⁴. Die Autoren nehmen an, daß besonders bei allergischen Dermatosen die Antikörper am Ort ihrer Entstehung reichlicher vorhanden sein müßten als im Blute. Sie versuchen daher die Reagine durch Verwendung von Hautblaseninhalten unmittelbar und konzentriert zu übertragen.

Die Nachuntersuchungen dieser beiden Methoden durch andere Autoren sind noch nicht sehr zahlreich, so daß ein ganz sicheres Urteil noch nicht gefällt werden kann.

Ein Nachteil der PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN und verwandter Methoden besteht darin, daß die Haut eines gesunden Menschen dazu notwendig ist. Man wird nicht immer jemand finden, der sich bereit erklärt und auch dann muß man sich erst überzeugen, ob nicht allergische Bereitschaft oder Anergie eine störende Rolle spielen. Ersatz durch ein einfaches Tierexperiment wäre nach wie vor wünschenswert.

CHIARI⁵ konnte die PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Reaktion ebenfalls *oral* auslösen. Er spritzte einem Säugling 0,1 ccm Serum eines ekzemkranken Säuglings und 0,1 ccm eines normalen ein. 24 Stunden später gab er *oral* rohes Ei. An der Stelle der Ekzemseruminjektion trat starke Rötung und Quaddelbildung ein, an der Kontrollstelle nicht. MOLL wies in der Diskussion darauf hin, daß fest geronnenes Eiklar, durch ein Sieb getrieben und fein verteilt, keine allergischen Hauterscheinungen veranlaßt, wenn es älteren Säuglingen und Kleinkindern verabreicht wird.

VI. Die Eosinophilie.

STÄUBLI⁶ schrieb 1910, daß trotz vieler Hypothesen und apodiktischer Ansichten die physiologische Bedeutung der Eosinophilen noch eine ungelöste Frage sei. Auffallend ist immer wieder die gleiche Tatsache (vgl. auch hier

¹ VALLERY-RADOT, PASTEUR, MAURIC u. GIROND: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 48, 409—423 (1932).

² LEHNER u. RAJKA: Z. exper. Med. 53 (1927).

³ URBACH: Klin. Wschr. 1930 II, 2095—2099.

⁴ KÖNIGSTEIN-URBACH: Arch. f. Dermat. 148.

⁵ CHIARI: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1932, Nr 36, 1525.

⁶ STÄUBLI: Erg. inn. Med. 6.

STÄUBLI), daß die Eosinophilen auf ganz bestimmte Reize in spezifischer Weise reagieren, und zwar keineswegs gleichsinnig mit den polynukleären neutrophilen Leukocyten. Sie zeigen bakteriellen Leibessubstanzen gegenüber eine negative Chemotaxis, beteiligen sich nur wenig an der Phagocytose der Bakterien¹.

Bei allergisch-anaphylaktischen Vorgängen zeigt sich nun im Blut und Gewebe als *charakteristische Erscheinung sehr häufig eine Vermehrung der eosinophilen Zellen*. Im anaphylaktischen Meerschweinchenversuch studierte besonders SCHLECHT² diese Vorgänge. Er fand *bei der Anaphylaxie regelmäßig starke Eosinophilie*. Beim Shock des Meerschweinchens umgeben die eosinophilen Zellen wallartig die Bronchien, ganz ähnlich wie bei Asthma. Außer beim Asthma (FRIEDRICH MÜLLER) kann man so ziemlich bei allen allergischen Hautaffektionen, wie Pruritus, Urticaria, Prurigo, Ekzem, Psoriasis, Pemphigus usw. Eosinophilie feststellen. Die Eosinophilie bei Helminthiasis und Scarlatina könnte als anaphylaktische gedeutet werden. Auch der eosinophile Darmkatarrh nach NEUBAUER und STÄUBLI³ ist bei seiner nahen Beziehung zum Bronchialasthma hierher zu rechnen (vgl. S. 264). Aus allen den zahlreichen Beobachtungen wird man zu der Vermutung gedrängt, daß den Eosinophilen bei der Abwehr und Verarbeitung der Allergene, vor allem des artfremden Eiweißes eine besondere Aufgabe zukommt, daß sie von diesen chemotaktisch angelockt werden und sich im Shockgewebe in großer Menge ansammeln. Die physiologische Anhäufung dieser Zellen im Darm bei der Verdauung weist in die gleiche Richtung, besonders weil die acidophilen Zellen bei Hungertieren völlig aus der Darmwand verschwinden.

Auch nach SCHLECHT⁴ wird die Granulation der eosinophilen Zellen höchstwahrscheinlich zur Verarbeitung artfremden Eiweißes verwendet.

Zur Technik möchte ich bemerken, daß besonders von v. DOMARUS⁵ neuerdings die Brauchbarkeit und Wichtigkeit der eosinophilen Kammerzählung betont wird. Auch wir verwenden diese Methode seit längerer Zeit mit bestem Erfolg. Man verfährt folgendermaßen nach der Methode von DUNGER:

Die Verdünnungsflüssigkeit hat folgendes Rezept: 1% wässrige Eosinlösung, Aceton $\bar{a}\bar{a}$ 10,0, Aqua dest. ad 100,0. Es wird mit gewöhnlicher Leukocytenpipette aufgesogen und die übliche Leukocytenzählkammer verwendet. Die Granula der Eosinophilen sind leuchtend rot, die übrigen Leukocyten nur schattenhaft, die Erythrocyten unsichtbar. Normalwerte beim Erwachsenen: 100—200 Eosinophile im Kubikmillimeter.

Auf den Streit über die Abkunft der Eosinophilen und den Ort ihrer Entstehung brauchen wir uns hier nicht einzulassen. STÄUBLI hat seiner Zeit die Zustände von exsudativer Diathese, Asthma, Arthritismus usw., die mit Bluteosinophilie einhergehen, als „*eosinophile Diathese*“ zusammengefaßt. „Die Frage, so schreibt STÄUBLI, ob die nervöse Übererregbarkeit in ursächlichem Zusammenhang zu der Eosinophilie steht, oder ob vielmehr beide Symptome nur koordinierte Erscheinungen einer gemeinsamen Grundursache z. B. eines konstitutionell abnormen Chemismus des Darmes sind, ist noch nicht genügend aufgeklärt.“ Heute erscheint es uns naheliegender, statt an abnormen Darm-

¹ Vgl. KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1907, Nr 39.

² SCHLECHT: Dtsch. Arch. klin. Med. 1910.

³ NEUBAUER u. STÄUBLI: Münch. med. Wschr. 1906, 2380.

⁴ SCHLECHT: Med. Klin. 1931 II, 1303.

⁵ v. DOMARUS: Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 333—358 (1931).

chemismus an Allergie, allergische Disposition, Anaphylaxie usw. zu denken, aber der Mechanismus ist immer noch nicht geklärt.

JADASSOHN¹ glaubt auf Grund vergleichender Versuche, daß die lokale Eosinophilie, die sich überall in den intra- und perivascularären Leukocytenhaufen findet, nicht als Kennzeichen einer allergischen Reaktion angesehen werden darf, sondern eher als urtikarielle Reaktion.

Die Neigung zur *Eosinophilie* kann offenbar auch konstitutionell bedingt sein, vielleicht durch Abwegigkeit irgendeines Stoffwechselforganges. So beschreiben ARMAND-DELILLE, HURST und SORAPURE² eine Familie, bei der mehrere Familienmitglieder eine starke relative und absolute Eosinophilenvermehrung zeigten, ohne daß irgendein ätiologisches Moment ausfindig gemacht werden konnte.

Die von KLINKERT³ beschriebene „konstitutionelle Hyper eosinophilie“ wird wohl besser als familiäre allergische Diathese bezeichnet, von der die Eosinophilie nur ein Symptom ist (vgl. S. 44f.). Ich will KLINKERTS Beispiel einer solchen Familie anführen:

Vater: nervöse Hyperacidität.

1. Tochter: Fischeiweißidiosynkrasie.
2. Tochter: Migräne, Rheumatisme goutteux.
3. Tochter: Asthma, Rhinitis vasomotorica, Rheumatisme goutteux.
4. Tochter: QUINCKESCHES Ödem nach Erdbeeren und Trüffeln.
5. Sohn: Heufieber, Gicht.

Allen Familienmitgliedern war gemeinsam die Eosinophilie.

CATTANEO⁴ berichtet von einer Familie mit konstitutioneller *Eosinophilie*, bei der Großmutter, Mutter und 4 Kinder an einer Eosinophilie zwischen 11,5 und 42% litten. Exogene, d. h. nicht konstitutionelle Ursachen konnten ausgeschlossen werden.

Auch STEWART⁵ beschreibt 4 Familien mit familiärer Eosinophilie.

LENART und LEDERER⁶ wiesen nach, daß die Zahl der eosinophilen Zellen auch durch Einspritzungen von Nebenschilddrüsenhormon beeinflusst wird.

Nach SPIRO und PFAUNER⁷ steckt hinter gewissen Fällen von akuten und chronischen Arthritiden eine besondere „Konstitutionsanomalie“, die sich in einer Eosinophilie, bzw. in einer der konstitutionellen Eosinophilie außerordentlich ähnlichen Reaktionsanomalie äußert.

BASTAI⁸ beschreibt eine 17jährige Patientin, bei der er während einer dunklen fieberhaften Affektion 51% Eosinophile entdeckte. Nach Verschwinden des Fiebers waren immer noch 27,5% Eosinophile vorhanden. Für eine sekundäre Eosinophilie fehlte jedes Anzeichen. Deshalb Familienuntersuchung. Bei der Schwester fanden sich 36%, bei der Mutter 33% Eosinophilie, Vater und drei weitere Geschwister verhielten sich normal. Der Gedanke an eine konstitutionelle Überfunktion des eosinophilopoetischen Apparates im Knochenmark ist wohl der naheliegendste.

Wie man anaphylaktische und allergische Erscheinungen in erster Linie in Abhängigkeit vom *N. vagus* zu bringen suchte, so glaubte man auch, daß die Vermehrung der Eosinophilen einfach vom *Tonus des autonomen Nervensystems* abhängig sein könnte (EPPINGER). FALTA sah Eosinophilie nach Pilocarpin-Physostigmininjektionen, die er auf Reizung des visceralen Nervensystems bezog. SCHWENKER und SCHLECHT⁹ konnten jedoch diese Eosinophilie nicht bestätigen, sie fanden sogar eher eine Abnahme. Jedenfalls ist es zweifelhaft geworden, ob allein der bestimmt gerichtete Tonus des vegetativen Nerven-

¹ JADASSOHN: Arch. f. Dermat. **166** (1932).

² ARMAND-DELILLE, HURST u. SORAPURE: Guy's Hosp. Rep. **80**, 248—252 (1930).

³ KLINKERT: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1917**, Nr 3.

⁴ CATTANEO: Haematologica (Palermo) **12**, 263—270 (1931).

⁵ STEWART: Amer. J. med. Sci. **185**, 21—29 (1933).

⁶ LENART u. LEDERER: Arch. Kinderheilk. **93** (1931).

⁷ SPIRO u. PFAUNER: Klin. Wschr. **1924**, Nr 50.

⁸ BASTAI: Haematologica (Palermo) **4** (1923).

⁹ SCHWENKER u. SCHLECHT: Z. klin. Med. **1912**, 77; Arch. f. exper. Path. **1912**, 68.

systems ausreicht, Eosinophilie des Blutes zu veranlassen. BARATH¹ fand bei 10 Patienten mit primär hoher Eosinophilenzahl auf Pilocarpininjektion sogar deutliche relative und absolute Verminderung der Eosinophilen. Ob die von RECHT² nach Digitalisgaben beobachtete Eosinophilie auf die vagotrope Wirkung dieses Mittels bezogen werden darf, ist fraglich, zumal die Digitaliseosinophilie keineswegs konstant ist.

BRUHN³ behandelt in ihrer Dissertation (Berlin 1929) ausführlich die Beziehung der *Eosinophilie* zur Konstitution. Sie kommt zur folgenden Auffassung: Der Vagustonus ist vorherrschend in gewissen Lebensabschnitten, bei manchen Individuen vielleicht auch meistens, damit geht Hand in Hand Neigung zu allergischen Reaktionen und Labilität im eosinophilen Blutbild.

Nach BOEMINGHAUS⁴ sind auch beträchtliche Schwankungen im Säure-Basengleichgewicht nicht die Ursache der *Eosinophilie*.

Die eosinophilen Zellen sehen wir nicht selten gerade bei den Zuständen vermehrt, die mit „*Arthritismus*“, und *Neuropathie* zusammenhängen (KREHL⁵). Unter dem Begriff Arthritismus finden wir nun eine Reihe von Krankheitszuständen vereinigt, die wir als allergische bezeichnen können, z. B. Asthma bronchiale, Prurigo usw. (vgl. über Arthritismus auch S. 10).

Schwankungen der Eosinophilenzahl findet man bei allen möglichen *Intoxikationen*. Zu Beginn einer Intoxikation besteht meist *Eosinopenie*, die dann von einer *posttoxischen Eosinophilie* abgelöst wird. *Diese toxische Eosinophilschwankung allein schon ist für allergische Zustände beachtenswert*. Denn veranlaßt die Einverleibung eines sonst für den Organismus ganz irrevalenten Stoffes zuerst Eosinopenie und dann deutliche Eosinophilie, so können wir aus diesem Symptom wenigstens das eine schließen, daß der Stoff auf den Organismus eine toxische Wirkung ausübt.

Ich führe hier die Zustände an, nach denen nach NAEGELI⁶ Eosinophilie beobachtet wird und teile sie in drei Gruppen ein:

1. Zustände, die als *allergische* bezeichnet werden dürfen.
2. Die *vielleicht* allergisch-anaphylaktischer Natur sind.
3. Solche, bei denen Allergie *unwahrscheinlich* oder *auszuschließen* ist.

Von den Zuständen, die (nach NAEGELI) zur Eosinophilie führen, können wir mit guten Gründen als „*allergische*“ bezeichnen: *Asthma bronchiale*, *gewisse Hautkrankheiten*, *Heufieber*, *QUINCKESCHES ÖDEM*, *Pruritus*, die eigentlich *anaphylaktische Eosinophilie* (SCHLECHT), zum Teil *Migräne*.

STORM VAN LEEUWEN und NIEKERK⁷ fanden bei fast allen Allergikern eine *Erhöhung der Bluteosinophilie*. Diese Erhöhung steht aber nicht in Parallelität mit der Schwere der Erkrankung. Auch braucht sich die Eosinophilie dann nicht zu ändern, wenn der Einfluß der Allergene und damit die Beschwerden fehlen, es läßt sich z. B. bei Asthmakranken kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Frequenz und Größe der Anfälle und Zahl der Eosinophilen im Blut nachweisen. Die Eosinophilenzahl sinkt jedoch fast regelmäßig bei günstiger Beeinflussung

¹ BARATH: Z. klin. Med. 10, H. 1/4 (1924).

² RECHT: Wien. klin. Wschr. 1923, Nr 25.

³ BRUHN: Inaug.-Diss. Berlin 1929.

⁴ BOEMINGHAUS: Inaug.-Diss. Halle 1930.

⁵ KREHL: Pathologische Physiologie.

⁶ NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.

⁷ STORM VAN LEEUWEN u. NIEKERK: Z. exper. Med. 63, H. 3/4 (1928).

der Allergie durch bestimmte Einwirkungen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Hungern, Injektionen von Schwefelpräparaten, Terpentin und anderen Präparaten der Reizkörpertherapie.

PEIPERS¹ fand bei 55% aller Asthmatiker *Eosinophilie*, am höchsten und häufigsten am Tag nach dem Anfall. Bedeutungsvoller als die absolute Eosinophilie ist die Schwankung der Zellzahl über das für den einzelnen Menschen geltende Maß in der nächsten Zeit unmittelbar vor und nach dem Anfall. Die Dauer des Asthmas scheint die Eosinophilie nicht zu beeinflussen.

Das Verhalten der Eosinophilen bei QUINCKESchem Ödem studierte besonders GÄNSSLER². Er fand bei QUINCKESchem Ödem bis zu 20% Eosinophilie, am höchsten 6—8 Tage nach dem Auftreten des Ödems, bei *Migräne* unter 42 Fällen 31mal Eosinophilie. Er faßt diese Eosinophilie als eine anaphylaktische auf.

Nicht unwichtig sind Untersuchungen STROBLs³ über eine exsudative *Eosinophilenkurve*. Bei normalen, d. h. nicht exsudativen Kindern steigt die Eosinophilenkurve nach der Injektion kleiner Serummengen sofort an und kehrt dann zum Ausgangswert zurück. Bei exsudativen Kindern zeigt die Kurve bei fehlendem Anstieg zunächst einen Abfall und erst zwischen dem 4. und 7. Tag einen starken Anstieg. Diese typische Eosinophilenkurve kann den exsudativen Krankheitserscheinungen vorangehen.

Aus neueren Tierversuchen von MAS Y MAGRO⁴ über Eosinophilie ergibt sich, daß zwischen dem Beginn der Eosinophilie und der Reinjektion des Antigens eine 1stündige Latenzperiode besteht und das Maximum der Eosinophilie nach 1 Stunde erreicht ist, bei gleichzeitiger Atropingabe schon nach 3 Stunden. Es wechseln 6tägige Perioden von Eosinophilie mit ebenso langen von Eosinopenie ab. Nachdem die Bildung der eosinophilen Granulocyten vom PAPPENHEIMSchen Promyelocyten auszugehen scheint, sei es nicht ausgeschlossen, daß die unreifen neutrophilen Granulationen der Promyelocyten sich durch die Wirkung der spezifischen Proteide *co ipso* in spezifische Granulationen verwandeln.

OLDENBURG und SEISOFF⁵ beobachteten ein Ansteigen der Eosinophilen im Blut nach Einspritzungen von Insulin, ein Absinken nach Injektion von Adrenalin und Milzsaft. Bei schweren Phthisen blieb die eosinophile Insulinreaktion aus.

Von den Zuständen, die zur Eosinophilie führen, hängen *vielleicht* mit allergischen Zuständen zusammen: *Scharlach*, *Helminthiasis*, *postinfektiöse Eosinophilie* der meisten Infektionskrankheiten. Dazu darf vielleicht auch die von BERGER⁶ beobachtete Eosinophilie bei Chorea gerechnet werden.

Sicher *nicht* allergisch: *Myeloische Leukämie*: allgemeine Wucherung des myeloischen Gewebes. *Milzausschaltung*: wirkt anscheinend nicht ganz gesetzmäßig und wohl als direkter Knochenmarkreiz.

Neuerdings sind die Zusammenhänge zwischen *Milz-Reticuloendothelien* und *Eosinophilen* näher untersucht worden, besonders die Forschungen von MAYR und MONCORPS⁷ sind hier zu nennen. Nach diesen Autoren findet man bei erhöhter phagocytärer Tätigkeit der Milz, bzw. des reticuloendothelialen Systems (z. B. bei Impfmalaria) An- bzw. Hypeosinophilie. Vermehrung der Eosinophilen tritt dann zutage, wenn die Endothelien, insbesondere die Milz, mit der Verarbeitung des phagocytierten Materials beschäftigt sind. Die Autoren machten

¹ PEIPERS: Z. physik. Ther. **39**, 304—315 (1930).

² GÄNSSLER: Med. Klin. **1921**, Nr 40 u. 41.

³ STROBL: Mschr. Kinderheilk. **50**, 325—330 (1931).

⁴ MAS Y MAGRO: Archivos Cardiol. **13**, 208—218 u. franz. Zusammenfassung 217—218 (1932) (span.).

⁵ OLDENBURG u. SEISOFF: Beitr. Klin. Tbk. **77**, 236—250 (1931).

⁶ BERGER: Amer. J. Dis. Childr. **21** (1921).

⁷ MAYR u. MONCORPS: Münch. med. Wschr. **72**, Nr 17 (1925); **73**, 1777 (1926); Virchows Arch. **264**, 774 (1927).

weiterhin die wichtige Beobachtung, daß *parenterale Zufuhr enteweißten Milzsaftes* eine *Verminderung* der absoluten und relativen Eosinophilenwerte zur Folge hat. Auch bei Dermatosen mit Hypereosinophilie ließen sich durch Subcutaninjektion enteweißten Milzsaftes die hypereosinophilen Werte herabdrücken. Bei den der allergischen Diathese zugehörigen Dermatosen fiel die Eosinophilenkurve bei mehrfacher Injektion in Form einer remittierenden Fieberkurve unter Verschwinden des Juckreizes ab und gleichzeitig *heilte die Dermatose* ohne örtliche Behandlung. Durch Zufuhr von eiweißfreiem Milzextrakt konnte ferner im Tierexperiment ein *Ausbleiben des anaphylaktischen Shocks* bzw. ein Herabdrücken der Shockgröße beobachtet werden.

DALLA PALMA¹ versuchte Injektionen von Milzextrakt bei verschiedenen, mit *Eosinophilie* verlaufenden Erkrankungen, unter anderem bei Asthma, Urticaria, Pruritus, Ekzem. Das Ergebnis war im ganzen negativ mit Ausnahme von 2 Ekzempfällen. In einigen Fällen von Asthma war dann eine Wirkung zu beobachten, wenn die Injektion von Fieber gefolgt war.

Nach CHEVALLIER und ELY² wirkt Einverleibung von Milzextrakt nicht spezifisch auf die *Eosinophilen*.

Aus ihren bisherigen Ergebnissen leiten sich MAYR und MONCORPS die arbeits-hypothetische Auffassung ab, daß *allergische Diathese und Funktionszustand der Milz bzw. der Reticuloendothelien ursächlich zusammenhängen*. Nun ist ja an der Bedeutung der *Reticuloendothelien* für die Anaphylaxie schon aus früheren Forschungen kein Zweifel (vgl. S. 20f). Offenbar sind sie bei der *Verarbeitung allergischen Materials* in hervorragendem Maße tätig. Spritzten MOLDOVAN und ZOLOG³ sensibilisierten Meerschweinchen chinesische Tusche ein, so wurde der anaphylaktische Shock antagonistisch beeinflusst. Die Tuschekörnchen werden aber vor allem in den Capillarendothelien abgelagert. MOLDOVAN und ZOLOG nehmen an, daß die durch die Phagocytose der Tuschepartikelchen gereizten Endothelien eine desensibilisierende, den Shock verhindernde Substanz ans Blut abgeben. Könnte diese Substanz mit dem im MAYR-MONCORPSSchen enteweißten Milzsaft wirksamen Stoff (Hormon) nicht vielleicht identisch sein? Es sind weitere Forschungen nötig. SMITS⁴ erzielte übrigens in einem Fall konstitutioneller Eosinophilie (30% Eosinophile) durch Adrenalininjektion, Milzbestrahlung, schließlich auch Einspritzung von Milzextrakt, beträchtlichen Rückgang der Eosinophilen und nimmt entsprechend den Ergebnissen von MAYR und MONCORPS für sogenannte konstitutionelle Eosinophilie herabgesetzte Funktion der Milz an. Nach BAUR⁵ weist die nach Injektion von artfremdem Eiweiß auftretende Eosinophilie nicht ohne weiteres auf spezifische anaphylaktische Vorgänge hin, sondern sei nur die Begleiterscheinung einer unspezifischen Umstimmung (Paraallergie). Er erhielt nämlich im Tierversuch auch dann beträchtliche Eosinophilie, wenn er nach Erstinjektion von Serum die zweite Injektion mit dem einer *anderen* Tierart vornahm. Wichtig ist der Hinweis auf die hochgradige *Labilität des Eosinophilenbestandes bei Allergien*, so daß im Gegensatz zum normalen Verhalten eine erstmalige Seruminjektion eine eosinophile Reaktion herbeiführen kann. UFFENHEIMER⁶, der bei allergischen Kindern von dem

¹ DALLA PALMA: Minerva med. (Torino) 1931 I, 385—390.

² CHEVALLIER u. ELY: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 46, 1819—1823 (1930).

³ MOLDOVAN u. ZOLOG: C. r. Soc. Biol. Paris 92, No 9 (1925).

⁴ SMITS: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 21, 896.

⁵ BAUR: Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. 1927.

⁶ UFFENHEIMER: 38. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Budapest 1927.

diagnostischen Wert der allergischen Hautproben enttäuscht wurde, verwandte schließlich hauptsächlich die Eosinophilie als Kriterium eines allergischen Zustandes. Aber dieses Verfahren habe nur Wert bei häufigen Untersuchungen und *kurvenmäßiger Verbindung der Resultate*, da die Bluteosinophilie beim Allergiker starkem Wechsel unterworfen sei. Stets normales Verhalten der Eosinophilen macht Vorhandensein eines allergischen Prozesses unwahrscheinlich, aber keineswegs die *Aneosinophilie*, die eine *negative Phase* bedeuten kann.

Es sei auch bemerkt, daß man besonders hohe Eosinophilenzahlen bei den *Arzneitoxikosen*, nach E. HOFFMANN besonders bei der Quecksilberschädigung findet. *Entzündungszustände der Haut* sind offenbar ein besonders starker Anreiz zur Vermehrung der Zellen.

Überblickt man alle die genannten Zustände, so hat man den Eindruck, daß in erster Linie *gewisse Eiweißkörper*, bzw. *bestimmte Eiweißabkömmlinge* auf die eosinophilen Leukocyten in größerer Menge negativ, in kleinerer Menge positiv chemotaktisch wirken. Es scheint, daß von den positiv eosinotaktischen Stoffen die Eosinophilen an den Ort des Stoffes in großer Menge hingelockt werden, so daß sie im Blut zunächst abnehmen — *Eosinopenie* —, während des „Anfalls“, anfangs. Der Mangel wirkt als Knochenmarkreiz — *sekundäre Bluteosinophilie*.

Nach Versuchen von HAJÓS und MAZGON¹ tritt beim anaphylaktischen Versuch die *Eosinophilie* erst nach dem Abklingen der stürmischen Erscheinungen auf. Kleine Proteininjektionen, die keine sonstigen vegetativen Erschütterungen hervorrufen, führen zu keiner peripheren Eosinophilie.

Auch beim Asthma sehen wir zu Beginn des Asthmaanfalls nach HEINECKE und DEUTSCHMANN² starkes Sinken der Eosinophilen im Blut, dann aber hohes Ansteigen ihrer Zahl.

Das gleiche gilt für den eosinophilen Darmkatarrh (O. NEUBAUER und STÄUBLI S. 264). Bezüglich des Grades der Wirkung könnte es auf die besondere Art des Eiweiß bzw. Eiweißabkömmlings ankommen.

Für die Frage, welche Stoffe positiv chemotaktisch auf die Eosinophilen wirken, sind neuere Untersuchungen des Japaners HOMMA³ wichtig, der Versuchstieren, meist weißen Ratten, zunächst Stückchen von *tierischen Parasiten*, wie Askaris, Tänien, Ankylostoma ins Gewebe impfte. Er erhielt starke Gewebs-eosinophilie, die auch durch Impfung von *Fisch-, Amphibien-, Vögel- und Säugertierfleischstückchen* zu erzielen war. Dagegen erzeugten die meisten *pflanzlichen Substanzen* keine Eosinophilie (z. B. Reis, Bohnen, Kartoffeln, Kastanien, Zucker, Stärke). Positiv war die eosinophile Reaktion auch auf *Blutkörperchen* und ganz einfache *Abbauprodukte des Eiweißes*. Dieser letzte Punkt erscheint mir für die Frage der Allergien besonders wichtig. Es wäre notwendig, einzelne Aminosäuren und Amine in dieser Hinsicht einer vergleichenden und quantitativ abwägenden Untersuchung zu unterziehen. Mit Eiweißabbauprodukten dürfte auch die gelegentliche starke Eosinophilie bei *Tumoren*⁴ zusammenhängen. Auch nach der Ansicht SCHLECHTS, die er sich aus seinen anaphylaktischen Versuchen ableitet, ist die Eosinophilie *Ausdruck einer Reaktion des Körpers gegen die durch Zufuhr artfremden Eiweiß sich bildenden toxischen*

¹ HAJÓS u. MAZGON: Z. exper. Med. 68, 767—771 (1929).

² HEINECKE u. DEUTSCHMANN: Münch. med. Wschr. 1906, 797.

³ HOMMA: Virchows Arch. 233 (1921).

⁴ SCHELLONG: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

Abbauprodukte. Dabei scheint es auf das gegenseitige Kräfteverhältnis von *Reiz* und *Reaktionszustand* anzukommen. MICHELS nennt das Verhalten der Eosinophilen einen Maßstab für das Verhältnis zwischen Reiz und Reaktionszustand.

Nur ganz vereinzelt taucht die Erwägung auf, daß Fette und ihre Komponenten Eosinophilie erzeugen könnten.

LEINATI¹ quetschte die Inguinalgegend von Meerschweinchen längere Zeit (10 Minuten) und mehrfach mit einer Pinzette. In diesem traumatischen Herd mit aseptischer Reaktion fanden sich meist intensive Eosinophilien. Die *Eosinophilie* war sowohl im Gewebe, wie im Blut und wurde nach mehrmaligem Kneifen stärker. Bezüglich der bei der Gewebsquetschung sich bildenden und eosinophilotaktisch wirkenden Substanz werde vor allem an Neutralfett gedacht. Auch erzeugten Injektionen von Fettsäuren und Glycerin im Gewebe wie im Blut starke Eosinophilie. Ich möchte aber zu diesen Versuchen zu bedenken geben, ob nicht durch Kneifen und Quetschungen Nekrosen entstehen und damit auch Eiweißabbauprodukte in die Zirkulation kommen können. Auch Fettsäuren und Glycerin können Reizwirkung und Nekrotisierungen veranlassen. Sicher beweisend sind also solche Versuche kaum.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch das Verhalten der Eosinophilen bei Tuberkulose und nach Tuberkulininjektionen.

Nach Tuberkulininjektionen tritt Eosinophilie häufig ein, oft schon nach der PIRQUET-Reaktion und ist nach ROMBERG² Zeichen eines günstigen Gesamtzustandes. Ein Sinken der Eosinophilen trübt die Prognose³. Die ROMBERGSche wie die O. MÜLLERSche Klinik betonen die Wichtigkeit der Eosinophilenkurve für die Beurteilung der Tuberkulinkur. Ähnlich auch MICHELS⁴. Nach O. MÜLLER und BRÖSAMLEN⁵ ist die Eosinophilie nach Tuberkulininjektionen Folge eines anaphylaktischen Zustandes, entspricht einer Schutzreaktion. Auch hier wirken wohl die durch Zufuhr artfremden Eiweiß sich bildenden toxischen Abbauprodukte chemotaktisch. MICHELS sah nicht nur nach Tuberkulin, sondern auch nach Krysolgangaben und künstlichem Pneumothorax, bei prognostisch günstigen Fällen Zunahme der Eosinophilie, er glaubt, daß die Vermehrung auf Autotuberkulinwirkung zurückzuführen sei. Die Vermehrung lasse auf gute Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks schließen. Das Ausbleiben zeige jedoch kein Versagen dieser Reaktionsfähigkeit an, es besage vielmehr nur, daß das richtige Verhältnis zwischen Reaktionszustand und Reiz fehle. Auch MICHELS sieht im *Unschädlichmachen von Eiweißspaltprodukten* die wesentliche Funktion der Eosinophilen, die beschriebene Eosinophilie sei als „*anaphylaktisches Phänomen*“ aufzufassen. Auch bei gesunden Meerschweinchen stellten FIZCHE, AUBERTIN und FONTAN⁶ nach Tuberkulineinspritzung deutliche Zunahme der Eosinophilen fest. Durch Oxydation verliert das Tuberkulin diese chemotaktische Wirkung.

Man kann schließlich, wie besonders O. MÜLLER und BRÖSAMLEN⁵ zeigten, Ansteigen der Eosinophilen auch nach Injektionen *anderer Vaccinen*, auch nach *Proteinkörper-einspritzungen*, dann nach physikalischen Maßnahmen, z. B. *Bestrahlungen*, wahrnehmen. Bei solchen Eingriffen dürften wohl die *Eiweißspaltprodukte des eigenen Körpers* die Eosinophilen anlocken.

BERGER und LANG⁷ stellten histologische Untersuchungen an passiven allergischen Injektionsstellen an mit etwa folgendem Ergebnis:

Die Bindegewebsbündel waren gequollen, gelockert, die kollagenen Bündel homogenisiert. Ausgebreitete Hyperämie, sowie Lockerung der Gefäßwände, Leukocytenvermehrung des Blutes. Starke Emigration der Leukocyten und

¹ LEINATI: Atti Accad. Fisiocritici Siena X. s. 5, 173—185 (1930).

² ROMBERG: Z. Tbk. 34 (1921).

³ MÜLLER, O.: Beitr. Klin. Tbk. 50 (1922).

⁴ MICHELS: Beitr. Klin. Tbk. 57, (1923).

⁵ BRÖSAMLEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 115; Münch. med. Wschr. 1916, Nr 16.

⁶ FIZCHE, AUBERTIN u. FONTAN: C. r. Soc. Biol. Paris 87, No 38 (1922).

⁷ BERGER u. LANG: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1930, 367—376.

Entstehung leukocytenreicher Zellmäntel um die Gefäße, sehr viele untergangene Leukocyten. *Die eosinophilen Zellen herrschen in Exsudat und Gefäßen exzessiv vor.* Diese histologische Form der intracutanen passiven allergischen Reaktion unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der aktiven allergischen Reaktion. Wichtig ist, daß also auch bei der übertragene allergischen Reaktion. *örtliche Eosinophilie* vorkommt. Eine konstitutionelle eosinophile Diathese ist also zu einer solchen allergischen Eosinophilenanhäufung gar nicht nötig.

Überblicken wir noch einmal alle die verschiedenen Beobachtungen, so wird deutlich, daß die Eosinophilie bei allergischen Vorgängen nur einen Teil eosinophiler Reaktionen des Körpers darstellt. Es ist möglich, ja wahrscheinlich, *daß als das Bindeglied aller dieser Vorgänge die positive Chemotaxis gewisser Bausteine des tierischen Eiweißmoleküls aufzufassen ist.* Praktisch wird die eosinophile Reaktion besonders dann wichtig, wenn wir nach Kriterien suchen, ob der Körper auf Zufuhr einer sonst harmlosen Substanz allergisch reagiert. *Eine deutliche Schwankung der Eosinophilenkurve nach oben oder auch nach unten, nach Injektion eines sonst indifferenten Stoffes, stellt einen Beitrag zur Diagnose „allergische Reaktion“ dar.*

VII. Die WIDALSche hämoklasische Krise.

Im Jahre 1920 wurde von WIDAL¹ eine neue klinische Probe zur *Prüfung auf Leberinsuffizienz* beschrieben. Er ließ den Patienten 200 ccm Milch trinken und fand dann bei allen Leberkrankheiten 20—60 Minuten nach der Milchaufnahme *Leukopenie*. Es zeigte sich, daß aber auch andere Erkrankungen sich in gleicher Weise verhielten, so manche Infektionskrankheiten wie Paratyphus, schwere Tuberkulose, so daß WIDAL bei solchen Erkrankungen an einen *latenten Hepatismus* dachte. Andere Infektionskrankheiten zeigten allerdings auch Leukocytose nach Milchgenuß wie Typhus und Scharlach. Als weitere Symptome der „*hämoklasischen Krise*“ beschrieben WIDAL und andere *Blutdrucksenkung* um 1—2 cm, *Umkehrung der Leukocytenformel, Vermehrung der Blutgerinnbarkeit, Sinken des Serumrefraktometerwertes, ARNETHsche Linksverschiebung.* CATTOPETTI² fand übrigens auch eine deutliche *Verminderung der Blutplättchen.* Nach Ablauf dieser Krise tritt Blutdrucksteigerung und leichte Hyperleukocytose ein. Diese Angaben wurden bald auch in Deutschland bis zu einem gewissen Grade bestätigt. Praktisch technisch wird gewöhnlich die Leukocytenzahl bei dem vom Vorabend ab nüchternen Patienten morgens, dann 20, 40, 60 und 90 Minuten nach Aufnahme von 200 ccm Milch bestimmt. Bei normalen Menschen kann, aber muß nicht immer ein Anstieg der Leukocyten, eine Verdauungsleukocytose, nachweisbar sein. In den Versuchen von HOLZER und SCHILLING³ begann dieser Anstieg etwa 20 Minuten nach der Milchaufnahme und erreichte nach 40—60 Minuten den Höhepunkt. Die beiden Autoren demonstrierten auch, daß bei Lebererkrankungen nach Milch eine Verdauungsleukopenie eintrete, während bei den gleichen Fällen eine Kohlehydratmahlzeit eine Leukocytose bewirke. WIDAL nimmt an, daß die hämoklasische Leukocytenenkung durch *Resorption von Eiweißabbauprodukten* (Albumosen, Peptonen) *infolge von manifester oder latenter Leberinsuffizienz* zu erklären sei. Bei der partial erkrankten Leber sei die Fähigkeit gestört, die durch die Pfortader vom Darm her zugeströmten, unvollständig abgebauten Eiweißstoffe vom Körperkreislauf zurückzuhalten. Es sei eine Störung der „*fonction proteopexique*“. Werden nämlich Pepton und ähnliche Stoffe ins Blut gespritzt, sieht man die gleiche Wirkung. Durch Ausschaltung der Leber, d. h. durch direkte Verbindung der Vena portae und Vena cava inferior erzeugt Eiweißnahrung den gleichen Symptomenkomplex. Gibt man Pepton ein, so findet man nach HOLZER und SCHILLING³ bei Gesunden eine Leukocytenvermehrung, bei Leberkranken aber eine Leukocytosenkung.

¹ WIDAL: ABRAMI et JANCOVESCO, Presse méd. 1920 u. 1921.

² CATTOPETTI: Ref. med. 1923, Nr 31.

³ HOLZER u. SCHILLING: Z. klin. Med. 93 (1922).

Nach WORMS und SCHREIBER¹ stellt die WIDALSche Reaktion kein sehr konstantes und zuverlässiges klinisches Symptom dar und beruht auf einer Veränderung der Leukocytenverteilung innerhalb der Blutbahn. Eingehende Untersuchungen von vielen Seiten ergaben sehr verschiedenartige Resultate, die Wertschätzung dieser Methode von vielen Autoren wird lange nicht allgemein geteilt. Außer bei Leberaffektionen fand sie RÖSLER² positiv, bei Magenerkrankungen, bei Tuberkulose, bei perniziöser Anämie und besonders bei Leukämie, GERAULT³ in allen Fällen von Geschwür und Krebs des Magens. Schon WIDAL nahm ja an, daß nur eine *Teilfunktion* der Leber, die *Fonction proteopexique* gestört sein müsse. Man findet tatsächlich sehr häufig keinerlei Zeichen einer Leberfunktionsstörung⁴.

Zuerst wohl von LERMOYEZ⁵ wurde *positive hämoklasische Krise bei eigentlich allergischen Erkrankungen* wie Heuschnupfen und dem von ihm beschriebenen Krampfschnupfen a frigore gefunden. Sekundenlanges Einatmen von Gräserpollen genügte zur Herbeiführung eines Leukocytensturzes bei Heufieberkranken, bei einem durch Einatmen von Pferdehaar. Hier ist also Genuß von Milch nicht notwendig, an ihre Stelle tritt das Allergen. Auch Ausführung einfacher Hautreaktion mit Pollen bewirkte bei Heuschnupfenpatienten Leukocytensturz. Diese Reaktion mit Leukocytenabfall auf einfache Cutan- und Intracutanreaktionen wurde dann bald auch von anderen Autoren und für andere Proteine als Pollen bestätigt. E. F. MÜLLER⁶ fand, daß der Leukocytensturz nach Intracutaninjektionen (und PONDORFF-Impfungen) in erster Linie durch Abnahme der *Neutrophilen* bedingt sei. Die Lymphocyten werden oft nicht beeinflußt, mitunter *regiert* aber auch sie wie die Eosinophilen mit Senkung. Sollte tatsächlich auch hierbei mangelhafte proteopexische Funktion der Leber eine Rolle spielen? ARNOLDI und ETTINGER teilten auf dem Wiener Internistenkongreß 1923 einiges darüber mit. Sie untersuchten zunächst Kranke mit der WIDALSchen Probe ganz in der üblichen Weise durch orale Zufuhr von 200 ccm Milch. Einige Tage später injizierten sie diesen Kranken intracutan 0,05 ccm Eiweißlösung. Die Leukocytenzahlen waren nach 30—60 Minuten deutlich verändert, und zwar bei den widalnegativen Fällen anders wie bei den widalpositiven. Bei 15 vorher negativen Fällen sahen sie 12mal Leukocytensturz, bei 16 vorher Widalpositiven 9mal Leukocytenanstieg. Die Autoren glauben sich deswegen zu dem Schluß berechtigt, die von der Haut auslösbaren Reaktionen seien von der Tätigkeit der Leber abhängig, es beständen zwischen Haut und Leberfunktion Beziehungen. Es müßte aber erst einmal bewiesen werden, daß dieser Wechsel tatsächlich ein Zeichen mangelhafter Leberfunktion ist. Wir werden sofort sehen, daß hier auch andere Erklärungsmöglichkeiten gegeben sind.

Sind denn überhaupt Schwankungen in der Leukocytenzahl als biologisches bzw. pathognomonisches Zeichen sehr hoch zu bewerten? Gerade wegen der WIDALSchen Probe waren neue Nachprüfungen notwendig. Diese nahm in eingehender Weise H. HAHN⁷ vor. Zunächst zeigten sich in Paralleluntersuchungen an den einzelnen zum Einstich herangezogenen Körperstellen große Unterschiede in der Menge der in den Hautcapillaren vorhandenen Leukocyten. Selbst nach einem einzigen Einstich in Abständen von 2—4 Minuten vorgenommene Auszählungen können z. B. Schwankungen von 15000—9000 ergeben. Es scheint (nach GLASER), daß mit dem ersten Blutstropfen auch stagnierende Zellen abgehen. Irrtümer durch spontane Schwankungen sind nach HAHN auch bei sehr verschärften Bedingungen nicht mit Sicherheit auszuschließen. Dann ist sehr wesentlich, daß auch nach intracutaner Reaktion von nicht eiweißhaltigen Lösungen Leukocytensturz eintreten kann. Dies bringt für die Erklärung einer mangelhaften Proteopexie neue Schwierigkeiten, läßt eine *nervöse Reflexwirkung* als viel wahrscheinlicher erscheinen. Wenn die Beobachtung holländischer Autoren, ferner VAN HOFF und SIEVERS⁸ richtig ist, daß tiefer Leukocytensturz bei der WIDAL-Probe schon nach 1—2 Minuten eintreten könne, so deuten auch diese Feststellungen *viel eher auf eine nervöse Reflexwirkung*. Wir werden darauf zurückkommen.

¹ WORMS u. SCHREIBER: Z. klin. Med. **93** (1922).

² RÖSLER: Med. Klin. **1923**, Nr 10.

³ GERAULT: Arch. des Mal. Appar. digest. **13** (1923).

⁴ Vgl. auch FEINBLATT: Arch. int. Med. **33** (1924).

⁵ LERMOYEZ: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, No 26.

⁶ MÜLLER, E. F.: Z. exper. Med. **38** (1923).

⁷ HAHN, H.: Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 34.

⁸ HOFF, VAN u. SIEVERS: Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 10.

Hämoklasische Krise — Leukocytensturz, Blutdrucksenkung, Gerinnungsbeschleunigung wurde auch nach subcutanen Eigenbluteinspritzungen festgestellt. NICOLAS, GALE, DUPASQUIER und DUMOLLARD¹, ähnlich MONZIOLS und POURON², MINO³ sahen jedoch Ausbleiben der Krise, wenn sie das Blut mit paraffinierten Instrumenten auffingen und intravenös einspritzten. Durch Berührung mit Glas und Metall, auch mit gerinnungshemmenden chemischen Mitteln würden Organeiweiß und Plasmakolloide denaturiert, es trete eine artifizielle Veränderung des Blutes ein und erst dann komme es zu einer Reizwirkung und zur hämoklasischen Krise (vgl. auch Autoserotherapie S. 165).

Die Unsicherheit, die mit dem Symptom des Leukocytensturzes und auch der anderen „hämoklasischen“ Kriterien verknüpft ist, ließ neue klinisch leicht faßbare Anzeichen als sehr wünschenswert erscheinen. WIECHMANN und v. SCHRÖDER⁴ fanden bei Ausführung der typischen WIDAL-Probe durch Genuß von 300 ccm Milch neben Leukocytensturz auch *Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen*. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist nach den neueren Anschauungen ein *Maß für die Kolloidstabilität des Plasmas*. Die Verwertbarkeit der Senkungsbeschleunigung bestätigten dann auch ADELSBERGER und ROSENBERG⁵. Auch LANDSBERG⁶ fand bei 70% gleichzeitig mit der Verdauungsleukopenie eine Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit. Auch die Untersuchungen von POPPER und KREINDLER⁷ sind im großen und ganzen zustimmend. ENGELMANN⁸ jedoch lehnt die Brauchbarkeit der Erythrocytensenkungsmethode ab, da er beschleunigte Senkung auch spontan, ohne Milcheinnahme beobachten und auch nach Milchgenuß keine sichere Gesetzmäßigkeit nachweisen konnte. Er hält überhaupt die WIDALSche Probe als Leberfunktionsprüfung für nicht brauchbar. *In den letzten Jahren mehren sich die kritischen Stimmen, welche die diagnostische Brauchbarkeit der ganzen WIDALSchen Hämoklasieprobe bezweifeln*. Vor allem GLASER⁹ (GLASER und BUSCHMANN¹⁰) stellte bei 300 lebergesunden Personen zahlreiche Leukocytenzählungen vor und nach Milchgabe an. Er stellte unregelmäßigen Wechsel von Anstieg und Senkung der Leukocytenzahl nach der Milchzufuhr fest, wenn er die gefundenen Werte von 3 aufeinanderfolgenden Tagen verglich. Auch er überzeugte sich von *erheblichen Spontanschwankungen* bei Versuchen ohne Milchzufuhr, die er auf Tonuschwankungen der Gefäße bezieht. Er ist daher sehr skeptisch in der Verwertung des WIDALSchen Versuches. Zu einer ähnlichen Ablehnung seiner Brauchbarkeit kommt auch MIETLING¹¹, da er ebenfalls *spontane Schwankungen* sah, deren Größe nicht hinter denen nach Milchgenuß zurückblieben. Auch SABATINI¹² hatte wechselnde Resultate. Nach FREUDENTHAL¹³, der allerdings nur 12 Patienten untersuchte, hat die Probe nicht den geringsten diagnostischen Wert, das ebenfalls aus Skandinavien kommende Urteil SOUDENS¹⁴, der *reflektorische und psychische Beeinflussung* der Leukocyten Schwankungen für möglich hält, ist ebenfalls ablehnend. KOBRYNER¹⁵ findet, daß die Zahl der Leukocyten beim Erwachsenen sowohl bei Hunger als verschiedenartiger Ernährung einem steten Wechsel unterliegt. Er lehnt sowohl die Verdauungsleukocytose, wie die Verwertbarkeit der Widal-Probe ab. In jüngster Zeit schlossen sich noch SERRA COSTA¹⁶ und HELLER¹⁷ den ablehnenden Autoren an. Ich habe die zahlreichen negativen Äußerungen möglichst vollständig angeführt, da aus ihnen die sehr zweifelhafte Bedeutung der WIDAL-Probe zunächst einmal als Leber-

¹ NICOLAS, GALE, DUPASQUIER u. DUMOLLARD: C. r. Soc. Biol. Paris 88, No 18 (1923).

² MONZIOLS u. POURON: C. r. Soc. Biol. Paris 89, No 22 (1923).

³ MINO: Presse méd. 1923, No 90, 940.

⁴ WIECHMANN u. v. SCHRÖDER: Klin. Wschr. 1923, Nr 6.

⁵ ADELSBERGER u. ROSENBERG: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 20.

⁶ LANDSBERG: C. r. Soc. Biol. Paris 89, Nr 37 (1923).

⁷ POPPER u. KREINDLER: Presse méd. 1924, No 101.

⁸ ENGELMANN: Med. Klin. 1924, Nr 10.

⁹ GLASER: Klin. Wschr. 1924, Nr 34.

¹⁰ GLASER u. BUSCHMANN: Med. Klin. 1923, Nr 33/34.

¹¹ MIETLING: Münch. med. Wschr. 1923, Nr 33.

¹² SABATINI: Policlinico sez. prat. 1924, H. 2.

¹³ FREUDENTHAL: Hosp.tid (dän.) 1924, Nr 23.

¹⁴ SOUDEN: Acta med. scand. (Stockh.) 60, H. 6 (1924).

¹⁵ KOBRYNER: Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 36.

¹⁶ SERRA COSTA: Pensiev. med. 1924, Nr 22/23.

¹⁷ HELLER: Klin. Wschr. 1924, Nr 26.

funktionsprobe deutlich hervorgeht. Man sieht daraus, wie voreilig solche Autoren urteilen, die aus einem Leukocytensturz bei allergischen Hautreaktionen ohne weiteres auf eine Störung der Leberfunktion bei allergischen Vorgängen, bzw. auf eine ganz besondere Beziehung der Haut zur Leber schließen wollen. Man sieht aber auch aus den Spontanschwan­ kungen der Leukocytenzahl wie unsicher die Bewertung des Versuchs überhaupt ist, daß nur wiederholt gleichsinniger Ausfall des Resultats etwas beweist. Daß Spontanschwan­ kungen nach einfachen Hautreizen ohne Proteineinverleibung mit der Leber zusam­ menhängen, ist also nicht anzunehmen, aber wie mögen sie wohl zustande kommen? *Alles deutet auf das Nervensystem.* GLASER (s. S. 152) hat schon lange darauf hingewiesen, daß die Verdauungsleukopenie mit dem *Vagus*, bzw. überhaupt mit dem Tonuszustand des vege­ tativen Nervensystems in Beziehung stehe. *Vagotonie* bewirkt nach GLASER¹ *alimentäre Leukopenie, Sympathicotonie, alimentäre Leukocytose* (dieser grundsätzliche Gegensatz wird VAN HOFF und SIEVERS² bezweifelt). WORMS³ konnte zeigen, daß schon ausgedehnte *Dermographie* an Brust- und Rücken­ haut Änderung der Leukocytenzahl, im Capillarblut teils Leukopenie, teils Leukocytose bewirkt. Da ist der *Einfluß des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Verteilungsänderung der Leukocyten* handgreiflich. Daß schließlich dieser vegetative Reflex auch auf *rein psychischem Wege* ausgelöst werden kann, suchte GLASER⁴ darzutun, indem er den Versuchspersonen die Mahlzeiten nicht zu essen gab, sondern nur zeigte und sie veranlaßte, in Gedanken die Speisen zu zerkleinern und zu schneiden wie beim wirklichen Essen. Die Leukocytenverschiebungen nach wirklichen und scheinbaren Mahlzeiten stimmten völlig überein. GLASER spricht u. a. auch von *Appetitsaftleukocytose* (vgl. auch ENGELMANN⁵). Nach E. F. MÜLLER (s. S. 151) stehen die einzelnen Leukocytenarten in ganz bestimmten Beziehungen zu den von der Haut ausgehenden Gefäßreizen, die das autonome Nervensystem weiterleitet. In einer Diskussionsbemerkung beim Wiener Inter­ nistenkongreß 1923 bemerkt V. SCHILLING, daß schon bei positivem *Dermographismus* starker Leukocytensturz eintreten könne, was nur durch *shockartige Wirkung auf das vegetative Nervensystem mit dem Erfolg einer „Verteilungsleukopenie“* erklärt werden könne. Es erscheint mir fraglich, ob die Versuche von KUMIETOWICZ und KOSKOWSKI⁶, die auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung ausgeprägte hämoklasische Krise fanden, entscheidend ins Gewicht fallen. Das ganze vegetative Nervensystem war auf diese Weise ja keineswegs ausgeschaltet, der Nachdruck liegt doch wohl auf der Möglichkeit einer nervösen Regula­ tion überhaupt.

Alles zusammengefaßt, läßt sich sagen, daß unter Berücksichtigung aller Kautelen, die hauptsächlich in mehrfachen Kontrollzählungen und Heranziehung möglichst aller Faktoren der hämoklasischen Krise bestünden, die WIDALSche Probe als Symptom aller­ gischer Reiz- und Shockwirkungen sich nur mit großer Kritik verwenden läßt. Ich glaube, daß ein *deutlich positiver Ausfall nur besagt, daß ein intensiver Reiz auf das vegetative Nerven­ system stattfand, bzw. daß dieses eine besonders hohe Reizbarkeit besitzt — sei sie allgemein oder ganz spezifisch gegen einen bestimmten Reiz.*

Die so vielfach verwendbare Prüfung der *Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit* dürfte auch nach neueren Untersuchungen für die Beurteilung allergischer Zustände nur eine geringe Bedeutung haben. Nach der Überprüfung STORM VAN LEEUWENS⁷ findet man während einer Anfallsperiode oft Beschleunigung der Senkung, obschon auch bei schweren asthmatischen Zuständen normale Werte vorkommen können. Die *Senkungsgeschwindigkeit* kann aber nach STORM VAN LEEUWEN verwendet werden zur Beurteilung der Wirkung einer spezifischen oder unspezifischen Therapie allergischer Krankheiten, da sie bei günstiger Wirkung oft ansteige. SCHULHOF⁸ stellte eine Verlangsamung der Blutsenkungsgeschwindig­ keit bei allergischen Zuständen fest.

¹ GLASER: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 21.

² HOFF, VAN u. SIEVERS: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 10.

³ WORMS: Med. Klin. 1923, Nr 31.

⁴ GLASER: Med. Klin. 1924, Nr 16.

⁵ ENGELMANN: Med. Klin. 1924, Nr 10.

⁶ KUMIETOWICZ u. KOSKOWSKI: C. r. Soc. Biol. Paris 90 (1924).

⁷ STORM VAN LEEUWEN u. NIEKERK: Z. exper. Med. 73, 19—24 (1930).

⁸ SCHULHOF: J. amer. med. Assoc. 100, 318—321 (1933).

VIII. Allgemeine Therapie der allergischen Erkrankungen.

Die Therapie kann verschiedene Wege einschlagen, je nachdem ein *augenblicklicher* oder ein *Dauererfolg* erstrebt wird, ob eine *allgemeine* Herabsetzung der allergischen Erregbarkeit oder eine *spezifische* Abstumpfung der Reizbarkeit gegen ein bestimmtes Allergen beabsichtigt ist. Die Mittel, die wir zur augenblicklichen Linderung oder Beseitigung des allergischen Anfalls anwenden, sind hauptsächlich solche, die ihren Angriffspunkt am vegetativen Nervensystem haben.

Adrenalin (Suprarenin).

Das Adrenalin wirkt erregend auf die *sympathischen* Nervenendigungen und greift überall an, wo die vegetativen Nerven dem sympathischen System angehören. Es wirkt demgemäß *vasoconstrictorisch*, also der allergisch-anaphylaktischen Gefäßdilatation entgegen. Die allerdings ebenfalls nachweisbare erregende Wirkung auf das Vaguszentrum ist offenbar nicht so groß, daß sie sich etwa als steigernde Wirkung auf allergisch-anaphylaktische Vorgänge manifestierte. Eine mit der Sympathicusreizung zweifellos zusammenhängende entzündungshemmende Wirkung konnte A. FRÖHLICH im Tierversuch demonstrieren: intravenöse Injektion von Rechts-Suprarenin verhinderte beim Kaninchen die Senfölenzündung der Conjunctiva. Beim Asthma wirkt Adrenalin betäubend auf die constrictorischen Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur und erregend auf die bronchodilatatorischen sympathischen Nervenverzweigungen, es veranlaßt außerdem Gefäßkonstriktion und Abschwellen der Bronchialschleimhaut, wirkt auch erregend auf das Atemzentrum. Die Adrenalinanwendung ist nicht etwa nur beim Asthma, sondern bei allen akuten allergischen Symptomen am Platze. Auch eine *Urticaria* kann auf Adrenalininjektion wenigstens einige Stunden lang zum Verschwinden gebracht werden.

Zur Bekämpfung *akuter* allergischer Erscheinungen hält STORM VAN LEEUWEN das Adrenalin sogar für das *wirkungsvollste* Arzneimittel. Bei Asthma hatte der gleiche Autor vorzügliche Ergebnisse bei monatelangem Fortgebrauch von $3 \times 0,2$ ccm Adrenalin (1 : 1000). Zur Bekämpfung des einmaligen akuten Asthmaanfalles wird gewöhnlich 1 ccm der 1‰igen Lösung injiziert, doch kann man häufig die Dosis kleiner wählen, wenn bereits auf die ersten Anzeichen des Asthmabeginns hin injiziert wird.

Ephedrin und Ephetonin.

In den letzten Jahren haben diese beiden Mittel für die Behandlung allergischer Erkrankungen große Bedeutung gewonnen. Schon 1887 stellte der Japaner NAGAI aus der Pflanze *Ephedra vulgaris* das Alkaloid Ephedrin dar. Erst 1924 entrissen es CHEN und SCHMIDT völliger Vergessenheit durch den Nachweis, daß es mit dem *Adrenalin* chemisch wie pharmakologisch nahe verwandt ist. Ephedrin reizt in kleinen Dosen den Sympathicus, in großen Dosen den Vagus, ganz ähnlich wie Adrenalin, hat jedoch vor diesem den großen Vorzug auch *stomachal* zu wirken und *weniger toxisch* zu sein. Wenn man Tiere im Histaminshock kombiniert mit Ephedrin-Hypophysenextrakt behandelt, so erwies sich diese Kombination als zweimal wirkungsvoller als eines

dieser Mittel (MELVILLE¹). Auch ist sehr vorteilhaft für die Therapie, daß seine Wirkung *länger anhält*. Seine Hauptwirkungen sind: Bronchialerweiterung, Gefäßkontraktion und Blutdrucksteigerung, Erregung des Atemzentrums. Dosierung: oral oder subcutan etwa 0,025—0,05 pro dosi mehrmals täglich.

Von der Firma Merck wird das racemische Ephedrin unter dem Namen *Ephetonin* synthetisch hergestellt. Es ist unverändert haltbar und entspricht in seiner Wirkung völlig dem Ephedrin. Die Wirkung ist anscheinend etwas schwächer, aber auch die Nebenerscheinungen sind geringere. Dosierung: 0,025—0,05. Tabletten zu 0,05 und Perlen zu 0,01.

TIEFENSEE² macht auf Nebenerscheinungen von Ephedrin und Ephetonin bei der Asthmaanwendung ja auch auf Dauerschädigungen aufmerksam, die Vorsicht bei längerem Gebrauch, besonders bei Kranken mit Herzinsuffizienz, nötig machen.

Ephedralin. Eine Kombination von 0,03 Ephetonin und 0,0003 Suprarenin, die besonders für schwerere allergische Zustände gedacht ist. In Ampullen zu 1 ccm.

Ephetonal. Das synthetisch gewonnene p-Amidoderivat des Ephetonins, noch stärker wirksam als dieses und besser verträglich, z. B. weniger Herzklopfen erzeugend. Dosierung z. B. bei Asthma: zweimal 0,05 g. Per os und subcutan.

Neue verbesserte Ephetoninderivate sind *Isalan* und in Verbindung mit Theophyllin und Coffein *Perisalan*.

Sympatol. Ebenfalls dem Adrenalin nahe verwandt, sich von diesem nur durch das Fehlen der zweiten OH-Gruppe am Benzolring unterscheidend. Zur Wirksamkeit ist eine höhere Dosis notwendig als beim Adrenalin, dafür sind aber die störenden Nebenwirkungen geringer, auch geht die Wirkung bei peroraler Anwendung nicht verloren, die Giftwirkung ist auch geringer als die von Ephedrin und Ephetonin.

Atropin.

Das Atropin hat eine lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen, es greift peripher an. Seine Bedeutung ist ersichtlich, wenn wir uns erinnern, daß allergisch-anaphylaktische Zustände mit einer Erhöhung des Vagustonus einhergehen. Es wirkt insbesondere beim Asthma durch Lähmung der motorischen Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur, gleichzeitig wird das Atemzentrum angeregt und dadurch die Atmung verstärkt und leichter gemacht. STORM VAN LEEUWEN gibt zu bedenken, daß es manchmal den Asthmazustand auch verschlechtert, ferner, daß manche Menschen überempfindlich gegen Atropin sind. Man gibt durchschnittlich 1 mg, doch ist nach PETREN oft mehr nötig, 3—4 mg.

Auch Eumydrin kann versucht werden, das etwa 50mal weniger toxisch als Atropin sein soll. Dosis: 0,00025—0,001.

Calcium.

Die Kalksalze vermindern die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und die Durchlässigkeit der Gefäßcapillaren, sind daher imstande, Entzündungsvorgänge zu hemmen. Reichert man bei Versuchstieren durch Einspritzung

¹ MELVILLE: J. of Pharmacol. 44, 279—293 (1932).

² TIEFENSEE: Münch. med. Wschr. 1931 II, 1824.

von Calciumchlorid Blut und Gewebe mit Calcium an, so reagiert nach CHIARI und JANUSCHKE¹ die Conjunctiva auf Senfölinstillation nicht wie sonst mit Hyperämie und Eiterung, auch bleiben Pleuraergüsse aus, die sonst durch bestimmte Vergiftungen und Infektionen entstehen. Vom Darm aus können sich solche Allgemeinwirkungen zwar auch geltend machen, aber langsam und in geringerem Grade. Nach JANUSCHKE² kann bei Rhinitis, Jodschnupfen und Asthma durch 2—3tägige Kalkbehandlung eine wesentliche Besserung erreicht werden. Die Entziehung von Kalk steigert sehr die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems (CHIARI und FRÖHLICH³). Die Gefäße sind um so durchlässiger, je geringer der Kalkgehalt der Gewebe ist. Vermehrung des Kalkgehaltes verhindert die Bildung von Transsudation und Ödemen. Die Haut reagiert um so stärker auf entzündliche Reize, je weniger sie Kalksalze enthält (CHIARI und JANUSCHKE¹).

Bei akuten allergischen Zuständen ist im allgemeinen nur die *intravenöse* Injektion von Kalksalzen, in erster Linie der Harnstoffverbindung — des *Afenils* — erfolgreich. Über recht gute Erfolge der intravenösen Afeniltherapie bei *Asthma* berichtet EICHWALD⁴. Völlige Versager sah er nie, besonders rasch und gut schwanden die subjektiven Beschwerden. Dauererfolge sind allerdings selten. Der Autor gab innerhalb von 3 Tagen 10 ccm Afenil intravenös. Die intravenösen Kalkinjektionen sind indes *nicht immer ganz harmlos*, *Kollapszustände* sind mehrfach beobachtet worden, so z. B. von EICHWALD, besonders bei Hypertonikern mit Blutdrucksenkung einhergehend. Nach NOVAK⁵ wird auch die stomachale Calciumtherapie erfolgreich, wenn sie mit kleinen Thyreoidinmengen kombiniert wird. FRUGONI⁶ sah bei Heufieber, CURSCHMANN⁷ beim Asthma der Felfärber sogar Dauererfolge nach intravenöser Kalkbehandlung. STORM VAN LEEUWEN gibt häufig 10 g Calcium täglich neben Adrenalininjektionen. Bei unserem eigenen Asthmamaterial sahen wir gelegentlich gute Erfolge, manchmal aber auch völlige Versager.

Zur *intramuskulären* Calciuminjektion geeignete Präparate sind: *Calcium-Sandoz*, *Calcinol* und *Selvadin*.

Man darf sich aber von der Wirkung der Calciumtherapie bei allergischen Krankheiten nicht allzu viel erwarten. Manche Autoren sind sogar sehr kritisch eingestellt. So kommen COHEN und RUDOLPH⁸ zu einer gänzlichen Ablehnung der Calciumbehandlung allergischer Zustände, da sie trotz reichlicher oralen und parenteralen Gaben von Calcium-Sandoz keinerlei Erfolg sahen. Auch nach RAMIREZ⁹ war weder bei Asthma, noch bei Heufieber, noch bei Urticaria (je 50 Fälle) trotz vorübergehenden Anstieges des Blutcalciums die Verabfolgung von Calcium von *therapeutischem* Einfluß. Nur vereinzelte Fälle, insbesondere von Urticaria, wurden etwas gebessert.

¹ CHIARI u. JANUSCHKE: Arch. f. exper. Path. 65 (1911).

² JANUSCHKE: Z. Bohn. 6 (1913).

³ CHIARI u. FRÖHLICH: Arch. f. exper. Path. 64, 214 (1911).

⁴ EICHWALD: Med. Klin. 1922, Nr 36.

⁵ NOVAK: J. amer. med. Assoc. 81 (1923).

⁶ FRUGONI: Policlinico 1922.

⁷ CURSCHMANN: Münch. med. Wschr. 1921, 195.

⁸ COHEN u. RUDOLPH: J. Allergy 2, 34—36 (1930).

⁹ RAMIREZ: J. Allergy 1, 283—285 (1930).

Innere Sekrete (außer Adrenalin).

Über antiallergische Wirkung innerer Sekrete, besonders des Thyreoidins, ist noch sehr wenig Sicheres bekannt. Thyreoidin wurde mit Erfolg bei Asthma von WIDAL (s. S. 68 u. 225), von BOLLEN (s. S. 68) und von LAUDENHEIMER bei Migräne (s. S. 68) verwandt. SCHORER rühmt die günstige Wirkung des Thyreoidins bei Fällen von QUINCKESchem Ödem (vgl. S. 260). Hier sind noch weitere Forschungen notwendig, vor allem auch über etwaige unterstützende Wirkung des Thyreoidins bei Anwendung anderer Mittel. Nach VOLLBRACHT¹ scheinen manche Fälle von Rhinitis vasomotoria und Heufieber besser zu reagieren, wenn neben der anderen Behandlung auch Thyreoidin oder Ovarialschubstanz einige Zeit gegeben wird. Nach COKE² hat sich bei Asthma Verordnung kleiner Schilddrüsendosen öfters wertvoll erwiesen. Dieser Autor stellte zwar nichts von einem Zusammenhang zwischen *Asthma und Menopause* fest, empfiehlt aber einen Versuch mit Eierstock- oder auch Milchdrüsenextrakt, wenn Verdacht auf Mangel an Ovarialhormon besteht. Auch die Menstruation hat ja häufig einen besonderen Einfluß auf das Asthma.

Diät.

Es ist vorn schon dargestellt, daß die Hautproben uns in der Frage, ob und gegen welche Nahrungsmittel ein Allergiker empfindlich ist, oft im Stich lassen. Wir können aber die Beantwortung sozusagen per exclusionem erreichen, wenn wir durch Diät vermutete schädliche Nahrungsfaktoren auszuschalten suchen. Ob bei der Mehrzahl der Allergiker wirklich ein gestörter *Harnsäurestoffwechsel* vorliegt, ist noch fraglich, vgl. darüber S. 302 f. Immerhin ist das Prinzip, Allergiker *purinarm zu ernähren*, sicherlich zu befürworten und wird neuerdings besonders von STORM VAN LEEUWEN³, FUNK⁴ u. a., empfohlen.

Die sogenannte *nutritive Form des Asthmas*, die sehr häufig *nahrungsmittelallergische* Urticaria, Fälle von QUINCKESchem Ödem usw. verlangen im Anfang besonders strenge Diät.

Es empfiehlt sich in solchen Fällen *einleitende Hungertage* zu geben.

Hungertag: Geistige und körperliche Ruhe, d. h. Bettruhe. Erlaubt sind nur Kaffee, Tee ohne Zutaten, Wasser mit Citronensaft, 80—100 g Branntwein (Korn, Kirsch, Kognak). Keine Fleischbrühe. Mit 1—2 Hungertagen sind die allergischen Anfälle oft schon völlig zu beseitigen. Will man weniger streng vorgehen, so gibt man etwas gekochten Reis dazu, der nach STORM VAN LEEUWEN relativ am besten ertragen wird. Am dritten Tag sind an und für sich Zulagen notwendig, in erster Linie ist auch hier wieder gekochter Reis am Platz. Selbstverständlich ist auch möglich, daß jemand gerade gegen Reis allergisch ist, was sich ja dann ergeben wird. Man muß mit den Zulagen sehr langsam und tastend vorgehen, darf vor allem auf einmal nicht zu viel verschiedene Nahrungsmittel geben, um die Allergie gegen die einzelnen Substanzen differenzieren zu können. Man hat vielleicht aus der Anamnese schon Anhaltspunkte, ob der Kranke mehr gegen *pflanzliche*, oder mehr gegen *tierische* Nahrungsmittel empfindlich ist und wird danach entweder mit Bouillon, Eiern und zarten Fleischspeisen oder mit Zucker, feinem Mehl und zartem Gemüse in der Ernährung fortfahren. Es wird gut sein, jeden Tag nur eine bestimmte Kategorie von Nahrungsmitteln zuzulegen. Z. B.:

¹ VOLLBRACHT: Wien. med. Wschr. 1924, Nr 2.

² COKE: Asthma, f. WRIGHT, Bristol a. S. 1923.

³ STORM VAN LEEUWEN: Siehe Seite 117.

⁴ FUNK, C.: Die diätetische Behandlung der Allergie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.

3. Tag Zucker und Semmel, 4. Tag Eier. 5. Tag Butter. 6. Tag Milch. 7. Tag Gemüse. 8. Tag Fleisch. 9. Tag Fisch usw. oder auch in anderer Reihenfolge. Reagiert der Patient auf eines der Nahrungsmittel allergisch, muß es natürlich weggelassen und durch ein anderes ersetzt werden. Nach STORM VAN LEEUWEN ertragen viele Patienten Milch, Butter, Gemüse und Brot, während andere nur mit Fleisch, Fisch, Eiern und Gemüse auskommen. Merkwürdig ist, daß die allergische Bereitschaft für ein bestimmtes Nahrungsmittel *nicht an jedem Tag die gleiche* ist, worauf HAJÓS und STORM VAN LEEUWEN aufmerksam machen. Das dürfte vielleicht mit wechselnder Funktionstüchtigkeit der Leber zusammenhängen (vgl. S. 64). Interessant ist übrigens die Beobachtung, daß auch Nahrungsmittelallergien *durch klimatische Einflüsse*, z. B. im Hochgebirge, *verschwinden* können. Wir denken an den günstigen Einfluß des kräftigenden Hochgebirgsklimas auf die allgemeine allergische Disposition, dann ist aber auch an die „Unterstützungsallergene“ STORM VAN LEEUWENS (vgl. S. 217) zu erinnern.

URBACH¹ gibt folgende *eisweißarme Kost* bei Verdacht auf Eiweißallergie:

8 Uhr: Tee mit Zucker, Butterbrot. 10 Uhr: Butterbrot. 13 Uhr: Suppe (aus Wasser, Mehl, Butter, Salz), Kartoffelbrei, Kochsalat, Brot. 16 Uhr: Tee mit Zucker, Butterbrot. 20 Uhr: Kartoffel mit Butter, Kochsalat, Butterbrot.

Manchmal ist auch eine getrennte Untersuchung der gleichen Speise in *rohem* und in *gekochtem* Zustand nötig, z. B. von *Eiern*. Auch auf die *Menge* des Nahrungsmittels kommt es an, kleine Mengen werden oft ganz gut ertragen (URBACH). Abgesehen von solchen Probediäten empfiehlt WARREN T. VAUGHAN² die Durchführung eines *Nahrungsmitteltagebuches*, das aber nur dann zum Ziel führt, wenn die Symptome in Zwischenräumen auftreten. Der Patient muß sich täglich jede eingenommene Speise aufschreiben und zugleich die etwa aufgetretenen allergischen Symptome.

Ausschaltungsdiät nach ROWE.

	Diät I	Diät II	Diät III	Diät IV
Getreideart	Reis	Mais, Tapioka	Reis, Roggen	Für die ganze Probezeit nur Milch
Brot	Zwieback, Reis	Maisgebäck	Roggen, Reis	
Fleisch oder Fisch	Lamm	Speck, Huhn	Rindfleisch	
Gemüse	Salat, Spinat, Karotten	Spargel, Erbsen, Artischocken	Tomaten, Runkelrüben, Bohnen	
Früchte, Eingemachtes, Fruchtgetränke	Citronen, Birnen, Pfirsiche	Ananas, Aprikosen, Pflaumen	Grapefruit, Birnen, Pfirsich	
Verschiedenes	Zucker, Olivenöl, Salz, Gelatine, Sirup	Zucker, Maisöl, Salz, Sirup	Zucker, Baumwollsamensamen, Öl, Salz, Gelatine, Sirup	

¹ URBACH: Hautkrankheiten und Ernährung. Wien: Maudrich 1932.

² VAUGHAN, WARREN, T.: Amer. J. med. Sci 182, 459—467 (1931).

Neuerdings wurden von amerikanischen Autoren sogenannte „*elimination diets*“ = *Ausschaltungskosten* eingeführt. Besonders ist die Diätform von ROWE¹ bekannt geworden.

Durchführung jeder Kostform durch 7—10 Tage, Beginn mit Diät IV (Milchdiät). Wenn keine Besserung: nächste Kostform. Sobald eine von ihnen ohne allergische Erscheinungen ertragen wird, legt man jeden 4.—5. Tag eine neue Speise zu, Weizen und Eier zuletzt.

Es liegt auf der Hand, daß das diagnostische Ergebnis mit Hilfe solcher Ausschaltungsdiäten oft lange auf sich warten läßt. Andererseits ist es wieder manchen Patienten ganz angenehm, auf dieses langsame, bequem zu Hause durchführbare Vorgehen das schuldige Nahrungsmittel herauszubringen. Weitere Ausschaltungsdiäten schlagen DALE und THORNBURG², sowie IRENE WATERS³ vor. Neuerdings kann auch ein diagnostischer, sowie therapeutischer Versuch mit den LUTHLEN-URBACHschen *Propeptanen* versucht werden, wenn ein *nutritives* Allergen zu vermuten ist.

Das Prinzip ist Einnahme eines *artspezifischen Peptons* zum Zweck der Desensibilisierung gegen das betreffende artspezifische Eiweiß (Skeptophylaxie vgl. S. 162). Nach LUTHLEN reicht die zu geringe Spezifität der gewöhnlichen Handelspeptone zur antianaphylaktischen Wirkung nicht aus. Die streng spezifische Idiosynkrasie gegen Kalbfleisch könne nicht mit Schweinefleischpepton bekämpft werden. LUTHLEN achtete darauf, daß jedes Pepton die *Spezifität des betreffenden Eiweißes* durch nicht zu tiefen Abbau beibehielt. So entstanden eine Reihe *spezifischer Peptone (Propeptane)*. Nach LUTHLENS Tod wurde die Methode von URBACH weiter ausgebaut. Es existiert eine bereits umfangreiche Liste verschiedenster Propeptane aus allen möglichen Nahrungsmitteln, die in Tablettenform von der Wiener *Chemosan-Union* hergestellt werden. Die einzelnen Propeptantabletten müssen genau $\frac{3}{4}$ Stunden vor der entsprechenden Mahlzeit genommen werden, da sie nur vom *leeren Magen aus* wirksam sind. Bei sehr stark ausgeprägter Allergie können zwei Propeptantabletten notwendig werden. Der Kranke ist schon gleich bei der Prüfung auf das bei ihm schuldige Nahrungsmittel in der Lage, sich seine Probediät nach Belieben zu wählen, so weit eben für die einzelnen Speisen Propeptane vorhanden sind. Durch allmähliches Weglassen der einzelnen Propeptane, bzw. auch durch das Hinzufügen neuer Speisen kann man so die allergene Speise herausbringen. Auch zur *Behandlung* der Idiosynkrasie werden dann die spezifischen Propeptane den schuldigen Speisen vorgeschaltet.

Beispiel einer kompletten Propeptankost nach URBACH.

Stunde	Propeptan	Stunde	Diät
7 ¹⁵	Milch, Weizen, Roggen	8	Milchkaffee, Butterbrot
11 ¹⁵	Rindfleisch, Spinat, Kartoffel, Weizen, Milch, Ei	12	Rindsuppe, Rindfleisch, Spinat, Kartoffel, Mehlspeise
15 ¹⁵	Milch, Kakao, Weizen	16	Milchschokolade, Weißbrot
19 ¹⁵	Schweinefleisch, Weizen, Roggen, Käse, Milch	20	Schinkenbrot, Emmenthaler Käse, 1 Glas Milch

Über das LUTHLEN-URBACHsche Verfahren müssen noch mehr Erfahrungen gesammelt werden, doch sind schon verschiedene günstige Berichte erschienen. So behandelte F. REISS-

¹ ROWE: J. Allergy 2, 92—105 (1931).

² DALE u. THORNBURG: J. amer. med. Assoc. 93, 505 (1929).

³ WATERS, I.: J. Allergy 2, 225 (1931).

Schanghai¹ Urticaria und allergische Diarrhöe infolge von Krebs- und Schweinefleischidiosynkrasie erfolgreich mit dem LUTHLEN-URBACHSchen Propeptan.

Ähnlich andere, z. B. beschreibt EISELSBERG² einen Fall, der an heftigen Anfällen von Migräne mit Colitis und Herzbeschwerden litt. Erkannt und gebessert durch das LUTHLEN-URBACHSche Propeptanverfahren.

Auch I. BAUER³ bestätigt die Bedeutung der LUTHLEN-URBACHSchen Propeptantherapie und führt einen gegen Eier, Schweine- und Kalbfleisch allergischen Fall an.

Auch ich hatte in einem Fall von Eiereiweißidiosynkrasie ein günstiges therapeutisches Ergebnis.

Bezüglich der „elimination-diets“ kommen auf Grund einer riesigen Zahl von Untersuchungen PINESS und MILLER⁴ zu der Auffassung, daß die ausschließliche Anwendung von eliminierenden Diäten zur Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen nicht ausreichend sei. Abgesehen davon, daß mit dieser Methode nur Nahrungsmittel als Allergene erkannt werden können, ist auch eine Besserung nicht allergischer Zustände durch eine Eliminationsdiät möglich. Daher sollten stets Hautprüfungen vorausgehen.

Zur Bekämpfung alimentärer Allergien, bzw. zur wenigstens teilweisen Entfernung schädigender enteraler Shockssubstanzen ist zweifellos eine *hinreichende und regelmäßige Darmentleerung* von nicht zu unterschätzender Bedeutung. RICHEL und COUDER⁵ berichten von frappanten Erfolgen durch Behandlung alimentärer Anaphylaxien mit Paraffinöl, das sie kaffeelöffelweise während oder nach der Mahlzeit eingeben.

Verdienste erwarb sich C. FUNK, der mit großer Konsequenz schon seit vielen Jahren auf die Entstehungsmöglichkeit von Allergien durch unsere *täglich genossenen* Nahrungsmittel hinweist. Insbesondere möchte ich jeden Arzt auf sein kleines Buch „Die diätetische Behandlung der Allergie“ (Leipzig: J. A. Barth 1934) hinweisen. „Neben abgegrenzter (scheinbar) spezifisch nutritiver Allergie (Idiosynkrasie) liegen Fälle, wo das dem Stoffwechsel vorstehende System der Lebensnerven wie das ganze vegetative System und vor allem sämtliche an der Angleichung der Nahrung an den menschlichen Organismus beteiligten Organe in einen Circulus vitiosus geschaltet sind.“ In der Fortführung solcher Gedanken kommt FUNK auf eine *allgemeine Diät für Allergiker* und nur auf diese kann ich hier eingehen und einiges Wesentliche der FUNKSchen Vorschriften herausgreifen.

Ob ein spezifisches Allergen gefunden wurde oder nicht, die Kost soll für den Allergiker sein: 1. tiereweißarm und salzarm; 2. sie soll der aus einer „Suchkost“ (elimination diet) etwa gefundenen spezifischen Überempfindlichkeit, und 3. im allgemeinen den Anforderungen einer Magen-Darm-Leber-Schonkost entsprechen; 4. sie soll der durch exakte diagnostische Methoden etwa gefundenen Funktionsschwäche oder Erkrankung der Verdauungsorgane entsprechen. Es seien noch einige allgemeine diätetische Regeln herausgegriffen, wegen deren Begründung ich auf das FUNKSche Buch verweisen muß: *Vor dem Essen* $\frac{1}{4}$ Stunde ruhen. — 3 Hauptmahlzeiten und 2 Zwischenmahlzeiten, damit nie die Einzelmengende Nahrung zu groß wird. — *Einzelmengende der Mahlzeit nie über 800 g.* — Kost nach Möglichkeit *trockener* als Durchschnittskost. — *Kaffee, Bier, Wein, überhaupt Alkohol* verboten. *Kakao*, besonders als *Schokolade* schlecht vertragen. *Kochsalzentziehung* ist ein ganz wesentlicher therapeutischer Faktor (Ersatz besonders Titrosalz). *Fett* fast nur als *Butter*. *Vermeidung von Schmalzgebäckem und -gebratenem, wie Bratkartoffeln, Kuchenböden, Berliner*

¹ REISS, F.: Wien. klin. Wschr. 1931, Nr 51.

² EISELSBERG: Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 11.

³ BAUER, I.: Wien. klin. Wschr. 1931, Nr 5.

⁴ PINESS u. MILLER: J. Allergy 4, 18—23 (1932).

⁵ RICHEL u. COUDER: Presse méd. 1932 I, 925—926.

Pfannkuchen, Schmalznudeln usw. Für den Allergiker eignen sich eigentlich nur einfache, weder geschönte, noch „veredelte“ *Rohstoffe*. — Das *Fleisch* zart, mager, am besten in starker kurzer Hitze gebraten, kalt verträglicher als warm. Keine *Wurst*, keine *inneren Organe* (*Purine*). Kein *Wildbret*, keine *Fleischdauerwaren*. Kein *Hirn*, kein *Bries* (*Purinreichtum*). Kein *fettes Fleisch*. Erlaubt sind *Kalb, Huhn, Hahn, Lendenbraten, Lamm*. Kein *Fleischatrakt*. Keine *Leber* (*Purine*). Keine *Fische*, keine *Crustaceen*. Kein *Käse*, höchstens mäßig *Rahmkäse* (*Gervais*). Erlaubt ist auch *Quark* (= *Topfen* = weißer Käse), je frischer, desto besser und halbfest, nicht flüssig angerührt. *Kuhmilch* und *Hühnereiklar* praktisch fast ausgeschlossen, aber *Sauermilch* gestattet. Als *Ersatz für Milch* echte, durch Abstreifen gewonnene oder als *Konserve* käufliche *Sahne*, verdünnt mit Wasser 1 : 3. Hartgekochtes *Eiklar*, feingewiegt ist gestattet. *Weißbrot* gestattet, aber nie zu frisch, am besten *geröstetes Teebrot*. Kein *Fett- und Buttergebackenes*. Keine *Eiernudeln*. Sehr geeignet *Abkochung von Körnerfrüchten* (*Reis, Gerste, Hafer*) (durch Adsorptionsvermögen entgiftende Wirkung). Empfohlen wird auch reines *Paraffinöl* gegen *Obstipation* und als *Verhüter* zu rascher *Resorption*. *Gemüse* nur sehr zart und im Zustand der *Hemicellulose* (also z. B. *rote Rüben, Schwarzwurzel, grüne Erbsen, Blumenkohl*). Kein *Spinat* (*Saponin*). Die *Gemüse* sollen *gedämpft* werden. Keine *Gemüse- und Obstkonserven*. Sehr geeignet *Obst*, aber *Einzelmenge* nicht über 250 g. *Zucker* möglichst nur als *Traubenzucker*. *Essig* besser durch *Citronensaft* zu ersetzen. *Paprika, Senf, Pfeffer, Muskat, Nelken* usw. sind verboten.

Ich halte es für zweckmäßig, auch die „Suchkost“ FUNKS hier anzuführen, die sich für deutsche Verhältnisse vielleicht besser eignet als die ROWESche „elimination diet“:

- 2 Tage nur deutscher Tee mit 100—150 g Traubenzucker.
- 4. Tag: Haferbrei mit Wasser, Salz, Vitose.
- 6. Tag: Zusatz reinster, salzfreier Butter.
- 10. Tag: Dazu Saft und Mark von 1—2 Tomaten in die Suppe, dazu Wasserreis körnig gedünstet mit Tomaten, Butter und Salz.
- Etwa 12. Tag: Weizenmehl (als Feinbrot, Zwieback, feine Nudeln ohne Ei und Milch).
- 13. Tag: Grahambrot.
- 15. Tag: Kartoffeln, gedünstet oder als Brei.
- 17. Tag: Reine Kuhmilch.
- 20. Tag: Buttermilch, Sauermilch, Yoghurt, Quark.
- 23. Tag: Milch-Mehlkost (Weizen, Hafer, Reis, Gries, Sago, Gerste, Maismehl, Mandamin).
- 26. Tag: Milchkakao, Kakaozusätze.
- 27. Tag: Fleisch: Kalb, Huhn, Filet mit Kartoffel oder Reis.
- 28. Tag: Schinken.
- 30. Tag: Als letztes Tiereiweiß-Suchgericht, Ei (bis zu 3 am Tag).
- Dann noch: Je einen Tag Erbsen, Linsen.
- Dann Gemüse: An einem Tag je zwei Sorten zusammen.
- Dann Obst: Orangen, Erdbeeren, Äpfel, Birnen, Trauben, Aprikosen, Citronen, Bananen, Dörrpflaumen, alle zusammen an 2 Tagen.
- Als Schluß der Prüfung in 2—3 Tagen: *Fische*.

Bekanntlich hebt auch der Meister der Diätetik, C. v. NOORDEN¹, mit Entschiedenheit die „antiphlogistische“ Wirkung einer kochsalzfreien Kost, bzw. einer ganzen oder teilweisen Rohkost hervor, besonders wenn gleichzeitig *Calcium* injiziert wird. Eine antiphlogistische Wirkung ist für die meisten allergischen Haut- und Schleimhautaffektionen erwünscht. Zur präzisen Durchführung einer salzfreien Ernährung sei besonders auch das an der VOLHARDSchen Klinik entstandene Buch von BORKELOH² erinnert.

¹ NOORDEN, C. v.: Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen. Berlin: Julius Springer 1931.

² BORKELOH: Die kochsalzfreie Krankenkost. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1930.

Zur Durchführung einer kochsalzfreien Diät eignet sich als Salzersatz u. a. das *Titrosalz*, das die erregbarkeitssteigernde Wirkung des ClNa vermeidet. Es enthält neben Natrium die erforderlichen Mengen von Kalium-Calcium-Magnesiumsalzen.

Es ist ein naheliegender Gedanke, entsprechend den Ergebnissen der Mineralstoffwechselforschungen die erregbarkeitssenkenden Stoffe Calcium, Magnesium und Kalium durch vermehrte Zufuhr anzureichern. Die Nordmarkwerke stellen das aus diesen Substanzen bestehende *Kationorm* her.

Es sei schließlich noch erwähnt, daß bezüglich der Vorlage spezifischer Peptone nach LUTHLEN-URBACH von FUNK die Selbstvorverdauung der tischfertigen Nahrungsmittel in einer Pepsinsalzsäurelösung an Stelle der teuren Propeptane empfohlen wird.

Man vergleiche hier auch den Abschnitt „Allergisch-anaphylaktische Magen- und Darmstörungen“, S. 264 dieses Buches.

Unspezifische desensibilisierende Therapie, Skeptophylaxie.

Es hat sich gezeigt, daß auch *unspezifische* kolloidale Substanzen, besonders Eiweißkörper parenteral injiziert, allergische Zustände günstig beeinflussen können. Es handelt sich wie bei jeder Protein- und Reizkörpertherapie um eine keineswegs restlos aufgeklärte kolloidchemische „*Umstimmung*“ des Blutes, die im Gegensatz zu anderen *vorübergehend* wirkenden, molekular-chemischen und Ionenreizen (wie etwa Cocainfieber, Strychninvergiftung) nach MEYER-GOTTLIEB¹ eine „*Dauerveränderung*“ des Blutes im Gefolge hat. Man vgl. vorn S. 36, 37 die Wirkung unspezifischer kolloidaler Substanzen auf das Blut, vor allem auch auf die Gerinnung. Der am allgemeinsten den Komplex der beobachteten Erscheinungen umfassende Ausdruck ist daher nicht unspezifische Proteinkörpertherapie, sondern mit LUTHLEN² besser „*unspezifische Kolloidtherapie*“.

Unter *Skeptophylaxie*, einer Bezeichnung, die zuerst in Frankreich gebraucht wurde (LAMBERT, ANCEL und BOUIN³), versteht man das Ausbleiben einer Giftwirkung, wenn man dem Patienten *vor Eingabe der größeren giftig wirkenden Menge* des Giftes, bzw. eines giftig wirkenden Nahrungsmittels *eine kleine Dosis des Giftes* oder Nahrungsmittels vorausgibt. Also eigentlich eine *spezifische* Behandlung, die sehr an die spezifische Desensibilisierung erinnert. Sie wird besonders bei Arzneimittelidiosynkrasien und Nahrungsmittelallergien mit Erfolg verwandt. Als Beispiel sei angeführt, daß WIDAL und PASTEUR VALLERY RADOT⁴ die Desensibilisierung eines Kranken mit Antipyridinidiosynkrasie gelang durch ganz kleine Antipyridingaben 1 Stunde vor der eigentlichen Antipyridinverordnung. In weiterem Sinn hat man mit dem Wort Skeptophylaxie auch manchmal unspezifische Behandlung mit Pepton, Eigenserum u. dgl. bezeichnet, besonders da an der Peptonvergiftung und deren Vorbehandlung mit kleinen Peptongaben zuerst das Phänomen der Skeptophylaxie studiert wurde.

¹ MEYER-GOTTLIEB: Experimentelle Pharmakologie, 7. Aufl.

² LUTHLEN: Vorlesungen über Pharmakologie der Haut. Berlin 1921.

³ LAMBERT, ANCEL u. BOUIN: C. r. Soc. Biol. Paris 1911, 2. Dez.

⁴ WIDAL u. PASTEUR VALLERY RADOT: Zit. nach LUTZ: Ther. Halbmh. 1920.

JAHIEL¹ gibt ein charakteristisches Beispiel der Möglichkeit, allergische Kranke auch *per os* zu *desensibilisieren*. Eine 21jährige Frau ist allergisch gegen Milch, Eier, Fisch (Urticaria und allgemeine Reizerscheinungen). Nach Voraussgabe der unwirksamen Dosis von 5 ccm Milch konnte sie schon 1 Stunde später große Mengen Milch reaktionslos vertragen. In gleicher Weise konnte sie dann gegen Ei, Schokolade, Hahn, Rindfleisch, Schinken und Fisch desensibilisiert werden.

Peptonbehandlung: Das Pepton hat sich als ein Mittel erwiesen, das sowohl enteral als parenteral gegeben, allergische Symptome günstig beeinflussen kann. DALE und KELLAWAY fanden wohl zuerst, daß bei sensibilisierten Meerschweinchen der Reizinjektion vorausgehende Peptoneinspritzungen die Tiere vor dem anaphylaktischen Shock schützen. Zuerst nahm DALE an, das Pepton locke die Antikörper aus den Gewebszellen in den Kreislauf, wo sie dann auch das reinjizierte Antigen unschädlich machen würden. Diese Annahme erwies sich als falsch, die Autoren glaubten sodann, es handle sich um die Bildung eines Antianaphylatoxins also einer direkten Wirkung auf das entstandene anaphylaktische Gift. Aber bei der Problematik eines Anaphylatoxins ist auch diese Theorie von fraglichem Wert. Die erste Anregung, zur Desensibilisierung von Asthmatikern und anderen menschlichen Allergien Pepton zu verwenden, geht von AULD² aus, der ebenfalls zuerst Versuche an Meerschweinchen anstellte. Diese experimentellen Erfahrungen ermutigten AULD zur Anwendung bei Menschen. Es werden 0,3 ccm einer 5%igen Peptonlösung intravenös injiziert. Wiederholung nach 4—5 Tagen, dabei langsamer Anstieg um 0,2 ccm. Zu intramuskulären Injektionen verwendet AULD 7,5% ige Lösungen. Sterilisieren durch Erhitzen auf 60—65°, leicht alkalisieren mit Soda, Zusatz von 0,5 Phenol. Man kann übrigens Pepton-Witte durch Behandlung mit 96% igen Alkohol histaminfrei waschen. COKE (l. c.) hat aber gerade deswegen eine Vorliebe für Wittepepton, weil die anderen zu rein sind. Wenn etwa bei der 6. Injektion 1,3 ccm erreicht sind, wird die Dosis meist nicht erhöht (später gab AULD allerdings auch größere Quantitäten). A. E. Gow³ beobachtete, daß die Mehrzahl der Asthmatiker auf intracutane Einspritzung einer 10%igen Lösung von Pepton-Witte positiv reagieren. Ist diese Hautreaktion ausgesprochen, so muß man nach AULD die erste therapeutische Injektion sehr niedrig wählen, 0,2 ccm einer 2%igen Lösung intravenös. Dieses Quantum wird jeden 5.—7. Tag um 0,1—0,2 ccm gesteigert. Vorsicht ist geboten, *da manche Fälle hochgradig empfindlich gegen intravenöse Injektionen von Pepton sind*. Ich möchte mich entschieden der Warnung STORM VAN LEEUWENS anschließen, *bei Allergikern mit intravenösen Injektionen besonders vorsichtig zu sein*, sie möglichst ganz zu vermeiden. FRUGONI⁴ gibt wöchentlich 2 Injektionen zu je 0,3 g Pepton, anfangs subcutan, später intravenös.

Über die von VEITCH empfohlene kombinierte Behandlung mit Pepton und Bakterienvaccine siehe S. 178.

AULD⁵ empfiehlt neuerdings die Kombination von Peptonbehandlung mit Wismutinjektionen. Wismut soll nach AULD die Wirksamkeit der Peptonbehandlung stark steigern. AULD verwandle neuerdings das neue *Wittepepton*

¹ JAHIEL: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 59—60 (1930).

² AULD: Brit. med. J. 1921, 696.

³ Gow, A. E.: Brit. med. J. 1920 I, 489; Quart. J. Med. 1921, Jan.

⁴ FRUGONI: Salv. Tipogr. Gior. Devoti 1921.

⁵ AULD: Brit. med. J. 1932, Okt.; Lancet 1932 II, 67.

special 30 in 5% iger Lösung intramuskulär zusammen mit einer 5% iger Lösung von vegetabilischem Propeptan (nach LUTHLEN-URBACH).

Schließlich kann Pepton auch *oral* angewandt werden, eine Methode, der sich besonders französische Autoren bedienen. Sie wurde, wohl zuerst von WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD¹ und ROLLESTONE² mit gutem Erfolg verordnet. Man gibt *0,5 g 1 Stunde vor jeder Mahlzeit.*

COKE (s. S. 193) teilt in seinem Buch über Asthma die Anwendungsweise von Pepton in drei Untergruppen ein. 1. Einzelne intravenöse Injektionen von großen Dosen zur Herbeiführung eines Proteinschocks. COKE hält diese Methode mehr für Arthritis und ähnliche Zustände oder Infektionen, weniger für Asthma geeignet. Man gibt 8—10 ccm einer 10%igen Wittepeptonlösung. Nach meiner Ansicht ist vor diesem Vorgehen bei Allergikern zu warnen. 2. Intravenöse oder intramuskuläre Injektionen kleiner Dosen. COKE hält eine Reihe von 10 oder 12 intravenösen Injektionen für eine sehr wertvolle Behandlungsmethode des Asthmas. Zwei Injektionen in der Woche. Hat man festgestellt, daß der Patient nicht ungewöhnlich empfindlich gegen Pepton ist, dann beginnt man mit einer Anfangsdosis von 3 minimes (= etwa 0,2 ccm) einer 2%igen Lösung von Wittepepton. Kommen keine unerwarteten Wirkungen, kann die *sechste* Dosis sofort auf 1 ccm oder mehr einer 5%igen Peptonlösung gesteigert werden. COKE macht darauf aufmerksam, daß man auch mit diesen vergleichsweise recht kleinen Mengen manchmal *Überraschungen erleben* kann. Einer seiner Patienten bekam nach der Anfangsdosis von 3 minimes (= etwa 0,2 ccm) einen vollständigen Proteinschock, Temperatursenkung, Schüttelfrost, Schweißausbruch. Also Vorsicht! 3. Orale Anwendung: siehe S. 162. Wir selbst hatten gute Erfolge bei der Behandlung der Urticaria mit stomachaler Anwendung des Peptons, gleichzeitig mit Kreosotgaben (Kreosot. carbonic. 3mal tgl. 20 Tropfen in Milch).

Erwähnenswert und wegen der Einfachheit des Verfahrens eines Versuches wert, erscheinen mir die *intracutanen Peptoninjektionen* von PASTEUR VALERY-RADOT und BLAMOUTIER³. Sie benutzen eine 50%ige Peptonlösung (filtriert und bei 110° sterilisiert) und injizieren 0,1—2 ccm, 20 Tage lang täglich. Deutliche Reaktion ist erwünscht. Möglicherweise ist diese Methode auf eine Stufe mit den erwähnten intracutanen Histamininjektionen zu stellen, da eine so konzentrierte Lösung von Pepton-Witte verhältnismäßig reichlich Histamin enthält (man vgl. auch S. 192 die Anwendung von Glykokoll).

GREZZI⁴ hatte mit der Peptonmethode von PASTEUR-VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER (Injektion von 50%iger Peptonlösung, intracutan von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ ansteigend) bei Asthma sehr mäßige, bei Urticaria und Ekzem zufriedenstellende Ergebnisse. Auch G. T. BROWN⁵ (Washington) beginnt mit einer $33\frac{1}{3}$ %igen Lösung von Pepton intracutan 0,05—0,06 pro dosi; dann 0,1—0,12 intracutan. Wenn ertragen, von der 3. Injektion ab subcutan 0,2—0,4 pro dosi. Wöchentlich 1—2 Injektionen bis 1,0, jedesmalige Steigerung 0,05—0,06. *Rezept:* Pepton sicc. sine sale, Glycerin. bidest. puriss., Aqu. dest. āā ad 10,0 DS. Steril zur Injektion. — Für intramuskuläre Injektionen eignen sich auch sterile, frisch bereitete 5%ige wässrige Peptonlösungen. Beginn mit 0,1 ccm.

Auch SAMTER⁶ verwandte fortlaufende Intracutanreaktionen mit 5% WITTE-Peptonlösung. Als Komplikation sah er manchmal Urticaria und Gelenkschwellungen. Er gewann

¹ WIDAL, ABRAMI u. BRISSAUD: Brit. med. J. 1921, 231.

² ROLLESTONE: Presse méd. 1921, 19, 181.

³ PASTEUR VALERY-RADOT u. BLAMOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 527 (1927).

⁴ GREZZI: Bull. méd. 1930 II, 675—676.

⁵ BROWN, G. T.: Ann. int. Med. 1929 III, 591.

⁶ SAMTER: Z. klin. Med. 125, 370 (1933).

dann noch arteigenes Pepton durch *Pepsin*- und durch Trypsinverdauung. Mit ersterem sah er Störungen am Herz- und Gefäßapparat, mit letzterem keine unangenehmen Reaktionen, aber gute therapeutische Erfolge.

Über die LUTHELEN-URBACHSche spezifische Propeptantherapie wurde S. 159 berichtet.

Eine für antiallergische Injektionen sehr brauchbare, fabrikmäßig hergestellte, stets gebrauchsfertige *Peptonlösung* in Ampullen wird auf Veranlassung von URBAN in der Nollendorf-Apotheke Berlin hergestellt.

Eigenserum- und Eigenblutbehandlung. Es mag im ersten Augenblick befremdlich erscheinen, daß auch Blut und Serum des eigenen Körpers nach der Entleerung wieder einverleibt im Sinne einer allergischen „Umstimmung“ körpereigener Zellen wirken sollen. Bedenken wir aber, daß das Blut nach seiner Entleerung durch den fortschreitenden Absterbeprozess chemische Strukturveränderungen erfährt — man erinnere sich allein an die Gerinnungsvorgänge, — so wird es einleuchtend, daß wir etwas anderes wieder einspritzen als wir entleerten, das entnommene Blut ist „blutfremd“ geworden (vgl. S. 39, Auslöschphänomen). Dementsprechend fand ARNETH auch nach Eigenblutinjektionen Veränderungen des Blutbildes, Verschiebung nach links, E. F. MÜLLER¹ Leukopenie, VORSCHÜTZ² Vermehrung der Globuline. Erscheinungen am vegetativen Nervensystem nach der Injektion sind häufig unmittelbar zu beobachten (Gesichtshyperämie, Herzklopfen usw.). Auch diese Methode wurde wohl zuerst in Frankreich angewandt³. Man entnimmt aus der Cubitalvene unter sterilen Bedingungen, am besten mit einer Glasspritze Blut und spritzt es wieder unter die Haut, ehe es zur Gerinnung kommt. Man injiziert das erstmal etwa 10—20 ccm und steigt bei der Weiterbehandlung verhältnismäßig rasch bis zu 20 ccm an. Zieht man das *Serum* vor, so läßt man das Blut einen Tag gerinnen und injiziert das abgesetzte Serum am folgenden Tag. Auch in Deutschland wird die Eigenblutbehandlung häufig angewandt, nicht nur zur Bekämpfung allergischer Zustände, sondern auch gegen Infektionen usw., mit dem gleichen Anwendungsbereich wie die Proteinkörpertherapie. In den letzten Jahren hat sie besonders VORSCHÜTZ warm empfohlen. Er entnimmt 20 ccm Venenblut, und injiziert 2 ccm langsam zurück. Am 2. oder 3. Tag spritzt er den Rest des defibrinierten Blutes ein, außerdem 3 ccm neu entnommenen Blutes. Die Dosis wird allmählich erhöht bei jeder Injektion. Ich selbst hatte bei Urticariafällen den Eindruck recht günstiger Wirkung.

Auch RICHET⁴ sah bei Nahrungsmittelallergie (die häufiger sei, als man glaubt), gute Erfolge mit der *Hämato-* und *Isohämatotherapie*, wobei er auch Peptonbehandlung und die skeptophylaktische Gewöhnung an das Allergen erwähnt.

Unspezifische Proteinkörpertherapie: Das ganze Heer der unspezifischen Proteinkörper kommt auch für allergische Erkrankungen in Betracht, hauptsächlich dann, wenn für eine spezifische Therapie nicht genügend diagnostische Anhaltspunkte gefunden werden. Die oben erwähnte allgemeine „Umstimmung“ der Zellen gibt uns ja keine sehr klare Vorstellung über die Vorgänge.

¹ MÜLLER, E. F.: Münch. med. Wschr. 1923, Nr 37; Med. Klin. 1923, Nr 17.

² VORSCHÜTZ: Arch. klin. Chir. 133 (1924).

³ ACHARD u. FLANDIN: Bull. Soc. méd. Hôp. 1920.

⁴ RICHET: J. Allergy 2, 76—84 (1931).

Es kann nicht die Aufgabe dieses Buches sein, hier über die Proteinkörpertherapie, ihre Theorie und allgemeine Wirkung eingehend zu referieren.

Nur einige Forschungsergebnisse seien kurz angeführt:

Man findet nach parenteraler Einverleibung von Eiweißkörpern eine beträchtliche Vermehrung des unkoagulablen Stickstoffs, das ist des Rest-N, in der Leber, auf Kosten des Zelleiweißes. So haben HASHIMOTO und PICK¹ gefunden und LÖHR² hat es bestätigt, daß kleinste Proteinkörpermengen den normalerweise 8% betragenden Anteil des Rest-N (vom Gesamt-N) der Leber auf 19,3% steigern. Es besteht also kein Zweifel (wie auch GOTTSCHALK³ ausführlich auseinandersetzte), daß sich mehr oder weniger weitgehende celluläre *Gleichgewichtsstörungen im Eiweißstoffwechsel* vollziehen und hierbei *Eiweißabbauprodukte* eine Hauptrolle spielen. Recht bemerkenswert sind die Untersuchungen von FREUND⁴ aus dem Heidelberger pharmakologischen Institut, der die endogene Entstehung von Eiweißzerfallprodukten als den Hauptfaktor bei der Proteinkörpertherapie ansieht. Er geht dabei von eigenen Untersuchungen aus: Im geronnenen, bzw. defibrinierten Blut und damit im Serum entstehen durch Zellzerfall, d. h. in erster Linie durch Zerfall der Blutplättchen, Stoffe, die giftig wirken und nachweisbare pharmakologische Wirkungen entfalten können. Diese Serumsbstanzien — man unterscheidet Früh- und Spätgifte — vermögen Atropin-Pilocarpin und Digitaliswirkung zu verstärken. Die Frühgifte scheinen *histaminähnlicher Natur zu sein*. FREUND hatte nun zunächst die Arbeitshypothese, daß die unspezifische Reiztherapie einen Blutplättchenzerfall hervorruft. Es müßten also Stoffe, die dem Plättchenzerfall entstammen, im Serum nachweisbar sein. So entstehen z. B. durch Plättchenzerfall nach GRUBER und FUTAKI⁵ milzbrandtötende Substanzen. In der Tat fand FREUND, daß das ganz frisch in Alkohol aufgefangene Blut normaler Kaninchen unwirksam ist, nach Vorbehandlung mit Eiweißkörpern aber milzbrandtötende Stoffe enthält. Auch STARKENSTEIN⁶ hat neue Methoden zum Nachweis von Wirkungen der Proteinkörpertherapie eingeführt. Er setzt am Kaninchenauge eine Senfölenzündung und studiert den entzündungshemmenden Effekt der Reizkörperinjektion. Er fand eine oft beträchtliche entzündungshemmende Wirkung. Auch LUTHLEN⁷ stellte an der Haut diesen „*antiphlogistischen*“ Effekt fest. Es ließ sich nachweisen, daß der Hauptgrund dieser Entzündungshemmung höchstwahrscheinlich in herabgesetzter Permeabilität der Blutcapillaren zu suchen ist, wodurch *Exsudation und Transsudation gehemmt werden*. Von Zerfallsprodukten kommen (nach ROLLY⁸) in Frage solche der einverleibten, körperfremden Eiweißkörper, die ja in der Blutbahn sofort abgebaut werden, oder auch solche von Körperzellen (z. B. Blutplättchen). Diese wenigen Forschungsbeispiele nur zur Illustration, sie stellen natürlich nur einen kleinen Bruchteil zahlreicher interessanter Ergebnisse dar.

Für die Behandlung der Allergien können *unspezifische Vaccinen* und *unspezifische tierische* und *pflanzliche Eiweißkörper* angewandt werden. Die ersten Versuche mit *Vaccinen* haben sich zum Teil an die Beobachtung angeschlossen, daß Asthmatiker, Heufieberkranke usw. ihre Anfälle vorübergehend für längere Zeit verlieren, wenn sie irgendeine *interkurrente akute Infektionskrankheit* überstehen (Febris tollit spasmus). Z. B. ein Fall COKEs: Ein Asthmatiker, hereditär belastet, dessen Asthma mit 10 Jahren begann und der sehr schwere Anfälle besonders während seiner Studentenzeit hatte, bekam im Alter von 33 Jahren eine schwere doppelseitige Pneumonie, danach Aufhören der Asthmaanfalle. — Solche Fälle sind zahlreich und auch ich⁹ selbst habe 1922 schon darauf hingewiesen. Da die bakterielle Allergie als solche oft nicht sicher zu ergründen ist, und daher praktisch spezifische und unspezifische Vaccinetherapie schwer völlig voneinander abzutrennen sind, werde ich die *gesamte bakterielle Behandlung im nächsten Abschnitt* S. 177 besprechen.

¹ HASHIMOTO u. PICK: Arch. f. exper. Path. 76 (1914).

² LÖHR, WILHELM u. HANS: Z. exper. Med. 31, H. 1—2, 19—48 (1923).

³ GOTTSCHALK: Klin. Wschr. 1923, Nr 3.

⁴ FREUND: Med. Klin. 16, Nr 17, 437—439 (1920).

⁵ GRUBER u. FUTAKI: Münch. med. Wschr. 1907.

⁶ STARKENSTEIN: Münch. med. Wschr. 1919, 205.

⁷ LUTHLEN: Med. Klin. 1913, Nr 42; Wien. med. Wschr. 1919, Nr 21/22.

⁸ ROLLY: Münch. med. Wschr. 1921, 835.

⁹ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

Auch mit nicht bakteriellen Proteinkörpern kann man Erfolge erzielen. SCHIFF¹ glaubt, daß auch bei der *spezifischen* Sensibilisierung nicht zum wenigsten ein *unspezifisches Element* die Erfolge bedinge. Er empfiehlt vor allem die *Milch*, die er 1 Stunde im Wasserbad kocht und von der er im Beginn 0,5—1 ccm einspritzt. Über 3,0 g sollte nie injiziert werden. Nicht zuletzt wendet jetzt auch STORM VAN LEEUWEN² neben Tuberkulin andere unspezifische Mittel zur Asthmabehandlung an, besonders auch die *Milch*. Im Beginn wegen der unbekannteren Reaktionsfähigkeit des Allergikers vorsichtige Dosierung, 0,1 ccm subcutan. Nach einigen Stunden 0,5 ccm, am nächsten Tag 1 ccm. Danach 5—10 ccm intramuskulär. Bei bemerkbarer Besserung in abnehmenden Mengen bis 0,5 oder 0,2 ccm, je nachdem, einige Wochen lang. Auch GLASER³ lobt die Milch für die Asthmatherapie. Ihm scheint der Erfolg der Injektionen vom *Eintritt fieberhafter Reaktion abzuhängen*, er gibt dementsprechend hohe Anfangsdosen, 5—10 ccm nach vorherigem 10 Minuten dauerndem Kochen der Milch im Wasserbad. Er geht dann mit der Dosis herunter und gibt im ganzen etwa 15 Spritzen. Ich selbst wende lieber als Milch das *Hypertherman* (besteht aus Milcheiweiß und einem saprophytischen Colistamm) an, da es nicht nur die Eiweißkörper der Milch, sondern auch Bakterien und bakterielle Substanzen enthält und völlig steril ist. (Bei der Milch ist stets zu befürchten, es könnten ihr einmal durch einfaches Kochen *nicht sterilisierbare Anaerobier* beigemischt sein.) Mit diesem Mittel haben wir einen Ekzemkranken, dessen hartnäckiger 1½ Jahre dauernder, das Gesicht bedeckender Ausschlag sachverständigster dermatologischer Behandlung etwa ¾ Jahre widerstand, nach 14 Subcutaninjektionen geheilt. Ich möchte als Behandlungsbeispiel seine Kurve hier anführen.

18. 11. 1925.	1/4 ccm	16. 12. 1925.	1/2 ccm
20. 11. 1925.	1/2 ccm	17. 12. 1925	Eigenserum . . . 14 ccm
23. 11. 1925.	3/4 ccm	18. 12. 1925.	3/4 ccm
25. 11. 1925.	1 ccm	21. 12. 1925.	3/4 ccm
Entzündung kein Fieber, aussetzen.		28. 12. 1925.	3/4 ccm
30. 11. 1925.	1 ccm	Eindruck, daß das Ekzem	
Aussetzen, starke Entzündung,		an Intensität nachließe.	
stärkerer Ausschlag im Gesicht.		14 Tage aussetzen.	
7. 12. 1925.	1/2 ccm	22. 1. 1926	3/4 ccm
11. 12. 1925.	1/2 ccm	Am 22. 1. 1926 war das Ekzem	
14. 12. 1925.	1/2 ccm	endlich verschwunden	

Als keim- und toxfreies Milcheiweißpräparat wird neuerdings vielfach *Aolan* (BEIERSDORF) verwandt.

Hypertherman bewährte sich uns auch gut gegen Urticaria und Asthma. Ich habe wie GLASER u. a. stets den Eindruck, daß das Wesentliche die *Erzeugung einer lokalen, bzw. auch allgemeinen „Reaktion“*, d. h. eines kleinen Shocks, wenn man will, einer kolloidalen Krise ist. Diese Reaktion kann sehr klein und unbedeutend sein, aber nach unserer praktischen Erfahrung ist ohne sie der Erfolg zweifelhaft (vgl. auch LEDERER⁴).

Wenn wir Patienten, die eine starke Hautreaktion gegen Pferdeschuppen geben, im übrigen aber ihrem ganzen Verhalten nach gar nicht pferdeallergisch sind, mit Extrakten dieser Substanz behandeln, so ist das ja wohl auch eine unspezifische Desensibilisierung, obschon wir das vorläufig nicht mit voller Sicherheit sagen können. Es scheint eben, daß von jeder Theorie abgesehen, ganz allgemein die Stoffe, die eine starke Hautreaktion veranlassen, sich besonders gut zur Desensibilisierung eignen; dafür sprechen auch unsere eigenen Erfahrungen. Gerade auch aus diesem Grund scheint mir die Anstellung von Hautproben von großem Wert, wenn wir auch in noch so vielen Fällen keine Sicherheit über die tatsächliche ätiologische Bedeutung der injizierten Extraktstoffe bekommen.

¹ SCHIFF: Amer. J. med. Sci. 166, Nr 5 (1923).

² STORM VAN LEEUWEN: Ther. Gegenw. 1924, H. 3.

³ GLASER: Ther. Gegenw. 1924, H. 5.

⁴ LEDERER: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 3.

Es gibt Stoffe, gegen die Allergiker bei der unspezifischen Behandlung noch kräftiger zu reagieren scheinen als auf tierische oder pflanzliche Eiweißkörper und Vaccinen. Eine besondere Bedeutung als allgemeines und unspezifisches Desensibilisierungsmittel hat seit längerer Zeit das *Tuberkulin* (vgl. über Tuberkulin auch S. 40) gewonnen. Schon 1920 haben RANKE¹, ferner PIETROFORTE² und dann französische Autoren *Asthma* mit Tuberkulin behandelt. STORM VAN LEEUWEN³ empfahl wohl am entschiedensten das Mittel als besonders geeignet für Asthma- und Heuschnupfendesensibilisierung. Er ging von folgenden allgemeinen Gedanken aus: Sei der menschliche Körper in einem Zustand erhöhter Empfindlichkeit gegen Tuberkulin, so sei vielleicht überhaupt seine „allergische Disposition“ seine Neigung auf alle möglichen Stoffe mit dem charakteristischen Symptomenkomplex zu reagieren, erhöht (vgl. die Untersuchungen SELTERS S. 41). Darunter falle dann auch die Disposition zu Asthma und Heuschnupfen. Da man mit kleinen Tuberkulindosen die Empfindlichkeit für Tuberkulin vermindern könne, würde sie dann wohl auch für andere Allergene abnehmen. Man erkennt, daß bei dieser Hypothese die *Krankheit* Tuberkulose keine Rolle spielt. Die Asthmatiker und *Allergiker zeigen sehr häufig unspezifisch erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit* ohne jeden Anhaltspunkt für bestehende Tuberkulose. STORM VAN LEEUWEN stellte dann ebenfalls wie RANKE u. a. praktische Versuche an Asthmatikern an, die zum Teil sehr befriedigend ausfielen. In der Tat konnte er die Beobachtung machen, daß Asthmatiker mit starker Intracutanreaktion auf Proteine auch starke PIRQUET-Reaktion zeigten. Es wurden indes nur Patienten mit deutlicher positiver PIRQUET-Reaktion (die im übrigen sonst keine tuberkulösen Anzeichen boten) behandelt, denn nur bei diesen war ein wirksamer Einfluß des Tuberkulins zu erwarten. Es ist kein Zweifel, daß bei Asthmatikern schon durch relativ kleine Tuberkulindosen *Asthmafälle ausgelöst* und nach dieser „Shockwirkung“ für längere Zeit unterdrückt werden können. Vgl. auch den von mir S. 215 zitierten Fall.

BOUVEYRON⁴ konnte bei Asthmakranken mit Tuberkulin auch dann Anfälle hervorrufen, wenn sie mit dem Mittel sehr schwache Cutanreaktion gaben. Aber mit ansteigenden kleinen Tuberkulindosen konnte auch er die Anfälle zum Verschwinden bringen. Seine Anfangsdosis ist: 1/1000 mg. Jede Woche Verdoppelung der Dosis bis zur Enddosis 1/10 und mehr. Maximaldosis 2 Monate lang. BONNAMOUR und DUQUAIRE⁵, Anhänger einer vorwiegend tuberkulösen Ätiologie des Asthmas, behandeln statt mit Tuberkulin mit einer Vaccine, die aus abgetöteten und entfetteten (aber mit 10% nicht entfetteten gemischten) Tuberkelbacillen besteht.

Ich habe schon 1922 die Ansicht vertreten, daß Tuberkulin bei Asthma und allergischen Zuständen vielleicht im Sinne einer unspezifischen Proteinkörpertherapie oder vielleicht durch seinen Peptongehalt wirkt⁶, es mögen aber noch besondere bisher unbekannte „allergene“ Substanzen eine Rolle spielen, man vergleiche z. B. die starke Wirkung der Menschenhautschuppen. LIEBERMEISTER⁷ gelang es übrigens in keinem Fall durch Tuberkulin dauernde Heilung des Asthmas zu erzielen. Auch ARJEFF⁸ ist auf Grund seiner Erfahrungen skeptisch

¹ RANKE: Münch. med. Wschr. 1920.

² PIETROFORTE: Reforma med. nap. 1920.

³ STORM VAN LEEUWEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1921, Nr 10.

⁴ BOUVEYRON: C. r. Soc. Biol. Paris 86 (1922).

⁵ BONNAMOUR u. DUQUAIRE: Lyon méd. 131 (1922).

⁶ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

⁷ LIEBERMEISTER: Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1921.

⁸ ARJEFF: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 24.

gegen die Tuberkulinbehandlung des Asthmas. Man hat auch hier den Eindruck, daß die Eignung der Fälle offenbar sehr verschieden ist. Nur wo infolge der Behandlung „Reaktionen“, objektiv und subjektiv wahrnehmbare, entstehen, darf in der Regel ein Erfolg erwartet werden. Eine offene Frage ist dann noch, ob *sehr starke* Reaktion auf Tuberkulin bei Asthmatikern wirklich nur Anzeichen einer allgemeinen allergischen Disposition oder vielfach doch ein solches latenter tuberkulöser Grundlage des Asthmas darstellt. Bei der großen Häufigkeit der Tuberkulose ist die letztere Annahme nicht ganz von der Hand zu weisen, könnte auch die Unterschiede in der Wirkung des Tuberkulins erklären. Allerdings sprechen Beobachtungen R. CAHNS¹, der übrigens bei seinem kindlichen Asthma-material einige bemerkenswerte Erfolge der Tuberkulinbehandlung sah, einigermaßen gegen tuberkulöse Ätiologie des Asthmas. Es fehlten nämlich bei 29 von 30 untersuchten Asthma-kindern alle klinischen Zeichen von Tuberkulose, sowie hereditäre Belastung.

STORM VAN LEEUWEN², der mit Tuberkulin besonders große Erfahrung besitzt, geht folgendermaßen vor. Sein Prinzip ist, mit kleinen Dosen anzufangen, schnell zu steigen, bis der Patient entweder beschwerdefrei ist oder eine starke lokale Reaktion auftritt. Auch bei Erfolglosigkeit der Behandlung wird abgebrochen. Ist der Patient beschwerdefrei geworden, so wird mit der Dosis im allgemeinen nicht mehr angestiegen und nur einmal wöchentlich, später einmal alle 14 Tage injiziert. Deutliche lokale Reaktion bei gleichzeitiger Besserung erlaubt Fortsetzung der Injektionen, ja man soll dann so dosieren, daß deutliche lokale Reaktionen entstehen. STORM VAN LEEUWEN verwendet nur *Alttuberkulin*-KOCH und beginnt bei hochempfindlichen Patienten (deshalb vorher Intracutanreaktion oder PIRQUET!) mit Verdünnung 1:10000000, bei geringer Empfindlichkeit 1:1000000. Im Anfang wöchentlich zwei Injektionen, später eine. Schließlich alle 14 Tage, dann alle 3 Wochen eine. In günstigen Fällen ist man in 3—4 Monaten beim 3wöchentlichen Turnus angelangt, der dann noch bis zu 1 Jahr beibehalten wird. STORM VAN LEEUWEN macht darauf aufmerksam, daß man *leicht zu hoch dosieren* kann, und daß der Zustand des Kranken dann oft plötzlich besser wird, wenn man aufhört oder kleinere Dosen gibt. STORM VAN LEEUWEN hatte in 50% *Heilung* oder nahezu Heilung, in 38% Besserung, war mit 12% erfolglos.

Schwefel: Nachdem Schwefelölinjektionen von französischen Autoren zur Behandlung von Arthritiden empfohlen waren, berichtete in Deutschland 1921 MEYER-BISCH³ wohl als erster über seine Erfahrungen bei Gelenkleiden. Im Laufe der letzten Jahre bewährte sich die parenterale Schwefelölinjektion als Reiztherapie gut, nicht nur bei Gelenkerkrankungen, auch bei anderen Indikationen für eine Reizbehandlung. STORM VAN LEEUWEN versuchte meines Wissens zuerst die Schwefeltherapie bei *Asthma* und *anderen allergischen Zuständen*. Er war mit den Erfolgen sehr zufrieden und zieht Schwefelöl der Milch vor, da man bei dieser vor Anaphylaxie nicht sicher ist. Die Durchschnittsdosis ist *1 ccm einer 1%igen Lösung von Sulfur praecipitatum in Olivenöl intramuskulär*. Es folgt in der Regel eine schmerzhafte Lokal- und eine fieberhafte Allgemeinreaktion. War die Reaktion zu stark, muß man mit der Dosis heruntergehen auf 0,1—0,5 ccm. Sicher in jedem Fall ist der Erfolg mit Schwefelöl natürlich nicht, es gibt refraktäre Fälle, individuelle Anpassung der Dosis, bald mehr, bald weniger ist notwendig. Wir haben in letzter Zeit gern das *Sulfurogel*-HEYDEN angewandt, eine Schwefelsuspension in Gelatine. Die Suspension

¹ CAHN, R.: Jb. Kinderheilk. 103 (1923).

² STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.

³ MEYER-BISCH: Z. klin. Med. 94 (1922).

des Schwefels ist feiner und stabiler, macht geringere Schmerzen. Man gibt als erste Injektion 0,2 intramuskulär, später 0,3 ccm. Nur wenn jede Reaktion ausbleibt 0,5 ccm.

Neuerdings stellte NICCOLINI¹ an Kaninchen Versuche über die antianaphylaktische Wirkung des Schwefels an. Er benützte eine 1%ige alkoholische Schwefellösung. Die Symptome des anaphylaktischen Serumshocks konnten fast stets abgeschwächt oder verzögert werden.

Ein neues Schwefelpräparat ist das von ROST eingeführte *Allergesan*.

Wenn es für den therapeutischen Erfolg, wie es nicht unwahrscheinlich ist, in erster Linie auf die Erzielung einer allergischen Reaktion ankommt, so ist der Gedanke nahelegend, *Shockgifte selbst* einzuspritzen. Wir haben vorn ausführlich dargestellt, wie sehr die Histaminwirkung der des anaphylaktischen Shocks gleicht. Tatsächlich nahm nun RAMIREZ² an Asthmatikern Versuche mit *Injektion von Histaminlösungen* vor. Die Kranken reagierten auf cutane Einverleibung von Histaminverdünnungen 1:10000 viel stärker als normale Kontrollpersonen. Dies ließe sich vom Standpunkte einer allergischen Diathese oder Disposition, einer erhöhten Reizbarkeit besonders des Gefäß- und Capillarsystems gegen Shockgifte wohl begreifen. RAMIREZ nahm aber auch bei 10 Asthmatikern *therapeutische Versuche* mit subcutanen Histamininjektionen (anfangs 1/10 ccm einer Lösung von 1—2 mg in 1 ccm, steigend bis 6—10 ccm einer Lösung von 2 mg in 1 ccm) vor und konnte bei 2 Patienten erhebliche Besserung verzeichnen. Bekanntlich enthält auch Pepton Witte Histamin.

Von der Beobachtung ausgehend, daß *starke Intracutanreaktion* allein schon meist für einige Tage die allergische Anfallsbereitschaft herabsetzen und Anfälle zum Verschwinden bringen kann, versuchten auch wir das *Histamin*, mit dem man ja in Lösungen 1:1000 bzw. 1:10000 stets sehr starke Reaktionen erzielen kann und das in Ampullen (1:1000) im Handel zu haben ist. Wir sahen z. B. bei einem Fall von Asthma und einem Fall von hartnäckigem Ekzem recht günstige Beeinflussung von alle 2 Tage wiederholten *Intracutaninjektionen mit Histamin* (vgl. S. 28f.). MILBRADT und dann KÖHLER³ teilen gute Behandlungserfolge von Allergien durch Injektionen eines *Hautextraktes* mit. Es handelt sich um einen von den Nordmarkwerken hergestellten wässrigen Preßsaft der Haut, von dem bis zu 10 ccm intravenös injiziert wurden.

LUMIÈRE⁴ rühmt den günstigen Einfluß von *Magnesiumthiosulfat* bei allergisch-anaphylaktischen Zuständen. Diese Wirkung wird darauf zurückgeführt, daß die *Thiosulfate* die Form der Niederschläge verändern und Niederschlagsbildung in den Gewebssäften verhindern sollen. Auch soll Magnesiumthiosulfat die Leberfunktion anregen.

In neuerer Zeit hat die Behandlung des Asthmas und anderer allergischer Krankheiten mit *Röntgenbestrahlungen* sehr bemerkenswerte Erfolge zu verzeichnen. Zuerst wohl behandelte SCHILLING⁵ 1906 Fälle von Asthma mit Röntgenbestrahlung, ferner GOTTSCHALK⁶, KLEWITZ⁷, DREY und LOSSEN⁸. GRÖDEL⁹ bestrahlte die Milz, ASCOLI und dann EPIFANIO¹⁰ wandten bei 2 Fällen von Bronchialasthma mit „ausgezeichnetem“ Erfolg Röntgenbestrahlungen der *Hypophysen* an. In einem Fall weitgehende Besserung, im andern völlige Heilung. FRUGONI (s. S. 193) lobt die Hypophysenbestrahlungen, empfiehlt

¹ NICCOLINI: *Rass. Ter. e Pat. clin.* **2**, 313—324 (1930).

² RAMIREZ: *Med. J. a. Rec.* **119** (1924).

³ KÖHLER: *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 136.

⁴ LUMIÈRE: *Progrès méd.* **1931 I**, 110—119.

⁵ SCHILLING: *Dtsch. med. Wschr.* **1909**.

⁶ GOTTSCHALK: *Zit. nach VOLLBRACHT*: *Wien. med. Wschr.* **1924**, Nr 2.

⁷ KLEWITZ: *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 9; *Klin. Wschr.* **1924**, 228; *Strahlenther.* **1921**.

⁸ DREY u. LOSSEN: *Strahlenther.* **10** (1920).

⁹ GRÖDEL: *Verh. dtsh. Röntgen-Ges.* **12**.

¹⁰ ASCOLI u. EPIFANIO: *Radiol. med.* **8** (1921).

außerdem Thyreoidinjektionen 5—25 mg steigend. Über *Bestrahlungsbehandlung des Asthmas* sind in der neueren Literatur noch weitere Erfahrungen niedergelegt. Mit Röntgenstrahlen wurden an der Königsberger Klinik von KLEWITZ¹ Untersuchungen vorgenommen. Bei 24 bestrahlten Asthmatikern sah er 17mal Erfolge, d. h. erhebliche Besserung, mitunter völlige Heilung. Auch C. PÖHLMANN² u. a. hatten günstige Erfolge durch Milzbestrahlung beim Asthma. Weitere Mitteilungen von KLEWITZ³ sprechen von 30% Heilung und 32% wesentlicher Besserung. Ähnlich MARUM⁴. Im Gegensatz zu den Italienern bestrahlt KLEWITZ die *Lungen* (7 Felder, 10:15. Dosis pro Feld $\frac{1}{3}$ HED., Zinkfilter, Symmetrieapparat). Zwei Bestrahlungsreihen hintereinander, eine dritte bei ungenügendem Erfolg nach etwa 6 Wochen. Auch nach PRITZEL⁵ wirken Röntgenstrahlen sehr günstig, besonderen Erfolg hat er bei 6 reinen Fällen von Asthma nervosum.

HAJÓS⁶ an der 3. med. Klinik in Budapest hat sich bemüht, die theoretische Erklärung für die zweifellos vorhandene günstige Wirkung der Röntgenbestrahlung zu finden. Da die Röntgenstrahlen stark zellschädigend wirken, ist die Resorption von Eiweißzerfallsprodukten gegeben und der Gedanke einer Analogie mit Proteinkörpertherapie nicht unwahrscheinlich. HAJÓS ging von dem Gedanken aus, bei der Röntgenbestrahlung könnte die desensibilisierende Wirkung von peptonartigen Körpern eine Rolle spielen (vgl. S. 163, Peptontherapie). Es wurden Meerschweinchen mit 0,01 Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert. Nach 21 Tagen wurde reinjiziert, kurz vorher wurden die Tiere jedoch mit Dosen bis zu $\frac{1}{10}$ HED. bestrahlt. Durch diese Bestrahlung konnte der anaphylaktische Shock verhindert bzw. stark abgemildert werden. Diese desensibilisierende Wirkung auf den anaphylaktischen Shock der Meerschweinchen kam jedoch nicht zustande, wenn die Tiere hungerten. Nach HAJÓS wird durch die Bestrahlung eine Leberschädigung hervorgerufen (positive Hämoklasie, Urobilinurie), wodurch desensibilisierende Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen. Auch in 8—9 Asthmafällen gelang HAJÓS die vorübergehende Beseitigung der Anfälle, was er ebenfalls als Desensibilisierung auffaßt.

CAPELLI⁷ studierte den Einfluß der *Röntgenbestrahlung* auf das anaphylaktische Kaninchen. Er ließ die Bestrahlung vor und unmittelbar nach der sensibilisierenden Injektion einwirken. Die Wirksamkeit der Bestrahlung ist stärker, wenn sie der Sensibilisierung nachfolgt, der anaphylaktische Shock wird gemildert. Es scheint, daß die Störung der kolloidalen Instabilität gemildert wird.

KLEWITZ⁸ empfiehlt für die *Asthmabehandlung* die Kombination Tuberkulinbehandlung und Röntgenbestrahlung.

Eine weitere eingehende Bearbeitung, die *Röntgenstrahlenwirkung* auf allergische Krankheiten, wurde von SCHREUS und WILLMS⁹ geliefert. Sie hatten gute Erfolge bei Heufieber, Asthma und Ekzem und geben genaue Dosierungen an. Bei Ekzem konnten sie mit Hilfe der Lappchenprobe zeigen, daß in vielen Fällen die Überempfindlichkeit auf dem bestrahlten Feld herabgesetzt wird.

Heuschnupfen. Feld von 6:8 cm in der Nasengegend mit 120 r bei 0,5 mm Cu, bei einigen Fällen auch das Mediastinum bei Feldgröße 10:15 cm.

Asthma bronchiale. Mediastinum von vorn und von hinten 200 r. HWS 1 mm Cu.

¹ KLEWITZ: Siehe S. 193.

² PÖHLMANN, C.: Münch. med. Wschr. 1925, 57.

³ KLEWITZ: Klin. Wschr. 1924, 228.

⁴ MARUM: Strahlenther. 16 (1924).

⁵ PRITZEL: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 15.

⁶ HAJÓS: Z. exper. Med. 38, 229 (1923).

⁷ CAPELLI: Radiol. med. 17, 1308—1315 (1930).

⁸ KLEWITZ: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 19, 910.

⁹ SCHREUS u. WILLMS: Fortschr. Ther. 7, 266—272 (1931).

Ekzem. Genau abgegrenztes Bestrahlungsfeld auf der rechten Bauchseite mit Ekzemdosis von 100 r bei HWS von 0,04 mm Cu.

MARKOVITS¹ gibt folgende Vorschriften für Asthma: a) bei Bestrahlung der Lungen bzw. Lungenwurzel 20—25% HED pro Feld auf die Haut (KLEWITZ, MARUM). Bei Kindern 10—20% HED pro Feld. b) Bei Bestrahlung der Milz 80% HED auf die Haut (GROEDEL, LOSSEN). Strahlung: hart. Filter: schwer. Bei Bestrahlung der Lunge 4 Felder am Rücken, 3 Felder an der Brust, also 7 Felder mit 10×15 Tubus, täglich 1 Feld (die Herzgegend wird nicht bestrahlt). Bei Milzbestrahlung 12×12 cm. Hilus: 1—2 Felder vorn und hinten. Fokushautentfernung: 23—30 cm Tubus.

Auch SACK² berichtet Günstiges über die Röntgentherapie. Von 45 Asthmafällen wurden 25 dauernd geheilt, bei 7 Fällen beträchtliche Besserung, 4 Fälle reagierten nicht, von 10 Fällen ist nichts bekannt. Die rezidivierenden 10% wurden durch eine Wiederholung der Bestrahlung endgültig geheilt. *Technik.* Meist Hilus allein bestrahlt 4 Felder bei einem Tubus von 6 × 8,23 cm F. H. werden auf den Hilus zentriert. Filter: 0,5 mm Zn und 1 mm Al. Pro Sitzung auf 2 Felder je $\frac{1}{4}$ HED 4 × 2 Brustfelder in Abständen von 10—14 Tagen zwischen je 2 Feldern.

Bei ungenügendem Erfolg nach 10—14 Tagen ein Milzfeld ($\frac{1}{3}$ HED), eventuell zweimal. Nach 4—6 Wochen, falls notwendig, nochmals eine Lungenserie.

Schließlich geben VALLÉRY-RADOT, PASTEUR, BLAMOUTIER³ ausführlichen Bericht über die Technik der Röntgentherapie des Asthmas. VALLÉRY-RADOT, PASTEUR, MAURICE und HUGO⁴ zeigten, daß sowohl *Hypo-* wie *Hyperthermie* den *anaphylaktischen Shok* von Kaninchen verhindern könne, man könne also die Behandlung mancher anaphylaktischer Erscheinungen zweckmäßigerweise mit Hyperthermie kombinieren. Über Fieberbehandlung s. S. 228.

Auch die *Höhensonne* wird neuerdings vielfach herangezogen, besonders zur Asthma- und Heufieberbehandlung.

WARNSHUIS⁵ weist darauf hin, daß hier ebenso wie bei Ekzem und Psoriasis der wesentliche Heilfaktor wohl in der starken *Hautrötung* zu suchen sei. (Zweifelloos handelt es sich auch hier um einen der Reiz- und Proteinkörpertherapie verwandten Vorgang.) Die Bestrahlungen sollen sofort bis zur Toleranzgrenze gehen.

In dem Wiener physikalisch-therapeutischen Institut von KOWARSCHIK wird das *Asthma* mit einer *Kombination* von *Diathermiebehandlung* der Lungen und *Quarzlichtbestrahlung* des Brustkorbes erfolgreich bekämpft (WELLISCH⁶).

Möglicherweise müßte auch die Heilung allergischer Zustände durch die *Erzielung einer Leukocytose* bei gleichzeitiger spezifischer oder unspezifischer Desensibilisierung beschleunigt oder unterstützt werden können. Neuerdings erreichten SICARD, PARAF und WALICH⁷ mit subcutanen Injektionen von 10—20% sterilen *Tapiokalösungen* Leukocytosen von 20—30000 und sahen Erfolge bei Infektionen.

Die Behandlung mit *Hormonpräparaten* ist ebenfalls versucht worden, besonders mit *Milzpräparaten*. Diese wurden wohl zuerst von MAYR und MONCORPS⁸ gegen jene Zustände befürwortet, die mit Eosinophilie einhergehen, z. B. allergische Hautkrankheiten (vgl. S. 146).

¹ MARKOVITS: Röntgentherapie. Leipzig: Georg Thieme 1934.

² SACK: Röntgenprax. 2, 890—896 (1930).

³ VALLÉRY-RADOT, PASTEUR, GIBERT u. BLAMOUTIER: Rev. Actinol. 8, 255—259 (1932).

⁴ VALLÉRY-RADOT, PASTEUR, MAURIC u. HUGO: Presse méd. 1931 II, 1845—1846.

⁵ WARNSHUIS: Arch. phys. Ther. 11, 532—536 (1930).

⁶ WELLISCH: Med. Klin. 1931 I, 244—246.

⁷ SICARD, PARAF u. WALLICH: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 1086 (1927).

⁸ MAYR u. MONCORPS: Münch. med. Wschr. 72, Nr 17 (1925); vgl. S. 146.

VALLÉRY-RADOT, PASTEUR und BLAMOUTIER¹ sahen in Fällen von Urticaria, QUINCKE'schem Ödem und Ekzem zum Teil recht gute Erfolge mit einem stark konzentrierten *Schweinemilzextrakt*, wobei sie von den Untersuchungen von MAYR und MONCORPS ausgingen. Das selbstbereitete Milzextrakt wurde sorgfältig enteiweißt. Die erste Injektion betrug 2 ccm, sie stiegen an bis zu 10 ccm, Einspritzung durchschnittlich alle 2 Tage. Die günstige Wirkung bei Ekzem wurde in der Aussprache von M. SÉZARY bestätigt. HUTTEN² lobt *Milzbehandlung* bei allergischen Zuständen der oberen Luftwege mit dem Präparat Reticulon der Firma Promonta.

Noch ganz ungeklärt und bezüglich des therapeutischen Erfolges noch unbestätigt ist die Wirkung von *Leberpräparaten* auf allergische Zustände. Nach SUGIMOTO³ kommen dem Präparat *Heparin* (reines Leberpulver) antianaphylaktische Wirkungen zu, die angeblich auf einer Hemmung der Antigen-Antikörperwirkung beruhen sollen (vgl. S. 227).

Spezifische Therapie.

A. Durch Desensibilisierung.

Auch die *spezifische Desensibilisierung* mit dem Allergen, das den allergischen Zustand veranlaßt, hat ihre Wurzeln in den Ergebnissen der experimentellen Anaphylaxie. Wird einem mit Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen bei der Reinjektion nur so viel Pferdeserum eingespritzt, daß es zwar krank wird, aber den Shock überlebt, so ist es jetzt gegen weitere Injektionen desselben Serums unempfindlich. Dieser Zustand tritt meist rasch nach der Reinjektion ein, hält aber nicht sehr lange an. OTTO⁴ zeigte, daß man unter geringerer Gefährdung des Tieres den Zustand der Antianaphylaxie auch durch mehrere, von kleinen zu großen Dosen ansteigenden Injektionen des Anaphylaktogens erreichen kann (s. S. 38). In diesen Versuchen ist, soviel wir bis jetzt übersehen, das ganze Prinzip unserer spezifischen therapeutischen Desensibilisierungsmethoden enthalten. Wieweit bis jetzt noch unübersehbare, *nicht spezifische Reizkörperwirkungen* auch hierbei zur Geltung kommen, ist noch ungeklärt. Wesentlich ist aber auch hier: Beginn mit kleinen, ja kleinsten Dosen, allmähliches Ansteigen der Injektionsmengen. Auch hier ist charakteristisch die *Begrenzung der Wirkung auf eine nicht allzu lange Zeit*. Jeder Arzt, der sich desensibilisierender Methoden bedient, sollte sich stets vor Augen halten, daß *zu lange Fortführung der Kur* für den Patienten *bedenklich* werden kann, besonders wenn es sich um Injektionen von Proteinstoffen handelt. Es kann bis zu *kachektischem Kräfteverfall* kommen und JAFFE⁵ hat neuerdings an Mäuseversuchen nachgewiesen, daß fortgesetzte intramuskuläre Injektionen von Casein schließlich *Amyloidose fast sämtlicher Organe herbeiführen*.

Es können durch Überdosierung schon abgeklungene allergische Anfälle wieder einsetzen. Im großen und ganzen kann man die DOERRSchen Vorschläge zur Richtschnur nehmen: mit 0,1 jener Höchstkonzentration, die bei den betreffenden Patienten gerade keine positive Intracutanreaktion mehr hervorzurufen vermag, in der Regel 0,1 der 100000fachen Verdünnung — zu beginnen. Im

¹ VALLÉRY-RADOT, PASTEUR u. BLAMOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 46, 1666—1671 (1930).

² HUTTEN: Mschr. Ohrenheilk. 66, 86 (1932).

³ SUGIMOTO: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) 42, 2613—2630 u. deutsche Zusammenfassung 2631 (1930).

⁴ OTTO: Z. Hyg. 95 (1922).

⁵ JAFFE: Arch. Path. u. Labor. Med. 1, 25 (1926).

Anfang, solange die Dosen klein sind, kann man 2—3mal wöchentlich subcutan injizieren, bei den höheren Dosen nur 1mal wöchentlich. Die Dauer der wöchentlichen Injektionen schwankt je nach dem Erfolg von 3 bis mehreren Wochen. Es ist rätlich, auch nach Besserung die zuletzt erreichte Dosis noch alle 14 Tage oder alle Monate 1mal einzuspritzen, etwa noch ein halbes bis ein ganzes Jahr. Hat man überdosiert, so machen sich meist lokale oder allgemein allergische Erscheinungen bemerkbar. Man muß längere Pausen eintreten lassen, bzw. wenn man schon bei höheren Dosen angelangt ist, ganz aufhören. Bezüglich des biologischen Vorganges bei der Desensibilisierung weisen LEVINE und COCA¹ darauf hin, daß Neutralisierung des idiosynkrasischen Antikörpers nicht in Frage kommen könne, auch wenn der Erfolg der Desensibilisierung unbestritten sei. Man kann klinische Heilung oder Verminderung der Hautallergie beobachten, es kann aber auch während der Injektionen die Hautallergie abnehmen, dagegen der Antikörpertiter ansteigen. Ähnlich BLACK². LEVINE und COCA denken an eine *Erhöhung der Toleranz des Shockgewebes* durch eine Art *Gewöhnung*.

Unsere eigenen Erfahrungen mit Desensibilisierungsmethoden bei Asthmatikern ergaben jedenfalls, daß schon durch Intracutanreaktionen Anfälle zum Verschwinden gebracht und durch häufigere Wiederholung solcher Injektionen auch für längere Zeit wegbleiben können. Ebenso kann durch Subcutaninjektionen solcher Allergenextrakte, die starke Hautreaktionen gaben, für kürzere oder längere Zeit Anfallsfreiheit erzielt werden, wobei die Heilung in der Regel auf Wochen und Monate begrenzt ist. Da wir bei weitaus der Mehrzahl unserer Kranken zwar vielfach mit dem einen oder anderen Extrakt starke Reaktionen hatten, aber die tatsächliche Allergenwirkung auf die Shockorgane nicht oder nicht mit Sicherheit nachweisen konnten, benützten wir zu den Desensibilisierungsversuchen öfters die am stärksten wirkenden Extrakte, meist Pferdeschuppen- oder Staubextrakte. Bei Durchführung *intermittierender* Injektionen konnten wir *auch für längere Zeit* Anfallsfreiheit erzielen. Ich möchte aber entschieden dafür eintreten, bei einwandfrei nachgewiesener *monovalenter* Allergie immer in allererster Linie mit dem *spezifischen* Allergen zu desensibilisieren. Mit Erfolg wanden wir mit PASTEUR VALLERY-, RADOT und HAGUENAU auch *Intracutaninjektionen* zur Therapie an. Wir setzten anfangs täglich oder alle 2—3 Tage eine Quaddel (meist mit Pferdeschuppenextrakt), später wöchentlich oder 14tägig und konnten so geeignete Kranke längere Zeit anfallsfrei halten. STEWART³ teilt in einer neueren Arbeit über 202 Asthmafälle (die merkwürdigerweise meist gegen Federn empfindlich waren) mit, daß die spezifische Desensibilisierung in vielen Fällen *keine dauernden Erfolge* erzielt. Aber Dauererfolge zu erwarten, widerspräche schon dem Wesen der Desensibilisierung, man muß zunächst auch mit zeitweiligen Heilungen oder Besserungen zufrieden sein. Wir schrieben (KÄMMERER und APAZA-FUENTES⁴): Trotzdem die Erfolge mit der desensibilisierenden Therapie *bis jetzt nicht sehr begeistert* sind, hoffen wir doch, daß ihre Leistungen mit der Zeit verbessert werden können, wenn erst die *Gesetzmäßigkeiten* näher erforscht, wenn die *allergenen Substanzen* in ihrem *Wesen* besser erkannt sind und beliebig *angereichert* werden können bzw. wenn der eigenartige

¹ LEVINE u. COCA: J. of Immun. 11, Nr 6, 411—464 (1926).

² BLACK: Some pressing problems in allergy. J. amer. med. Assoc. 99 I (1932).

³ STEWART: J. Labor. a. clin. Med. 12, 1179 (1927).

⁴ KÄMMERER u. APAZA-FUENTES: Münch. med. Wschr. 1927, 1651.

Vorgang klarer erfaßt ist, der in dem raschen Verschwinden eines allergischen Anfalls nach einer unbedeutenden Hautentzündung infolge einer Extraktinjektion besteht. Es wird erst *aus langen experimentellen Erfahrungsreihen heraus* erlernt werden können, die geeigneten, vielleicht nicht immer gleichen Extrakte bzw. Extraktmischungen, die geeigneten *Dosierungen*, die geeigneten *Zwischenräume* richtig zu treffen. In ähnlichem Sinne spricht sich in der 2. Auflage seines Buches „*Allergische Krankheiten*“ STORM VAN LEEUWEN¹ aus, indem er meint, „daß vielleicht alle spezifischen Fälle mit spezifischen Methoden desensibilisiert werden könnten, wenn die *richtige Methode* gefunden würde. In den Fällen, in denen das bis jetzt noch nicht gelungen ist, kann man annehmen, daß diese richtige Methode noch nicht gefunden ist. Daraus läßt sich folgern, daß in Zukunft eine spezifische Therapie wahrscheinlich in größerem Umfang möglich sein wird als jetzt“.

Nahrungsmittel. Hat man mit den im diagnostischen Teil dargestellten Methoden, besonders auch mit Hilfe von Hunger und Diät per exclusionem ein Nahrungsmittel oder mehrere als Allergene erkannt, so bewährt sich am besten, das oder die Nahrungsmittel aus der Kost wegzulassen. Wo das nicht angängig ist, bleibt der Weg der *Desensibilisierung*. Auch hier haben wir zwei Möglichkeiten: *parenterale Injektionsbehandlung* und *stomachale Einnahme* kleinster Mengen vor der Mahlzeit — eine „*skeptophylaktische*“ Behandlung in dem S. 162 erörterten Sinn. Es ist eine gute Idee COKEs², sich zu diesem letzteren Zweck vom Apotheker *Pillen* aus dem betreffenden Nahrungsmittel (oder auch sonstigen Allergen) bereiten und den Patienten auf diese Weise die gewünschte minimale Menge als Arznei einnehmen zu lassen. Die Dosierung wird so auch eine viel exaktere, kann je nach der Wirkung präziser verringert oder gesteigert werden. Ein Beispiel COKEs wird sein Vorgehen am besten verständlich machen. Ein Patient war überempfindlich gegen Bohnen und Erbsen. Er mußte desensibilisiert werden, da er regelmäßig mit diesen beiden Stoffen in sehr feiner Verstäubung in seinem Müllereiberuf in Berührung kam. COKE verschrieb *Pillen*, die $\frac{1}{4}$ gran (= 0,0162 g) von zerstoßenen Bohnen und Erbsen enthielten, dreimal am Tag zu nehmen. Gegen dieses Quantum sträubte sich der Patient, da es ihm Beschwerden machte, der Gehalt der Pille an Bohnen und Erbsenmehl wurde auf $\frac{1}{8}$ gran (0,0081 g) reduziert. Nach wenigen Tagen wurde die Zahl der einzunehmenden Pillen stufenweise vermehrt, bis eine genügende Desensibilisierung gegen Erbsen und Bohnen erzielt und der Mann imstande war, seinen Beruf auszuüben. Entsprechend den von COKE verwendeten Mengenverhältnissen schlage ich vor, *mit Pillen von 0,01 g Nahrungsmittelsubstanz zu beginnen, bei Unverträglichkeit mit 0,005 g*. Für die einzelnen Nahrungsmittel wird diese Pillenmethode bezüglich Zubereitung des Nahrungsmittels und seiner Menge dann sinngemäß zu variieren sein. DOERR gibt folgende *Dosierung*: 1. bis 7. Tag: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mg trockenes Eiweiß. 8. bis 12. Tag: 10, 12, 14, 16, 18 mg trockenes Eiweiß. 13. bis 17. Tag: 20, 24, 28, 32, 36 mg trockenes Eiweiß. 18. bis 23. Tag: 40, 50, 60, 70, 80, 90 mg trockenes Eiweiß. Auch für Arzneimittelidiosynkrasien empfiehlt sich die skeptophylaktische Methode und auch hier die Pillenform. Eine minimale Menge des Arzneimittels, etwa 1 Stunde vor der Volldosis gegeben, kann das Ausbleiben der allergischen Erscheinungen

¹ STORM VAN LEEUWEN: *Allergische Krankheiten*, 2. Aufl., S. 77—79. Berlin: Julius Springer 1928.

² COKE: *Asthma*, WRIGHT, Bristol 1923.

veranlassen (vgl. S. 162). Hierher gehört auch die S. 159 besprochene LUTHLEN-URBACHSche Propeptantherapie.

Zur *parenteralen* Desensibilisierung gegen Nahrungsmittel verwendet man die zur Diagnose benützten Extrakte und beginnt mit minimalsten Dosen, für die der Ausfall der diagnostischen Hautreaktion maßgebend ist. Es ist rätlich, eine Anzahl Extraktverdünnungen vorher *intracutan* zu injizieren, etwa bei 1 : 1 000 000 beginnend, um sich von der Stärke der Reaktionen zu überzeugen. Für die erste Subcutaninjektion nimmt man ein Quantum, das eben keine Reaktion mehr gab, steigt allmählich an und richtet sich nach der Stärke der Reaktionen, dem Fortschritt der Besserung. Eine Abnahme der *Hautempfindlichkeit* soll angestrebt werden.

CAULFIELD¹ hält die Einspritzung mit dem als Allergen erkannten Nahrungstoff für das beste Mittel zur Desensibilisierung, falls der schädliche Eiweißkörper nicht aus der Nahrung bzw. der Umgebung zu entfernen ist. CAULFIELD beginnt mit der Dosis, die zwar eine lokale, aber keine Allgemeinreaktion hervorruft, er spritzt in Zwischenräumen von 2—4 Tagen, ist bestrebt eine möglichst hohe Schlußdosis zu erzielen. (Beginn etwa mit 1 : 20 000, Abschluß mit 1 : 5.) Die Injektionen werden in der Regel *subcutan* gegeben.

PASTEUR VALLÉRY-RADOT und HAGUENAU² haben ein Verfahren der Desensibilisierung mit *cutanen* Reaktionen ausgearbeitet. Sie legen also auch zu therapeutischen Zwecken nur *scarifizierende Impfschnitzchen* an, auf die sie das Allergenextrakt bringen. Es ist zweifellos auch auf diese Weise Allgemeinwirkung möglich, die Autoren berufen sich darauf, daß eine Cutanreaktion mit dem spezifischen Antigen eine hämoklasische Krise auslösen kann, ja klinische Symptome der Anaphylaxie. Nach ihrer Angabe gelingt es mit dieser Methode zu desensibilisieren, man muß die spezifischen Cutanreaktionen wochenlang fortsetzen. Sie sahen Cutanreaktionen negativ werden. Im Falle gleicher oder ähnlicher Leistungskraft wie die der Subcutanmethoden hat das Verfahren zweifellos den Vorzug der *Einfachheit* und *relativen Gefährlosigkeit*. In Deutschland fehlen wohl noch Erfahrungen, doch wurde die Methode schon von verschiedenen französischen Autoren verwandt. Von den PONNDORFSchen *Tuberkulinscarifikationen* unterscheidet sich das PASTEUR-HAGUENAUsche Verfahren eigentlich nur durch die Spezifität der Allergene. Auch mit der PONNDORFSchen Methode kann man bei allergischen Zuständen Besserung sehen, was nach dem Vorausgegangenem den Leser nicht wundern wird, besonders nachdem wir die starke Reaktivität des Tuberkulins bei allergischen Zuständen kennen. Was mich am PONNDORFSchen Verfahren abschreckt, ist die *ungenau* Dosierung des Tuberkulins, zu der man durch die Ausbreitung auf die große scarifizierte Hautfläche genötigt ist. Übrigens ist bei allen cutanen Desensibilisierungsmethoden zu bedenken, daß vielleicht doch *durch eine besondere noch unbekannt*e Reaktionsfähigkeit der *Epidermis* eine stärkere Desensibilisierung als bei der Subcutanmethode theoretisch denkbar wäre. HAJÓS³ konnte ebenfalls durch *cutane* Einverleibung je einem Fall von Stauballergie bzw. Hühnereiidiosynkrasie desensibilisieren. Er rieb die Allergensubstanzen täglich in die oberflächlich geritzte Haut ein.

Es sei auch hier im therapeutischen Teil nochmals erwähnt, daß die im Handel *erhältlichen getrockneten oder wässrigen Erweißantigene* nicht stets zuverlässig und auch im getrockneten Zustand nicht immer haltbar sind.

2. *Epidermisbestandteile*. Auch hierfür findet man die Extraktbereitung im diagnostischen Teil. Man denke besonders an *Pferde, Katzen, Hunde, Kaninchen, Federn*. Es ist selbstverständlich, daß Vermeidung der betreffenden Tierhaare oder Federn die beste Therapie darstellt und angestrebt werden soll. Bei Vornahme der Desensibilisierung muß man ebenfalls zuerst durch cutane oder

¹ CAULFIELD: J. amer. med. Assoc. 76 (1921).

² PASTEUR VALLÉRY-RADOT u. HAGUENAU: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1921, 1251.

³ HAJÓS: Ther. Gegenw. 67, 525 (1926).

intracutane Injektion die Verdünnung feststellen, die eben die schwächste Reaktion gibt. COKE sah oft noch Reaktionen mit *millionenfacher Verdünnung seiner Testhaarextrakte*. Man beginnt (nach COKE) mit einer etwas schwächeren Lösung als der, die gerade eben noch eine Hautreaktion gibt und spritzt zunächst nur etwa 0,2 oder 0,3 ccm ein. Die Injektionen erfolgen ein- bis zweimal wöchentlich, für die Anstiege gelten im allgemeinen die Gesichtspunkte (vgl. BANDELIER und RÖPKE¹), die für Tuberkulin und andere Allergene maßgebend sind, das wesentlichste Moment ist stets die Stärke der letzten Reaktion. COKE verdünnt die Lösungen in Multipla von 10 (1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 usw.). STORM VAN LEEUWEN erinnert daran, daß bei seinem Material 95% der Allergiker auf *Menschenhautschuppenextrakt* reagierten. Es wäre daher zu vermuten, daß dieses Material zur Desensibilisierung — allerdings unspezifischen — besonders geeignet wäre.

Als Beispiel, wie etwa die Desensibilisierung fortschreitet, will ich einen Fall von COKE anführen. Die + Zeichen sollen die Stärke der Hautreaktion ausdrücken:

Pferdehaarlösung	4. Februar	4. März	4. April
1:1	++++	++++	+++
1:100	++++	+++	++
1:1000	++++	++	+
1:10000	++++	+	0
1:100000	++	0	0

Bei Allergie gegen *Federn*, wobei es sich sehr häufig um die Federn des *Bettmaterials* handelt, ist die schädliche Substanz sehr oft leicht aus der Umgebung des Kranken zu entfernen. Man muß die Federbetten durch Kopfkissen usw. ersetzen, deren Füllung aus *Kapok* oder sonstigem anderem Material besteht. Ich erinnere übrigens an die Allergenwirkung, die STORM VAN LEEUWEN an mit *Schimmelpilzen verunreinigtem Kapok* feststellte (vgl. S. 221). Bettmaterial enthält ferner sehr häufig *Haare*, z. B. in *Newyork* nicht selten *Kaninchenhaare* (vgl. S. 205). Sind Patienten gegen den Inhalt von Feder- oder Haarkissen empfindlich und ihr Zustand bessert sich nach Entfernung der Kissen nicht, so ist zu vermuten, daß wohl noch Allergie gegen andere Substanzen besteht. Diese müssen gefunden werden. Überhaupt muß man sich stets an die so häufige *Multiplizität* der allergischen Empfindlichkeit erinnern. Auch ist zu bedenken, daß im Haus des Kranken die gleichen Substanzen oft noch in anderer Verwendung vorhanden sind. Ich verweise bezüglich Haar- und Federsubstanzen auf S. 107 f.

3. *Bakterien*. Hier soll die *gesamte bakterielle Vaccinetherapie* der Allergien, auch die *unspezifische*, erörtert werden.

Zur Anwendung *unspezifischer* Vaccinen wird man sich besonders dann veranlaßt sehen, wenn eine bakterielle Genese der allergischen Krankheit zu vermuten, aber die Bakterienart selbst nicht sicherzustellen ist. So kann man Fälle von Asthma, die sich an grippeartige Erkrankungen anschlossen, oft erfolgreich mit *Grippemischvaccine* behandeln. Von den einzelnen Autoren sind die verschiedensten Bakterien verwandt worden. *Streptokokken* scheinen eine besondere asthmogene Bedeutung zu besitzen. ROGER² berichtete 1916 und 1921 über eine Anzahl von Asthmafällen, die er erfolgreich mit einer autogenen

¹ BANDELIER u. RÖPKE: Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Leipzig: Curt Kabitzsch.

² ROGER: Brit. med. J. 1921, 71.

Streptokokkenvaccine behandelte. Die Streptokokken wurden aus dem *Sputum* gezüchtet, die Dosierung der Vaccine war 100 Millionen Keime in 1 ccm Injektionsmenge — 2 ccm subcutan. Zwischenraum: Einige bis 10 Tage. Dauer: 2—3 Monate. Von 40 Fällen wurden 21 geheilt, Beobachtung $\frac{1}{2}$ —4 Jahre, bei 6 Fällen kein Erfolg, bei 13 Kranken vorübergehende Besserung. HEKMANN¹ einer der entschiedensten Verfechter der infektiösen Genese des Bronchialasthmas, lobt die Behandlung mit *Vaccine aus Sputumbakterien des Patienten* ganz besonders. Das Sputum soll möglichst steril während des Asthmaanfalles aufgefangen werden. Nicht immer findet man gleich nach der ersten Züchtung die für eine wirklich wirksame Vaccine geeigneten Bakterien. HEKMANN injiziert in den ersten 8 Wochen einmal wöchentlich, stets mit den Dosen steigend. Dann gibt er noch 5—6 Monate lang monatlich nur eine einzige Injektion. In einzelnen Fällen waren verschiedene Vaccinen zum Erfolg nötig. Auch LARSEN, PADOCK und ALEXANDER² loben die Behandlung mit *Bakterienvaccine bei Asthma in Verbindung mit bronchialer Infektion*. Die Autoren sind für häufige kleine Dosen. RACKEMANN und GRAHAM³ kommen auf Grund ihrer ausgedehnten klinischen Studien zu der Anschauung, daß eine *unspezifische* Wirkung der bakteriellen Vaccinen anzunehmen sei. Das Wesentliche für das Eintreten eines Erfolges schien die *deutliche Reaktion* an der Injektionsstelle zu sein. Immerhin war diese Therapie sehr günstig, bei autogener (d. h. vom Patienten stammender) Bakterienvaccine sahen sie in 53% guten Erfolg, bei einer nicht vom Körper des Patienten erhaltenen Stammvaccine sogar in 68%.

Da die Vaccinebehandlung in manchen Asthmafällen versagte, versuchte VEITCH⁴ eine *Kombination mit Peptonbehandlung*, die ihm die besten Resultate gab. Von 24 Fällen wurden 15 geheilt, 5 erheblich gebessert, 4 wenig gebessert, nur 1 blieb unbeeinflusst.

Die Mischungen von Pepton und Vaccine verwandte er in drei quantitativ abgestuften Graden:

1. 5 ccm 5%ige Peptonlösung (= 0,25 g Pepton 235 Millionen Keime (gemischte katarrhalische Vaccine).

2. 5 ccm 10%ige Peptonlösung (0,5 g) 940 Millionen Keime.

3. 10 ccm 10%ige Peptonlösung (1 g) 1880 Millionen Keime.

Intramuskulär, jeden 7. Tag. Beginn mit der ersten Lösung, eine halbe Spritze. Allmählich ansteigend. Im ganzen 12—24 Injektionen.

Besonders große Erfahrung über bakterielle Vaccinen besitzt W. THOMAS⁵, dem das große Material einer eigenen „Asthmaklinik“ im St. Luke-Hospital in Chicago zur Verfügung steht.

Zur Herstellung der Vaccinen wurden Kulturen *aus verschiedenen Quellen* gewonnen, je nach Lage des einzelnen Falles. War *Sputum* vorhanden, wurde dieses stets verwandt, auch Material aus den *infizierten Nasennebenhöhlen*. Auch von *excidierten Tonsillen*, dann direkt abgeimpft aus *Nase, Pharynx, Tonsillen* in situ. Die Behandlungsvaccinen sind getrennte Aufschwemmungen jeder einzelnen Bakterienart in physiologischer Kochsalzlösung mit 0,25% Trikresol versetzt, jeder Kubikzentimeter enthält etwa 1 Billion Keime. Auch Mischvaccinen von zwei oder mehr Arten wurden gelegentlich angewandt. Von einigen

¹ HEKMANN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1922, Nr 22.

² LARSEN, PADOCK u. ALEXANDER: J. of Immun. 7, Nr 2 (1922).

³ RACKEMANN u. GRAHAM: J. of Immun. 8 (1923).

⁴ VEITCH: Brit. med. J. 1924, 13.

⁵ THOMAS, W.: Arch. int. Med. 34, 79 (1924).

sehr toxischen Bakterien, wie *Streptococcus haemolyticus* und FRIEDLÄNDER-Bacillus, wurde die Behandlung auf 500 Millionen Keime im Kubikzentimeter vermindert. Zweck der Injektionen ist vor allem, im gesunden Gewebe in häufigen Intervallen eine *lokale Reaktion zu erzielen*, charakterisiert durch leichte Schwellung, allenfalls Erythem, das 1—5 Tage anhält. Die Anfangsdosis war ungefähr 100 Millionen Keime von jeder Vaccine, bei Eintritt einer Lokalreaktion wurde die gleiche Menge in 2—3tägigen Zwischenräumen wiederholt, bis keine Reaktion mehr erfolgte. Bei Ausbleiben einer Reaktion jedesmal Ansteigen um 100 Millionen Keime bis zum Wiedereintritt einer Reaktion. Wenn auf diese Weise die Dosis, was selten vorkommt, 400 Millionen Keime überschritt, wurde dabei einige Zeit geblieben. Bei Besserung des Asthmas Verlängerung der Zwischenräume auf 5 und 7 Tage. Später 14tägige und schließlich monatliche Injektion. Die Dauer der Behandlung schwankte von 1—10 Wochen. Die Zahl der Injektionen von 1—30, durchschnittlich etwa 15. Die wichtigsten Faktoren sind nach den Erfahrungen von THOMAS: 1. Vorsichtige Vaccinenauswahl durch *Intracutanproben*. 2. *Getrennte Vaccinen* für jede Bakterienart. 3. Eine Dosis, die für eine *milde Lokalreaktion* hinreicht. 4. Beibehaltung dieser Dosis, solange Reaktion, dann Ansteigen. 5. Anfangs häufige Injektionen mit einem allmählich verlängerten Intervall, gefolgt von einer prolongierten Anwendung mit relativ langem Intervall. THOMAS berichtet über 62 Fälle, die er mit autogener Vaccine behandelte. In 12,9% wurde keine Besserung erzielt, während in 87,1% *teils weitgehende oder wenigstens teilweise Besserung* die Folge war (vgl. S. 209f.).

Auf das Auftreten ausgesprochen stark positiver Hautreaktionen mit Bakterienvaccinen wird in Zukunft mehr geachtet werden müssen, da sie offenbar eben doch das Anzeichen einer Allergie gegen die betreffenden Erreger sind. So fanden MYERS, KEEFER und OPPEL¹ bei einem Teil ihrer Patienten mit fieberhaftem Rheumatismus, atrophischer Arthritis und Infektionen des Respirationstractus starke Reaktionen mit einem Nucleoprotein des *Streptococcus haemolyticus*, woraus sie schließen, daß diese Kranken allergisch gegen die Produkte des genannten Erregers sind. Ich möchte hier ausdrücklich noch einmal darauf hinweisen, daß *Intracutanreaktionen mit bakteriellen Vaccinen oft erst nach 12 bis 24 Stunden positiv werden und dementsprechend zu kontrollieren sind*.

Auch HAJÓS-Budapest² (Klinik v. KORÁNYI) sah „ausgezeichnete Erfolge“ von *autogener Sputumbakterienvaccine*. Günstige Wirkung war aber *nur bei wirklich bakteriellem Asthma* festzustellen. Die Vaccinen wurden von HAJÓS aus allen Bakterienstämmen von mehreren Morgensputen hergestellt. Im Gegensatz zu W. THOMAS gelang ihm jedoch das Auffinden einer entsprechenden Vaccine *durch Cutanprobe nicht*, da auch normale Individuen in der Regel auf ganz geringe Mengen Vaccine positiv reagierten. Die Vaccine bestand gewöhnlich aus einem Gemisch von *Staphylokokken, Mikroccoccus catharrhalis, Pneumokokken, Streptokokken*. Die Aufschwemmungen wurden bei 60° abgetötet. HAJÓS verzichtet auf die Bestimmung der Keimzahl, die Schrägagarröhrchen wurden mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und die Kur mit 0,1 ccm der Emulsion begonnen. Fortsetzung 2—3tägig in steigenden Dosen. Es ist auffallend, daß diesen und anderen günstigen Mitteilungen gegenüber

¹ MYERS, KEEFER u. OPPEL: J. clin. Invest. 12, 279—289 (1933).

² HAJÓS: Z. exper. Med. 45 u. a. (1925).

KOOPMANN¹ 30 Asthmatiker mit Sputumvaccine erfolglos behandelte. Es ist möglich, daß hier regionäre Verhältnisse und ein besonderer Entstehungsmodus des Asthmas Schuld sind. Auch von *deutschen Autoren* kommen günstige Mitteilungen. So berichtet SCHOTTMÜLLER² über recht gute Beeinflussung des asthmatischen Anfalls durch *intravenöse* Injektion *unspezifischer Vaccine*. Er wurde ebenfalls hierzu durch die Beobachtung eines Asthmaanfalls angeregt, der durch die interkurrente Erkrankung an epidemischer Grippe beschwerdefrei geworden war. Zur Herstellung der Vaccine benützte er ein aus dem Blut eines Sepsispatienten gezüchtetes Bacterium. In 9 von 10 Fällen, also in 90% *war der Erfolg sehr günstig*; in 1 Fall blieb der Anfall 2 Monate lang aus. Wenn es nicht gelang Rückfälle zu verhüten, sei wohl in erster Linie die nicht genügend lange fortgesetzte Desensibilisierung zu bezichtigen. Im Jahre 1925 berichtete auch MORAWITZ³ recht günstig über die Behandlung von Asthma mit *autogener Vaccine* aus dem Sputum der Kranken. Wenn er auch bei 50 Asthmatikern in der Hälfte der Fälle gar keinen Erfolg sah, bei etwa einem Drittel fand sich deutliche Besserung, in einzelnen Fällen sogar sehr deutliche. MORAWITZ ließ aus dem Sputum der Kranken eine Mischvaccine herstellen, die Züchtung ergab für gewöhnlich Staphylokokken, daneben auch Micrococcus catarrhalis, seltener andere Keime. Abfüllen in sterile Ampullen. Alle 4—5 Tage Injektion. Über die Dosierung kann nach MORAWITZ nichts Allgemeines gesagt werden, man müsse mit kleinen Dosen beginnen, die keine Reaktion machen; im weiteren Verlauf sind *leichte Reaktionen* (Fieber) *anzustreben*. Über die Bedeutung des Eintrittes von Reaktionen, besonders der fieberhaften, habe ich mich im vorausgehenden mehrfach geäußert. Wir selbst⁴ hatten bei Fällen von Asthma sehr zufriedenstellende Ergebnisse, wenn wir die aus *frischem* Sputum gewonnene Autovaccine, die meist Streptokokken, besonders oft vergrünende, enthielt — subcutan injizierten. Wir beginnen mit 3 Spritzen zu 1, 2,5 und 5 Millionen, dann 3 Spritzen zu 10, 25 und 50 Millionen, dann 3 Spritzen zu 100, 250 und 500 Millionen. Die Anfangsspritzen geben wir dreimal, dann zweimal, die letzten einmal wöchentlich. Meist geben wir die Injektionen von 500 Millionen zuerst einmal wöchentlich, dann einmal alle 14 Tage noch längere Zeit fort.

Neuerdings teilten MINET und POREZ⁵ ihre Erfahrungen beim *Asthma von Kindern* mit, die sich ja im allgemeinen zur Beurteilung von derartigen Behandlungserfolgen mehr eignen als Erwachsene. Sie verwenden nach der bei ihrer Einteilung dritten Asthmagruppe (Asthma infolge infektiöser Affektionen des Respirationstractus) keine Autovaccine, sondern eine eigens für die Zwecke der Asthmadesensibilisierung hergestellte *Mischvaccine*, die aus 20 Millionen Pneumokokken, 40 Millionen Tetragenus, 40 Millionen Micrococcus catarrhalis, 40 Millionen Staphylokokken, 100 Millionen Pyoceaneus besteht. 1—2 Serien von je 10 Injektionen. Anfangsdosis $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ ccm, steigend auf 1 ccm bei der 3. und 4. Injektion, bei welcher Dosis geblieben wird. Anfangs wird jeden 2. Tag, später jeden 5. bis 6. Tag gespritzt. MINET und POREZ loben diese Vaccinierung sehr. Die Autoren sind der Ansicht, daß es sich bei der Vaccinierung

¹ KOOPMANN: Nederl Tijdschr. Geneesk. 1924, Nr 12.

² SCHOTTMÜLLER: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 44.

³ MORAWITZ: Fortschr. Ther. 1925.

⁴ KÄMMERER: Kongr. inn. Med. 1928.

⁵ MINET u. POREZ: Arch. Méd. Enf. 30, 399 (1927).

gar nicht um eigentliche *Desensibilisierung*, sondern um *Immunisierung* handle. Ich möchte das nicht mit Sicherheit behaupten, dazu übersehen wir die Vorgänge im Körper doch noch zu wenig.

SELTER¹ wies eine *unspezifische Bakterienallergie* der älteren Säuglinge nach. Es scheint, daß die sogenannte spezifische Allergie, z. B. gegen Tuberkulin, nur auf einer Verstärkung dieser unspezifischen Allergie beruht. Akute Infektionskrankheiten und auch andere Schädigungen können zu einer Verstärkung der unspezifischen Allergie führen und so eine anscheinend spezifische Tuberkulinallergie vortäuschen.

Einen besonderen Weg in der Herstellung autogener Vaccinen beschriftet DANYSZ², dessen diesbezügliche Arbeiten COKE in seinem bekannten Buch über Asthma als besonders wichtig bezeichnet. DANYSZ macht in seinem Buch „*Maladies chroniques*“ Mitteilung von zahlreichen Fällen chronischer Erkrankungen, die er mit einer *Mischvaccine der Intestinalflora* des Kranken behandelte. Er berichtet von *sehr guten Erfolgen*, denen COKE nach seiner eigenen Erfahrung entsprechend günstige an die Seite stellen kann.

Die Vaccine wird aus einer *Mischkultur aller im Darm gewachsener Bakterien* hergestellt. Es wurden Züchtungen aus dem Stuhl auf Gelatine und anderen Nährböden angelegt. Die gezüchteten Reinkulturen werden in dem Verhältnis zusammengemischt, die der Menge ihres Wachstums im Darm entspricht. Die Bakterienrasen werden getrocknet und gewogen, mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt und bei 70° sterilisiert. Das Hauptkontingent dieser Bakterien stellt das *B. coli* und seine Varianten, während *Streptococcus faecalis* und andere abnorme nur von Zeit zu Zeit gefundene Bakterien an Zahl stark zurücktreten. COKE spricht daher auch von „*coliformer Mischvaccine*“. DANYSZ und COKE spritzen diese Vaccine nicht nur *subcutan*, sondern geben sie auch *stomachal*, besonders bei kleinen Kindern. Die Dosierung ist nach COKE schwierig, es müssen Versuchs Dosen der eigentlichen Behandlung vorausgeschickt werden. DANYSZ gibt für die subcutane Injektion 500—50 mg Bakterientrockensubstanz, bei 60° getrocknet. Zwei Fälle von COKE seien in Kürze angeführt:

1. *Asthma*. 18jähriger junger Mann. Seit 6 Jahren Asthma. Erwacht nachts mit typischen Anfällen. Er hat die Anfälle während des ganzen Jahres, ungefähr einmal alle 10 Tage, kann dann nicht in die Schule gehen. Gelegentlich löst eine schwere Mahlzeit den Anfall aus. Er wurde einer 2 monatlichen Kur mit seiner eigenen „*coliformen Mischvaccine*“ unterzogen. Seit dieser Zeit, 18 Monate, hatte er keinen einzigen Asthmaanfall.

2. *Urticaria*. 65 Jahre alte Frau mit Urticaria seit 6 Monaten. Die Anfälle sind schlimmer bei Nacht, entwickeln sich aber auch tagsüber öfter. Sie verlor an Gewicht und wurde durch den beständigen Juckreiz recht krank und schlaflos. Sie erhielt täglich Injektionen der coliformen Mischvaccine, dreimal Pepton vor der Mahlzeit (innerlich) und eingeschränkte Diät. Die Urticaria kam zum Stillstand.

Ähnlich günstige Ergebnisse berichtet COKE über Fälle von Heufieber, Ekzem, Pruritus, Migräne. Die Erfolge von DANYSZ und COKE klingen ermutigend, es müßte aber erst noch mit Sicherheit erwiesen werden, ob die „*coliforme Mischvaccine*“ wirklich andere Vaccinen oder überhaupt andere Proteinkörper an Wirksamkeit übertrifft. Ich möchte hier nur darauf hinweisen, daß *das B. coli ein besonders starker Histaminbildner* ist.

4. *Stauballergene*. Hierher gehört alles, was inhaliert werden kann. Also Bakterien, Pollen, Haare, Epidermisbestandteile, verstäubte Nahrungsmittel

¹ SELTER: Sitzgsber. Zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 13, 616.

² DANYSZ: Maladies chroniques, zit. nach COKE.

usw. Die Desensibilisierung gegen solche Allergene wurde gerade dargestellt. Es gibt aber sicher noch eine Reihe *andere, größtenteils noch unbekannt Luft- und Stauballergene*, worauf besonders STORM VAN LEEUWEN in den letzten Jahren hingewiesen hat. Nur wenige sind ihrer Natur nach schon geklärt und einer desensibilisierenden Bekämpfung zugänglich. Mehr Aufmerksamkeit wie bisher ist wohl der allergenen Bedeutung von *Schimmelpilzen* zu schenken, vgl. S. 208 u. a. über den *Aspergillus fumigatus*. Dann ist die *Insektenwelt*, besonders die kleinsten Arten, *Milben* und dergleichen zu beachten. Man denke an die schönen Ergebnisse ANCONAS (l. c.) mit *milbeninfiziertem Hafer*. Ferner scheint *dem besonderen Nährsubstrat* kleiner Lebewesen eine oft wesentliche Bedeutung zuzukommen. Z. B. Milben auf Hafer, *Aspergillus fumigatus* auf Kapok.

Eingehende Studien über die Bedeutung der *Schimmelpilze* teilt GRAFTON TYLER BROWN¹ mit und berichtet über 24 selbst beobachtete Fälle. Er stellt die *Allergie gegen Schimmelpilze* in eine Linie mit der Überempfindlichkeit gegen Pollen, tierischer Epidermis, Nahrungsmittel und Bakterien für die Ätiologie von Asthma, Ekzem und andere Allergien. Wir verdanken diesem Autor ausführliche Angaben über *Kultur, Isolierung und Identifizierung* der Pilze mit Angabe der geeigneten Nährböden, ferner über die Zubereitung von Pulvern und Filtraten der Stämme und über die Herstellung der gebrauchsfertigen Extrakte (vgl. auch BERGER u. HANSEN, KREMER usw., S. 134 und 137).

Für die therapeutische Desensibilisierung ist bis jetzt nur das zu sagen, daß man aus dem als Allergen erkannten Substrat sich eben ein Extrakt nach den vorn dargestellten Grundsätzen bereiten und eine spezifische Impfbehandlung versuchen soll. Erfahrungen sind hier erst noch zu gewinnen. Der größte Teil der von STORM VAN LEEUWEN als miasmatische oder Klimaallergene bezeichneten Stoffe ist noch unbekannt und einer spezifischen Desensibilisierung daher unzugänglich.

Ob eine Beobachtung, die mit *Germanin* bzw. den „BAYER-Substanzen“ 205 und 1910 gemacht wurde (COLLIER²), sich einmal praktisch für die Behandlung idiosynkrasischer Zustände auswirken wird, läßt sich heute noch nicht sagen. Reinjiziert man nämlich einem mit Serum sensibilisierten Versuchstier nach der üblichen Zeit gleichartiges Serum, zusammen mit Bayer 205, so kann der anaphylaktische Shock verhindert werden. Man könnte sich vorstellen, daß man mit Hilfe dieses Mittels größere Desensibilisierungsdosen verwenden und damit das Verfahren verstärken und abkürzen könnte. Ob dies aber möglich ist, muß erst die Zukunft zeigen. Im allgemeinen macht man vielfach die Erfahrung und auch wir haben den Eindruck, daß, *je stärker die lokalen Hautreaktionen* gegen die Allergenlösung sind, desto wirksamer auch meist die Desensibilisierung ausfällt.

B. Räumlicher Schutz vor dem Allergen.

Ein Schutz durch *Entfernung des Patienten* aus dem mit Luftallergen geschwängerten Milieu oder durch Aufenthalt in allergenfreien Räumen kommt in erster Linie für die STORM VAN LEEUWENSchen Klimaallergene in Frage, man vgl. S. 216. Selbstverständlich ist diese Therapie aber gegen alle anderen durch die Atemluft eingeführten Allergene, wie Bakterien, Schimmelpilze, Haare, sonstige Epidermissubstanzen usw. wirksam.

Von STORM VAN LEEUWEN wurden Behandlungsmethoden ausgearbeitet, die für die gesamte Bekämpfung des Asthmas und anderer Allergien als Muster dienen müssen. Ich habe S. 218 f. das Wesentliche dargestellt; STORM

¹ GRAFTON TYLER BROWN: Ann. int. Med. 6, Nr 5, 655—671.

² COLLIER: Z. Immun.forsch. Orig. 52, 191 (1927).

VAN LEEUWEN hat in seinen letzten Publikationen und in seinem Buch „*Allergische Krankheiten*“¹ ausführliche Darstellungen seiner Maßnahmen gegeben. So sei nur noch einiges Wesentliche angeführt:

α) Klimawechsel.

Die Veränderung des Wohnsitzes ist für den Kranken *so gut wie nie von einem Dauererfolg* begleitet. Kaum aus dem Höhenkurort wieder in der Tiefe, aus dem Sandboden wieder in den Moorboden gelangt, hat der Kranke wieder seinen ersten Anfall. Es mag ja sein, daß die allgemeine Kräftigung des Organismus im Hochgebirge und damit wohl auch eine gewisse Herabsetzung der allergischen Bereitschaft, die Besserung einer mehr oder weniger latenten Bronchitis und dergleichen in manchen Fällen eine längere und günstige Nachwirkung der Kur veranlaßt. Aber im allgemeinen ist das nicht der Fall, ja der Zustand kann danach auch schlechter sein, weil andererseits die dauernde Berührung mit den Allergenen am Wohnsitz des Kranken auch eine *gewisse Desensibilisierung* mit sich bringt. Ist ein Patient in der Lage, dauernd an einem allergenfreien Ort leben zu können, so ist das natürlich ein naheliegender ärztlicher Rat. STORM VAN LEEUWEN macht den Vorschlag, die Zeit des Aufenthaltes am „allergenfreien“ Orte *zu einer desensibilisierenden Behandlung auszunützen*. Die Desensibilisierung ist allerdings am anfallfreien Ort schwieriger und der Fortschritt schwerer zu beurteilen, weil keine Anfälle eintreten. Als Luftkurorte kommen vor allem die *Höhenorte*, je höher, desto besser, in Betracht. Nach STORM VAN LEEUWENS neuen Untersuchungen ist trockener Sandboden dem feuchten Moor- und Lehmboden vorzuziehen. Hier wäre im Einzelfall ein Versuch zu machen. Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß über die Klimaeinflüsse noch nicht das letzte Wort gesprochen ist, da bei der unbegrenzten Möglichkeit von noch unbekanntem Allergenen die Einflüsse des Klimas *sehr komplexer Natur* sein können.

β) Miasmenfreie Zimmer.

Solche Zimmer, wie sie S. 218 geschildert sind, einzurichten, muß das Bestreben der Krankenanstalten sein. Man wird sich fragen, ob es denn Zweck hat, einen Kranken im miasmenfreien Zimmer einer Anstalt für längere Zeit anfallsfrei zu halten, um ihn dann wieder in seiner allergendurchseuchten Wohnung seinen Anfällen zu überlassen. Wo nur nächtliches Asthma in Betracht kommt — Bettallergene —, ist schon viel gewonnen, wenn der Kranke auf diese Weise am Tag arbeitsfähig ist. Im anderen Fall gilt das gleiche wie für das Hochgebirge. Man sollte die Zeit, in welcher der Kranke in der Klinik asthmafrei ist und sich kräftigen kann, zu einer antiallergischen, desensibilisierenden Behandlung ausnützen, womit in der Regel noch die Aufklärung anderweitiger Allergien, z. B. gegen Nahrungsmittel, die diätetische Durchprüfung, die Untersuchung auf Infektionsherde Hand in Hand gehen müßte.

¹ STORM VAN LEEUWEN: *Allergische Krankheiten*. Berlin: Julius Springer 1925. 2. Aufl. 1928.

B. Allergische Erkrankungen.

IX. Die Nesselsucht.

Unter *Urticaria*, *Nesselsucht*, verstehen wir eine Quaddelbildung der Haut, ein flüchtiges, paroxysmales Auftreten kleiner Blasen, d. h. einer Abhebung der Epidermis mit Austritt von Lymphflüssigkeit. Vielleicht empfiehlt es sich, vor Eingehen auf die zahlreichen Theorien über die Bildung der Urticariaquaddel, unsere praktischen Erfahrungen über das Zustandekommen von Nesselausschlägen einer Betrachtung zu unterziehen. Der Name kommt zweifellos von den Wirkungen der *Brennnessel* auf die Haut. Ähnlich wie die Brennnessel wirken noch andere Pflanzen und dann Absonderungen vieler Tiere, vor allem der Insektenwelt. Floh, Bienen-, Mückenstiche, schließlich auch höherer Tiere. Untersuchungen über das *Bienengift* verdanken wir J. LANGER¹. Die Ameisensäure, welche die saure Reaktion bedingt, ist nach seinen Ergebnissen nicht die Ursache der Giftwirkung. Für diese kommt ein Alkaloid, eine organische Base in Frage. Man rechnet das Gift zu der Gruppe der diffusiblen, Nekrose erzeugenden, nicht flüchtigen Beizstoffe nach Art des Cantharidins (FAUST², STÄHELIN). Gegen sehr viele solcher pflanzlicher und tierischer Sekrete ist die Empfänglichkeit eine ziemlich allgemeine, so daß man kaum noch von Idiosynkrasie reden kann. Aber auch hier stoßen wir bei genauerem Zusehen auf konstitutionelle und individuelle Besonderheiten, auf Unterschiede der Empfänglichkeit. Beispielsweise reagieren nach HESCHELES³ die meisten Kinder nur mit roten Flecken auf Flohstiche, nur ein Viertel der untersuchten Kinder mit Quaddelbildung. Die Empfindlichkeit einzelner Hautstellen, noch mehr aber verschiedener Individuen schwankte sehr. Wir kennen aber eine ganze Reihe von Erkrankungen an Nesselsucht, deren Genese zunächst dunkel bleibt, und bei denen das idiosynkrasische Moment in den Vordergrund tritt. Es ist kein Zweifel, daß urtikarielle Ausschläge bei idiosynkrasisch-disponierten Menschen im Anschluß an den Genuß sonst harmloser Nahrungsmittel auftreten, die allbekannte Nesselsucht nach Erdbeer- oder Krebsgenuß wäre für diese Gruppe das Prototyp. Ich darf auf das Kapitel Idiosynkrasie gegen Nahrungsmittel verweisen, man kann fast sagen, daß die Urticaria das häufigste Symptom solcher idiosynkrasischer Paroxysmen ex ingestis darstellt. Ein Fall von SCHLOSS⁴ mag als Beispiel dienen:

Bei einem 8jährigen Knaben läßt sich feststellen, daß er auf den Genuß von Eiern, Mandeln und Hafermehl jedesmal mit Urticaria reagiert. Es konnte erwiesen werden, daß die abnorme Reaktionsfähigkeit gegen Eier im Zeitraum vom 10.—14. Lebensmonat erworben worden war. Nesselsucht nach Hafermehl trat erst einige Zeit, nachdem der Knabe mit 22 Monaten zum erstenmal Hafermehl genommen hatte, auf, die Empfindlichkeit gegen Mandeln zeigte sich jedoch sofort nach dem ersten Genuß. Cutane Verimpfung

¹ LANGER, J.: Arch. f. exper. Path. 38 (1897); Bienenvater 33 (1901).

² FAUST: Handbuch von MOHR u. STÄHELIN, 1. Aufl.

³ HESCHELES: Z. Kinderheilk. 34 (1922).

⁴ SCHLOSS: Amer. J. Dis. Childr. 3 (1912).

ser Nahrungsmittel rief ebenfalls im Verlauf $\frac{1}{4}$ Stunde Nesselquaddeln hervor. Es liegt nahe, eine gemeinsame schädigende Substanz dieser drei Nahrungsmittel zu vermuten. Es geht sich, daß nur gewisse Proteinsubstanzen der drei Nahrungsmittel, und zwar Ovomucin, γ globulin, Ovomukoid wirksam waren. Serum des kranken Knaben, Meerschweinchen injiziert, machte diese gegen Ovomukoid überempfindlich. Es gelang, den Patienten durch Erfüllung von Ovomukoid zu desensibilisieren, so daß er schließlich unempfindlich gegen Eierweiß und Hafermehl, weniger empfindlich gegen Mandeln wurde.

Das ist ein Beispiel eines fast restlos aufgeklärten Falles einer *Urticaria ex ingestis*, der uns wertvolle Fingerzeige für pathogenetische und therapeutische Möglichkeiten bei anderen Fällen geben kann.

Lehrreiche Fälle führt auch S. STROUSE¹ an. Ein Beispiel:

56jähriger Kaufmann, in dessen Familie Diabetes, Gicht, Heufieber, Migräne, Fettsucht vorkamen, also Manifestationen des sogenannten Arthritismus. Wiederholte Anfälle von allgemeiner Nesselsucht, zeitweise Lid- und Lippenödeme. Perioden von Verstopfung. Die urticariellen Erscheinungen erweisen sich als abhängig vom *Fleischgenuß*. Eiweißfreie Ernährung, Yoghurt, Hypophysenextrakt bringen Heilung.

Tierische Eiweißstoffe spielen jedenfalls eine besondere Rolle, aber nicht ausschließlich, und gerade *Obst* und sonstige *pflanzliche Nahrungsmittel* erweisen sich oft als auslösend. Auch der *Kochsalzstoffwechsel* ist von Bedeutung, worauf unter anderem ein Fall von S. STROUSE hinweist von einem Kranken, der auf Stachelbeeren erkrankte, ein starker Kochsalzesser war und nach Kochsalzeinschränkung genaß. Auch URBACH und WILLHEIM² beschreiben durch Kochsalz und organische Säuren entstandene Nesselsuchtfälle. PAGNIEZ³ und seine Mitarbeiter heben hervor, daß Vorausgenießen kleiner Mengen des betreffenden Nahrungsmittels vor der eigentlichen Mahlzeit die Symptome verhüten kann (vgl. Skeptophylaxie S. 162). Auch die Symptome der hämoklasischen Krise konnte man bei Urticaria alimentären Ursprungs gelegentlich nachweisen. Manche Autoren dachten an eine charakteristische *Anaerobienflora* für die Ätiologie der Urticaria ex ingestis. KAHN⁴ konnte aber in den Stühlen seiner Versuchspersonen weder quantitative noch qualitative Besonderheiten der Anaerobienflora entdecken. Dies beweist natürlich nichts gegen die bakterielle Genese. Die Anaerobier bräuchten weder der Zahl nach vermehrt, noch müßten besondere Arten abnormer Weise vorhanden sein und doch könnten gewisse vitale und fermentative Eigenschaften des gesamten Bakteriengemisches es zur Urticariaerzeugung geeignet machen. Auf solche Leistungen müßte die Darmflora erst noch untersucht werden. Nun zeigten unsere eigenen Untersuchungen⁵ folgendes: Setzt man einem flüssigen Nährboden, der außer Salzen nur Histidin, jedenfalls sonst nichts von Eiweiß- oder Bestandteilen des Eiweißmoleküls enthält, Stuhl-bakteriengemische zu, so tritt bei einem Teil der Gemische keine, oder sehr langsame, bei einem andern Teil mehr oder weniger reichliche Histaminbildung ein. Die Darmflora der einzelnen Individuen ist also in bezug auf ihre histaminbildende Fähigkeit oft recht verschieden. In zweiter Linie kommt es natürlich auf die Leistungskraft der *entgiftenden Funktion* des Körpers an. Vgl. vorn S. 64 und 65. Für die im Magen-Darmkanal gebildeten toxischen Stoffe kommt vor allem *der Leber* die wichtigste entgiftende Rolle zu. Wenn nach einer schon

¹ STROUSE, S.: Med. Clin. N. Amer. 3 (1920).

² URBACH u. WILHELM: Klin. Wschr. 1932 I, 1012—1014.

³ PAGNIEZ, PASTEUR VALLÉRY-RADOT u. A. NAST: Presse méd. 1919, No 19.

⁴ KAHN: J. inf. Dis. 35 (1924).

⁵ KÄMMERER: Nicht veröffentlicht.

1912 von PICK¹ geäußerten Ansicht die Menge der mit dem Pfortaderblut an die Leber herangetragenen Giftstoffe die *entgiftende Kraft der Leberzellen* übersteigt, dann werden diese selbst vergiftet, es ergeben sich Störungen der Leberfunktion. Damals war ein Nachweis eines die Leber schädigenden Giftstoffes bei gastrointestinaler Autointoxikation noch nicht gelungen, solche Stoffe werden aber von PICK als zweifellos vorhanden angenommen. Mittlerweile haben die Forschungen PICKs durch die Untersuchungen MANWARINGS, FISCHLERS u. a., die vorn (S. 23) erörterte interessante Bestätigung und Erweiterung erfahren. PICK hält die Anwendung *antifermentativ wirkender Mittel* auch zur Bekämpfung gastrointestinaler Nesselsucht für geeignet. Zum Beispiel bleibe bei Verabreichung von *Kreosot* Urticaria auch dann aus, wenn die sonst zu Urticaria führenden Speisen genossen werden. Als *konstitutionelles Korrelat* zur gastrointestinalen Autointoxikation ist also auch nach PICK die *entgiftende Leistungsfähigkeit der Leber* bei den einzelnen Individuen anzusprechen (vgl. vorn allergische Diathese). Nach den Untersuchungen von PASTEUR VALLÉRY-RADOT und BLAMOUTIER muß man bei Urticariaanfällen dunkler Genese vor allem an *Nahrungsmittelallergie* denken und besonders durch entsprechende Diät und Weglassen bestimmter Speisen die Ätiologie zu klären suchen. Besonders in Betracht kommen *Eigelb* und *Eiereiweiß*, *Milch*, *Kartoffel*, *Reis*, *Mehl* von Hafer, Gerste, Roggen, Weizen, verschiedene *Fleisch-* und *Fischarten*. Man prüfe genau die tägliche Ernährung. Die beiden Autoren hatten bei Urticaria weniger häufig positive Hautreaktionen als bei Asthma, Heuschnupfen, spastischem Schnupfen. SCHLOSS² fand bei 50 kindlichen Urticariafällen 10mal positive Hautreaktion. Auch nach STORM VAN LEEUWEN³ wird die Urticaria meist durch *Nahrungsmittel* verursacht. Auch betont er den nicht seltenen Zusammenhang mit der *Menstruation*. Zu den vom Magen-Darmkanal aus Urticaria erzeugenden Stoffen gehören weiterhin *Chemikalien* und *Arzneimittel*. Auch parenterale Einverleibung der Arzneimittel kann Urticaria erzeugen. LIER⁴ beschreibt zwei Patienten mit sekundärer Syphilis, die nach einigen *Salvarsaninjektionen* mit heftiger und hartnäckiger Nesselsucht reagierten. Sie erschien erst einige Tage bzw. Wochen nach der Einspritzung. Durch provokatorische Injektion sehr kleiner Salvarsanmengen konnte jedesmal prompt Urticaria erzeugt werden. KALLERT⁵ vertritt mit Vorsicht den Standpunkt, daß abnorme Säurebildung (Apfel-, Essig-, Ameisensäure) neben anderen Vorgängen und Stoffen zur Nesselsuchtentstehung beitrage (vgl. Insektenstiche). Ich verweise auf den Abschnitt über *Arzneimittelidiosynkrasie*. Die Fälle, bei denen nach allen möglichen Arzneimitteln Urticaria beobachtet wird, sind zahllos.

Auch die Stoffe der Gräserpollen, deren Heuschnupfen und Heuasthma erzeugende Wirkung ja bekannt ist, verursachen, bei Empfindlichen in die Haut gebracht, eine lokale Urticaria.

Bei akuten und chronischen Infektionen wird nicht selten Urticaria beobachtet, wohl als Ausdruck anaphylaktischer Vorgänge infolge der Sensibili-

¹ PICK: Wien. med. Wschr. 1912, 345.

² SCHLOSS: J. Brit. Dis. Childr. 19 (1920).

³ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

⁴ LIER: Wien. med. Wschr. 1912, 3034.

⁵ KALLERT: Dermat. Z. 31 (1920).

sierung mit Bakterieneiweiß. STROUSE hebt hervor, daß bei den chronischen Infektionen besonders auch *Zahnkrankheiten* zu beachten sind und beschreibt einen dementsprechenden Fall. BASHER¹ ist der Ansicht, daß für die im *späteren Alter* auftretenden Urticariafälle eher *Bakterien* als Nahrungsproteine in Betracht kommen. *Eiterherde sollten unbedingt entfernt werden.* Er führt mehrere Beispiele an. Mit einer aus Zahnstreptokokken gewonnenen Vaccine wird die chronische Urticaria einer Patientin geheilt, bei einem anderen Fall schwindet die Nesselsucht nach Beseitigung der Nebenhöhleneiterung. Ausschälung der Tonsillen, Autovaccination usw. führt in anderen Fällen zum Ziel. Jedenfalls ist es von größter Bedeutung bei jedem chronischen Urticariafall *nach Infektionsherden zu suchen*, die ja oft keineswegs gleich von vornherein klar zutage liegen.

Ich habe vorn im Abschnitt „*bakterielle Allergie*“ (S. 124) Urticariafälle erwähnt, die mit *Cholecystitis* bzw. *Infektion der Harnwege* zusammenhängen, man muß aber auch an alle möglichen anderen *Infektionsherde* denken (*Tonsillen, Nebenhöhlen, Ohren* usw.). Ich lasse jeden unklaren Fall vom Halsfacharzt untersuchen und gefundene Infektionsherde möglichst beseitigen.

Die Urticaria durch *Lichteinwirkung* steht auf einem besonderen Blatt, weil hier die sensibilisierende Wirkung des Lichtes auf im Körper vorhandene Porphyrine eine Rolle spielen kann. Ich verweise auf S. 102. Daß das von mir gefundene² und im Darm bei bluthaltiger Nahrung häufig vorhandene *Fäulnisporphyrin* unter pathologischen Bedingungen resorbiert werden und lichtsensibilisierend wirken kann, ist nach neueren Forschungen so gut wie sicher geworden. Seine lichtsensibilisierende Wirkung ist jedenfalls sehr groß³. Es gibt aber anscheinend auch eine Lichturticaria, die nichts mit Porphyrin zu tun hat. DUKE⁴ beschreibt einen Fall, bei dem umschriebene Quaddelbildung wenige Minuten nach kurzer Sonnenbelichtung eintrat, die sich als plötzlich aufgetretene Überempfindlichkeit gegen blauviolett, aber nicht gegen ultraviolett Licht erwies. Porphyrin war dabei nicht nachweisbar. Ähnlich ein Fall von MARTENSTEIN⁵. Vgl. S. 103. Auch ist an *mechanische Urticaria* (U. factitia), an Nesselsucht durch *Wärme-*, durch *Kältereize*, zu denken. MEISSNER⁶ beschreibt einen Fall von Wärme-, Schwitz- oder Ermüdungsurticaria bei einem Bergmann. Über Kälteurticaria s. S. 103.

Sei es auf dem Wege über das *vegetative Nervensystem*, sei es durch Bildung von gewissen *Shockgiften*, wir sehen in manchen Fällen einen zweifellosen Einfluß *innerer Sekrete* auf die Entstehung von urtikariellen Exanthenen. Zur Illustration ein Fall von GEBER⁷.

Bei einem 20jährigen Mädchen tritt jedesmal zur Zeit des Menses Urticaria auf. GEBER konnte mit dem während der Periode entnommenen Serum der Patientin auch in der Zwischenzeit prompt durch intravenöse Injektion Urticaria erzielen. Mit dem in der Zwischenzeit entnommenen Blut gelang dies nicht, auch Kontrollversuche an gesunden Frauen mißlingen. Deutung GEBERs: Während der Menses treten noch unbekannte Stoffe ins Blut, gelangen mit diesem in die Haut und erzeugen Nesselquaddeln. Entstehung der Stoffe

¹ BASHER: Brit. J. Dermat. 35 (1923).

² KÄMMERER: Arch. klin. Med. 145.

³ KÄMMERER u. WEISBECKER: Arch. f. exper. Path. 111.

⁴ DUKE: J. amer. med. Assoc. 80 (1923).

⁵ MARTENSTEIN: Arch. f. Dermat. 140, H. 2, 300.

⁶ MEISSNER: Zit. nach Klin. Wschr. 1933, 242.

⁷ GEBER: Dermat. Z. 32 (1921).

infolge innersekretorischer Störung der Ovarien, Mitbeteiligung des Nervensystems muß nicht notwendig angenommen werden. Vgl. das Kapitel Schwangerschaftstoxikosen.

Was wissen wir über die Mitbeteiligung des *vegetativen Nervensystems*? CASIERER¹ hat 1912 die Urticaria neben anderen ähnlichen Erscheinungen wie Oedema fugax, Erythem und dergleichen als Folge von Reizerscheinungen verschiedener Abschnitte des vegetativen Nervensystems erklärt. Wir haben oben auseinandergesetzt, daß die besondere Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems, vor allem des Vasomotorenapparates zu den wesentlichen Grundlagen der „allergischen Diathese bzw. Disposition“ zu rechnen ist. Falls wir zugeben, bzw. Gründe dafür haben, daß das vegetative Nervensystem überhaupt ein Objekt teils bekannter, teils unbekannter allergischer und anaphylaktischer Reize ist, so ist selbstverständlich, daß zum Zustandekommen des Reizeffektes der Zustand des Reizobjektes ebenso wichtig ist wie der Reiz. S. STROUSE, dessen Fälle ich zum Teil oben zitierte, läßt beim Zustandekommen von Urticaria und verwandten Erscheinungen die innersekretorischen Drüsen und neurotische Veranlagung eine Rolle spielen. Das *vegetative Nervensystem* dürfte aber nicht zuletzt für die *Lokalisation* der Quaddeln von Bedeutung sein. Wenn die fraglichen Reizstoffe nicht an Ort und Stelle der Urticaria, sondern irgendwo, z. B. im Darm, entstehen, warum lokalisieren sich die Quaddeln gerade an einer bestimmten Stelle? Einen bezeichnenden Fall schildern LERMOYEZ und ALAJOUANINE²: Einem Hemiplegiker fehlen auf der gelähmten Seite die pilomotorischen Reflexe und die Schweißabsonderung, der Blutdruck auf der kranken Seite ist herabgesetzt. Eine spontan auftretende Urticaria war streng auf der gelähmten Seite lokalisiert. Durch mehrfache Injektionen von Pferdeserum erzeugte Nesselsucht trat ebenfalls nur dort auf. Die Autoren sprechen selbst von dem Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Lokalisation bestimmter klinischer Manifestationen des Shocks. *So ist zu erkennen, daß die allergische Bereitschaft je nach dem Zustand des Organismus auch auf bestimmte Gegenden des Körpers beschränkt sein kann.*

Schließlich können auch *seelische Vorgänge* auf dem Wege über das vegetative Nervensystem, über allerlei Hemmungen normaler Organtätigkeit zu Nesselsucht führen. Z. B. beschreibt DRAKE³ eine durch Erregung verursachte Urticaria.

Histopathologische Genese der Nesselsucht. Es wird zum Verständnis der allergischen Nesselsucht beitragen können, wenn wir auch der Forschungen über die histopathologische Genese der Urticariaquaddeln kurz gedenken. Zwei Schulmeinungen standen und stehen wohl noch im Kampfe. Auf der einen Seite die Lehre, welche die Nesselquaddel als *Angio-neurose* auffaßt, auf der anderen Seite die Anschauung, sie sei die Manifestation einer echten *Entzündung*. NEISSER⁴, einer der Hauptvertreter der ersteren Richtung, hält die Urticaria für eine *Vasodilatatorenerregung*; Gefäßerweiterung, Hyperämie, gesteigerte Plasmaausscheidung ist die Folge. Ursache sind die lymphagogen Eigenschaften der nesselsuchtbewirkenden Stoffe, die Urticaria ist eine vasomotorisch-sekretorische Neurose. Als Repräsentant der zweiten Lehre sieht TÖRÖK⁵ die Urticariaquaddel als die Manifestation einer *flüchtigen Entzündung der Hautgefäße* an und hält ihre Flüssigkeit nicht für ein Transsudat, sondern ein *Exsudat*. Die Auswanderung von Leukocyten, das Ödem und die Erweiterung

¹ CASIERER: Vortrag auf der 6. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1912.

² LERMOYEZ u. ALAJOUANINE: Presse méd. 1923, Nr 15.

³ DRAKE: Brit. J. Dermat. 43, 184—185 (1931).

⁴ NEISSER: Arch. f. Dermat. 10, 106 (1909).

⁵ TÖRÖK: Arch. f. Dermat. 53, 243; Dermat. Z. 17, 916.

von Blutgefäßen bedeute doch eben Entzündung. Die Gefäßwand sei abnorm durchlässig geworden. Ist aber auch die *reflektorische* und *psychogene* Urticaria keine Angioneurose sondern Entzündung? TÖRÖK denkt bei diesen Formen an eine abnorme *Verdauung*, deren ins Blut gelangte *Stoffwechselprodukte* entzündungserregend wirken würden. Nach WINTERNITZ ist zu erwarten, daß solche im Blut kreisende Stoffe ebenso rasch auf die vasomotorischen Apparate als auf die Gefäßwand wirken könnten. Auch die histologischen Untersuchungen HODARAS¹ ergaben die Kennzeichen einer richtigen Entzündung. Nach der Definition von JADASSOHN, RATHE und CHEN ist die Urticaria ein oberflächlich lokalisiertes, scharf umschriebenes erhabenes Ödem der Haut mit Hyperämie der Umgebung, gekennzeichnet durch akuten Beginn und rasches Verschwinden. Bringt man nach CHEN² urticariogenetische Substanzen wie Morphium-, Atropin-, Histamin-, Pilocarpinlösungen tropfenweise auf die Haut und sticht mit einer Nadel durch den Tropfen hindurch in die Epidermis, so entsteht schon nach 20—30 Sekunden ein diffuses Erythem von 15—25 mm Durchmesser, nach 2—3 Minuten entwickelt sich eine scharf demarkierte palpable Quaddel, die bis zu 20 Sekunden besteht. Von allen chemischen urticariaerzeugenden Substanzen zeigte Morphium in allen seinen Konzentrationen die größte desensibilisierende Wirkung. JADASSOHN³ sagt, es resultiere dann Urticaria, wenn die Haut auf einen Stoff schnell mit Gefäßerweiterung und Exsudation reagiere und ihn dadurch fortschaffe, auch er hält jetzt die Nesselquaddeln für eine *leichteste Form der Entzündung*. Man müsse zwar urtikariogene und phlogogene Stoffe trennen, diese würden fester an die Gewebelemente verankert und seien stärker schädigend — doch seien die Unterschiede zwischen Urticaria und Entzündung fließende. Auch die *Urticaria factitia* läßt sich in analoger Weise deuten. Nach L. R. MÜLLER⁴ kontrahieren sich die Zellen der Hautcapillaren wie quergestreifte Muskeln. Beim Dermographismus handle es sich um eine direkte Reizung der Hautgefäße, die vom Austritt seröser Flüssigkeit aus den Capillarwandungen gefolgt sei, und zwar beruhe die Urticaria factitia auf einem veränderten Chemismus der Haut. Nach LEWIS (vgl. S. 35 und 190) handelt es sich bekanntlich um die Entstehung einer histaminartigen Substanz. Auch EBBECKE⁵, GILDEMEISTER und SCHEFFLER⁶ u. a. sehen als die Ursache der dermatographischen Quaddel gewisse *chemische Stoffe* an, die aus den durch das Streichen gedrückten Hautstellen stammen. Also haben wir wohl auch in der durch *mechanische* Reizung entstandenen Quaddel die Wirkung *lokaler Stoffwechselprodukte* zu erkennen. Es fehlt auch nicht an Versuchen, die Entstehung der Quaddeln *kolloid-chemisch* zu erklären. Nach PULAY⁷ seien Quellungs- und Entquellungserscheinungen bisher in der Pathogenese der Dermatosen unberücksichtigt geblieben. So spricht PULAY den urticariaerzeugenden Stoffen, sei es infolge ihrer Konzentration, sei es wegen ihrer Säure- oder Alkaliwirkung *quellende* oder *entquellende* Wirkungen auf das Gewebe zu, speziell bei der Urticaria seien abnorme Säuerungsverhältnisse ausschlaggebend. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Berechtigung dieser Ansicht einer kritischen Beleuchtung zu unterziehen. Auch EPPINGER⁸ berücksichtigt die *hydrophile Eigenschaft der Kolloide*, stellt aber die Zunahme der *Gefäßdurchlässigkeit* als primär in den Vordergrund. Nach seiner Ansicht tritt mit dem Plasma das Eiweiß aus den durchlässigen Gefäßen, dieses Eiweiß komme dann zur Quellung. Es handelt sich also nach EPPINGER um eine Flüssigkeitsansammlung zwischen den Gewebsspalten.

WIRZ⁹ hat sich um den Nachweis bemüht, daß die Urticaria keine primäre Gefäß-erkrankung sei, sondern daß die Bindung der urticariaerzeugenden Stoffe in der Haut aktiv, d. h. auf Grund von Affinitäten zustande kommt. Es handelt sich (nach WIRZ) bei der Urticariaquaddel um eine lokale Arbeitsstätte der Haut, welche erst unter besonderen Umständen gebildet wird und deren Aufgabe und Erfolg die Zerstörung schädlicher, in den Kreislauf gelangter Stoffe darstellt. WIRZ stellt sich die Urticariaentstehung folgendermaßen vor: Auf dem Blutwege oder von außen her gelangen Stoffe in das Hautgewebe, die

¹ HODARAS: Dermat. Wschr. 57 (1913).

² CHEN: Arch. of Dermat. 21, 186—196 (1930).

³ JADASSOHN: Dtsch. Klin. 1902, 128.

⁴ MÜLLER, L. R.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 1913, 413.

⁵ EBBECKE: Pflügers Arch. 169, 190.

⁶ GILDEMEISTER u. SCHEFFLER: Klin. Wschr. 1922, Nr 28.

⁷ PULAY: Z. exper. Med. 26, 257.

⁸ EPPINGER: Das Ödem. Berlin: Julius Springer 1917.

⁹ WIRZ: Arch. f. Dermat. 146 (1924).

vielleicht auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit körpereigener Substanz nicht zellzerstörend, sondern nur toxisch und anaphylaktisch wirken, jedenfalls aber im geregelten Stoffwechsel der Haut der Ausgleichung bedürfen. Diese Stoffe bewirken hier zunächst eine Zustandsänderung im Gewebe, vor allem eine solche der Eiweißkolloide. Die Folgeerscheinungen dieser Zustandsänderung, die durch Reizung von außen, mechanisch und elektrisch, doch wahrscheinlich auch venös reflektorisch entstehen können, machen sich in einer Ansammlung von Flüssigkeit geltend. Diese befindet sich zum kleineren Teil in den Geweben und Zellen, zum größeren in den Gewebsspalten. Direkt oder indirekt nach mechanischen oder osmotischen Gesetzen, auf dem Wege der peripheren neuromuskulären Vermittlung oder schließlich durch Einwirkung der Stoffwechselprodukte auf Capillar-Prottoplasmawand und Capillarinhalt veranlaßt, liefert das Gefäßsystem die benötigte Flüssigkeit und beteiligt sich somit aktiv an der Quaddelbildung. Es ist wahrscheinlich, daß die Stoffe auf Grund bestimmter Eigenschaften dem Bestreben folgen, sich mit diesem oder jenem Gewebsbestandteile außerhalb der Gefäße in der Haut zu vereinigen.

TÖRÖK hat sich in eine ausführliche Polemik mit WIRZ eingelassen, er kommt zu folgenden Feststellungen: Die kongestive Hyperämie, die unmittelbar im Anschluß an sympathische, chemische oder physikalische Einwirkungen in relativ weitem Umkreise um die betreffende Hautstelle auftritt, ist mit höchster Wahrscheinlichkeit auf eine reflektorische Reizung der Vasodilatoren zurückzuführen. Die unmittelbar am Ort der Reizung entstehende Hyperämie beruht auf einer Lähmung der contractilen Elemente der Hautgefäße. Die Bildung des urtikariellen Ödems ist in erster Reihe auf eine Steigerung der Permeabilität, der Gefäßwände zurückzuführen, ein Blutdruck von bestimmter Höhe ist notwendig. Nun ist es für die Entstehung von Hyperämie und lokalem Ödem irrelevant, ob die Verbindung mit dem zentralen Nervensystem unterbrochen ist oder nicht. Sie entstehen nach TÖRÖK gewöhnlich infolge der direkten Einwirkung der pathogenen Faktoren auf die Wände der Blutgefäße, in manchen Fällen, nach der Annahme von EBBECKE, infolge der Einwirkung von Substanzen, welche im gereizten oder entzündeten Gewebe produziert werden, auf die Hautgefäße.

Wir wollen den Streit über die Beteiligung der Gefäße unentschieden lassen, aber es ist von höchstem Interesse, was neuerdings LEWIS und GRANT über die Bedeutung histaminartiger Substanzen für die Entstehung der Nesselquaddeln und Hyperämie erforscht haben. LEWIS und GRAND¹ stellen eine völlige Identität der Histaminquaddel und der Quaddel von *Urticaria factitia* fest in bezug auf Entstehungszeit des roten Flecks, des roten Hofes, der Quaddelbildung und des Abklingens. Es entsteht also nach Ansicht dieser Autoren bei allen den verschiedenen Arten der Nesselsucht, insbesondere auch bei rein mechanischem Entstehungsmodus, ein die Gefäßdurchlässigkeit steigernder, gefäß-erweiternder, histaminartiger Stoff, der eben die Quaddel erzeugt. Es mögen hier auch die Untersuchungen STORM VAN LEEUWENS² erwähnt werden, der auch bei Urticariafällen im Blute Stoffe mit Einwirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes nachwies³. Ähnlich SELLEI⁴, der sich an Hand von Fällen von *Urticaria solaris* mit den *physikalischen Allergien* beschäftigt, wozu z. B. auch das *Ekzema solare* gehört. Die Rolle des Antigens spiele bei den physikalischen Allergien nicht eine exogen eindringende chemische Substanz, sondern ein im Körper erst durch die physikalische Einwirkung entstandener Stoff.

Therapie. Bezüglich der Therapie der Urticaria kann ich auf das allgemeine Kapitel der Therapie allergischer Erkrankungen verweisen, ich möchte hier nur einige Mittel und Maßnahmen hervorheben, die sich bei Urticaria besonders bewährt haben.

¹ LEWIS u. GRAND: Heart 11 (1924).

² STORM VAN LEEUWEN: Allergische Erkrankungen, 2. Aufl. Berlin: Jul. Springer 1928.

³ STORM VAN LEEUWEN: Brit. J. exper. Path. 1922, Nr 6.

⁴ SELLEI: Arch. f. Dermat. 161, 32—42 (1930).

Das *Calcium* ist auch hier oft erfolgreich versucht worden. STEENSMA denkt an die Möglichkeit, daß primäre Kalkarmut des Gewebes den Erfolg bedingen könne, doch verweise ich auf die besprochene experimentell begründete Calciumwirkung. Im akuten Anfall kann eine *Adrenalininjektion* sehr nützlich sein. Von vielen Seiten wird die LINSERSche¹ *Eigenserumtherapie* sehr gelobt, 10 bis 20 ccm des Patientenserums intravenös oder subcutan, unter Umständen öfters wiederholt. Schädliche Nebenwirkungen zeigten sich nie. SPIETHOF² berichtet ebenfalls von günstigen Erfolgen, er spritzt 10—25 ccm zwei- bis dreimal wöchentlich, im ganzen bis zu sechsmal intravenös ein. ACHARD und FLANDIN³ sprechen von „desensibilisierender Autoserotherapie“ und spritzen 1—2 ccm Serum subcutan ein. Ein Fall von täglich auftretender Urticaria wurde nach 14 alle 2 Tage gegebenen Injektionen geheilt, ein ähnlicher, weniger intensiver Fall schon nach drei Einspritzungen. Auch STORM VAN LEEUWEN (l. c.) lobt die *Autohämotherapie* der Nesselsucht. Er entnimmt dem Patienten 10 ccm Blut, um es sofort vor der Gerinnung wieder intramuskulär einzuspritzen, was 6—8 Wochen fortgesetzt wird. PAGNIEZ⁴ behandelt mit Vorliebe mit *Pepton*, besonders bei Urticaria ex ingestis. 1 Stunde vor Einnahme der „sensibilisierenden“ Mahlzeit 0,5 g Pepton. Auch Spuren der „sensibilisierenden“ Nahrung, z. B. von Eiern oder Fischen kurz vor der Mahlzeit, soll Schutz gegen größere Mengen verleihen (vgl. Skeptophylaxie S. 162). Auch STORM VAN LEEUWEN (s. S. 190) spricht von Fällen, die durch Eingabe einer sehr kleinen Menge der allergisch wirkenden Nahrung $\frac{3}{4}$ Stunden vor der Hauptmahlzeit mit Dauererfolg behandelt wurden. *Pepton* soll sich auch für Urticariafälle eignen, die durch *Medikamente* erzeugt sind. *Pagniez* glaubt, daß bei Mißerfolgen die Urticaria vielleicht nicht alimentären Ursprungs oder die Menge des Peptons der Größe der Mahlzeit nicht entsprechend war.

Hier wäre dann der S. 159 erwähnten spezifischen Peptonbehandlung nach LUTHLEN-URBACH zu gedenken.

Bei der Urticaria ex ingestis sind die Aussichten, durch eine geeignete Diät Besserung zu erzielen, häufig recht günstig. Ein großer Teil der alimentären Urticariafälle hängt ja, wie wir sahen, vielleicht mit histaminartigen Eiweißabkömmlingen zusammen oder ist echt anaphylaktisch. Da ist dann *eiweißarme Kost* am Platz. SALOMON spricht von auffallenden Erfolgen mit eiweißarmer Kost. Nach Einleitung einer solchen Diät würden die Schübe des Nesselausschlages meist nach 2—3 Tagen aufhören oder minimal werden. Dauer der Kur nach SALOMON 14 Tage, dann allmählich Übergang zu eiweißreicherer Kost. SALOMON⁵ gestattet etwa: Tee, Kaffee, Zucker, Bouillon, Fruchtsäfte, 200 g Schrotbrot, viel Butter, Reis, Grieß, Gerste, Haferflocken usw., Blattgemüse, Kartoffeln, Obst. Ich gebe jedoch zu bedenken, daß nicht alle Urticariafälle von Fleisch und Eiern, sondern gar nicht wenige auch von Vegetabilien verursacht werden (vgl. S. 83f). Ich erinnere nur an die populär gewordene Nesselsucht nach *Erdbeeren*. Ich erlebte jüngst in dieser Richtung einen eindrucksvollen Fall. Ein 30jähriger Mann mit heftiger und recht häufig auftretender

¹ LINSER: Arch. f. Dermat. 113 (1912).

² SPIETHOF: Münch. med. Wschr. 1913, 521.

³ ACHARD u. FLANDIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1920, No 18.

⁴ PAGNIEZ: Ann. de Dermat. 1 (1920).

⁵ SALOMON: Wien. klin. Wschr. 1913, Nr 35.

Urticaria erhielt von mir aus diagnostischen Gründen den Rat, zunächst einmal völlig eiweißfrei zu leben und möglichst Rohkost zu essen. An einem Tag aß er fast nur Apfelsinen und bekam eine derartig heftige Nesselsucht, wie er sie fast noch nie hatte. Dabei war die Hautreaktion mit unserem Apfelsinenextrakt negativ verlaufen. Das Wesentlichste ist jedenfalls möglichste Aufklärung des auslösenden Nahrungsmittels. Es empfiehlt sich für hartnäckige Fälle wahrscheinlicher alimentärer aber noch ungeklärter Genese einige Tage die Patienten auf strengste dem Hungern gleichkommende Diät zu setzen, nur Flüssigkeit, Tee, Alkohol, eventuell etwas Zucker und dann tastend weiter zu ernähren, zuerst Kakes, feine Mehlsachen usw. (vgl. S. 157). Bei den allmählichen Zulagen der verschiedenen Nahrungsmittel kann dann ihre urticariaerzeugende Eigenschaft entdeckt werden. Man hat versucht, durch *Reinigung*, und soweit das möglich ist, „*Desinfektion*“ des Darmes die Eiweißzersetzung und Giftbildung herabzusetzen. Alkalische Wässer scheinen oft nützlich zu sein, PİCK empfiehlt das *Kreosot* und ähnliche Präparate.

Ich selbst machte sehr gute Erfahrungen mit Kombinationen von Pepton vor der Mahlzeit (vgl. S. 164) und einer gleichzeitigen Gabe von *Creosot. carbonic.* dreimal täglich 20 Tropfen nach der Mahlzeit (nach PİCK). Ferner bewährten sich mir bei Juckreiz und Urticaria Eigenseruminjektionen und lange fortgesetzte Hyperthermaneispritzungen (schließlich in Pausen von einem Monat).

Neuerdings hat SCHREUS¹ bei Urticaria die Rolle des *Säure-Basengleichgewichts* einem besonderen Studium unterworfen und gefunden, daß bei einem Teil der Urticariafälle eine Störung des Säure-Basenhaushalts vorliege, die meisten Fälle zeigten *Störungen im Sinne einer Azidose*. Ja, es gelang in einem Fall, durch Herbeiführung einer Azidose einen Rückfall von Urticaria zu erzeugen und durch Alkalitherapie wieder zu beheben. Es fanden sich allerdings auch Fälle mit normaler oder leicht erhöhter Alkalireserve. Ich möchte dahingestellt sein lassen, ob diese Störungen primär sind oder die Folgen allergischer Einwirkungen, ehe diese Zusammenhänge experimentell näher ergründet sind. Jedenfalls hat man auch beim anaphylaktischen Shock und bei einwandfrei allergischen Zuständen Störungen des Säure-Basengleichgewichtes festgestellt. Es ist experimentell nachgewiesen, daß beim experimentellen anaphylaktischen Shock sich die Alkalireserve des Blutes vermindert und eine Verschiebung nach der sauren Seite eintritt. Aber wie dem auch sei, bemerkenswert sind die therapeutischen Konsequenzen, die SCHREUS aus seinen Forschungen mit guten praktischen Heilerfolgen zog: *Alkalische Diät* (vorwiegend Pflanzenkost, man erinnere sich aber an den oben zitierten Fall) *Natriumbicarbonat* per os bzw. intravenös injiziert, schließlich *Lobelininjektionen* zur Anregung des Atemzentrums und Erzielung einer *Hyperventilation* (bei gesteigerter Atmung wird bekanntlich Säure aus dem Körper entfernt).

Eine andere Therapie empfiehlt GLAESSNER², die sich aber in ihren theoretischen Voraussetzungen an die SCHREUSSchen Ergebnisse gut anschließt. Er fand, daß gewisse Formen von Urticaria nach Zufuhr von *Glykokoll* per os prompt mit Rückgang der Affektionen reagieren. Ein längerer Gebrauch schütze vor Neuausbrüchen. Die Dosis war 5—10 g pro die, pulverisiert, in Wasser oder Citronensaft. Glykokoll wirkt nach GLAESSNER auch bei anderen allergischen Zuständen, bei rein asthmatischen Formen allerdings weniger gut. Die Substanz Aminoessigsäure hat die Eigenschaft, sich im Organismus mit Säurekomplexen

¹ SCHREUS: Münch. med. Wschr. 1928, 340.

² GLAESSNER: Klin. Wschr. 1927, 597.

zu paaren. GLAESSNER hält für wahrscheinlich, daß die Paarung des Glykokolls ein entgiftender Vorgang sei, daß giftige Molekularkomplexe in weniger giftige oder ungiftige übergeführt würden. Der Autor stellt sich nun vor, daß entsprechend den experimentellen Forschungen der anaphylaktische Symptomenkomplex eine Art Säurevergiftung darstellt und denkt dabei auch an die eben erwähnten, von SCHREUS an der KRAUSSchen Klinik erhobenen Befunde einer Übersäuerung bei gewissen Urticariafällen.

Auch DENKIN¹ lobt die stomachale Verordnung großer Dosen von *Natrium bicarbonicum* (10 g pro die) bei *Urticaria*, die sich ihm sehr gut bewährte. Durch größere Dosen (über 20 g) wurden allerdings Beschwerden verursacht, die er als „alkalotische“ bezeichnet (Kopfschmerzen, Durst, Schwindel, Wasserretention). Bessere Verträglichkeit sah er bei salzfreier Kost. Eine Illustration zu den Alkalisierungsversuchen bei der Nesselsuchttherapie könnten zum Teil Ergebnisse von MARCHIONINI und OTTENSTEIN² abgeben. Bei einem Urticariafall hing der Ausbruch der Nesselsucht von starkem Schwitzen nach körperlicher Anstrengung ab. Bei diesem Kranken nahm die saure Reaktion des Schweißes viel langsamer als bei Hautgesunden ab, die Veränderungen der Alkalireserve und Milchsäure im Blute waren viel geringer als in der Norm. Durch Übersäuerung des Organismus und Injektion von Pilocarpin konnte ebenfalls *Urticaria* hervorgerufen werden. Auch hier bewährte sich alkalotische Kost, ferner antihydrotische Behandlung.

Auch JOLTRAIN³, DE GENSER und O'BRIEN liefern eine interessante Studie über das Entstehen von *Urticaria* durch *Ermüdung*. Bei einer 32jährigen Frau entstand Nesselsucht nach jeder angestregten Muskelarbeit. Im Anfall fanden sich die Symptome der hämolytischen Krise. Die Verfasser glauben, daß während der Ermüdung in den Muskeln ein Stoff entsteht, der nach seinem Eindringen in die Blutbahn *Urticaria* erzeugt, der aber mit *Milchsäure* nichts zu tun hat.

Ausgedehntere praktische Erfahrungen müssen erst zeigen, ob die therapeutischen Vorschläge einer *Alkalisierung* sich bei der *Urticaria* bewähren werden. Ich möchte fast bezweifeln, daß dieses Vorgehen sich für *alle* Fälle eignen wird, da z. B. andere allergische Erkrankungen, wie etwa Asthma, gerade umgekehrt durch Erzielung eines azidotischen Zustandes gebessert wurden (vgl. S. 227 u. S. 157).

X. Asthma bronchiale.

Von zusammenfassenden Monographien möchte ich ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit anführen:

Deutsch. KLEWITZ: Das Bronchialasthma. Dresden: Theodor Steinkopff 1928. — GRIMM, V.: Das Asthma. Jena: Gustav Fischer 1925. — HOFBAUER: Asthma. Wien: Julius Springer 1928. — BRÜGELMANN: Das Asthma usw. Berlin: Julius Springer 1911.

Amerikanisch. THOMAS, W. S.: Asthma. Neuyork: Paul B. Hoeber 1928.

Englisch. COCA, WALZER u. THOMMEN: Asthma and Hay Fever in theorie and practice. London: Bailliere, Tindall and Cox 1931. COKE FRANK: Asthma. Bristol. Wright & Sons.

Italienisch. FRUGONI, C. u. GI. AUCONA: L'Asma bronchiale. Unione tipogr. editr. Torinese 1927.

Spanisch. CARLOS JIMÉNEZ DIAZ: El Asma y otras enfermedades allergicas. Editorial española. Madrid 1932.

Unter *Asthma bronchiale* verstehen wir nach der LAENNECSchen Lehre einen *Bronchospasmus*, der nach MARCHAND „mit Schwellung und Sekretion besonderer Art“ einhergeht. Dieser Spasmus soll auf einer *Reflexneurose* beruhen, die eigenartige Sekretion zeigt sich in dem Auftreten von CHARCOT-LEYDENSchen Krystallen und Spiralen. FRIEDRICH v. MÜLLER hat das Leiden durch das Symptom der *Eosinophilie* besonders charakterisiert. Nach TSUJI⁴ entsteht der

¹ DENKIN: Med. Klin. 1930 II, 1921, 1922.

² MARCHIONINI u. OTTENSTEIN: Klin. Wschr. 1931 I, 973, 974.

³ JOLTRAIN: Ann. Méd. 28, 32—44 (1930).

⁴ TSUJI: Acta Scholae med. Kioto 15, 195—224 (1932).

Asthmaanfall durch plötzliche *Dilatation* und *Exsudation* der *Lungencapillaren* und einen sekundär sich anschließenden exspiratorischen *Bronchialkrampf*. Der krampfauslösende Nerv ist der *Nervus vagus*, der einen von der Schleimhaut zum Reflexzentrum gelangten Reiz zentrifugal weiterleitet. Wir werden darüber noch zu sprechen haben. Wir müssen also auch hier beim Asthma, ja hier besonders, *Reiz* und *reizempfangende und -leitende Gewebe* unterscheiden. Es ist ein naheliegender Gedanke, daß es Asthmafälle geben kann, bei denen die *Reize* und solche, bei denen die *reizempfangenden Organe* ätiologisch von höherer Bedeutung sind. Merkwürdig ist nur, daß die über Asthma schreibenden Autoren sich bald auf das eine, bald auf das andere Moment als das allein in Betracht kommende versteifen. Ich habe schon vor Jahren die Ansicht vertreten¹, daß die *Pathogenese des Asthmas nicht einheitlich ist*, daß der paroxysmale Bronchospasmus eben unter verschiedenen Bedingungen zustande kommen kann. Wenn ein Apotheker nach jahrelanger Arbeit mit Ipekakuanha auf diese Droge schließlich mit Asthma reagiert, besteht doch wahrscheinlich kein Grund, auch für solche Fälle etwa eine psychosexuelle Grundlage anzunehmen, die für andere zutreffen mag. Jedenfalls gibt es Autoren genug, die in jedem Asthma eine *primäre Neurose* sehen und allen Bemühungen um ein anaphylaktisch-allergisches Asthma mit einem skeptischen Lächeln begegnen. Daß vielfach von der anderen Partei so mancher arme Neurotiker mit einem endlosen Rüstzeug von Proteininjektionen gequält wird, darf auch nicht verkannt werden. Auch die Erfahrungen HANSENS² sprechen dafür, daß die Asthma-krankheit und zum mindesten der erste Anfall meist organisch und nicht psychogen bedingt, daß aber später einzelne Anfälle auch durch seelische Einflüsse auslösbar sind.

Ich möchte hier kurz einige Angaben über neuere anatomische Untersuchungen vorausschieken. RITTMANN³ entnahm kurz nach dem Tode menschliche Bronchialmuskeln, die er nach der Methode von P. TRENDELENBURG reizte. Es ergab sich, daß auch beim Menschen Vagusreizung Bronchokonstriktion veranlaßte und Sympathicusreizung Bronchodilatation. Durch Adrenalin und Calcium wurde Tonusabnahme nach Pilocarpin Bronchokonstriktion erzielt. — Auch Fälle echt allergischen Asthmas hat die pathologische Anatomie schon bearbeitet. HUBER und KÖSSLER⁴ stellten bei einem Fall von echtem allergischen Asthma dieselben Veränderungen fest, wie man sie beim klassischen anaphylaktischen Meerschweinchenversuch findet. Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß man bei Asthmatikern häufiger Wandverdickung der Bronchien und Bronchiolen findet wie bei Nichtasthmatikern. An der Verdickung können sich alle Gewebsschichten beteiligen. Hyperämie, Zellinfiltration, gesteigerte Tätigkeit der Drüsen wirken zusammen, so daß es zu Schwellung, chemisch-mechanischer Reizung der Nervenendigungen und schließlich zum Bronchospasmus kommt. Das wichtigste allergische Symptom ist die *Eosinophilie*, man findet sie beim Asthma im Blut, Sputum und Gewebe, besonders ist die eosinophile Infiltration der Bronchialwandung charakteristisch. Bei dauernder Abwesenheit der Eosinophilie bei manchen Fällen von bakteriellem Asthma,

¹ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

² HANSEN: Nervenarzt 3, 513—523 (1930).

³ RITTMANN: Wien. med. Wschr. 1924, Nr 40.

⁴ HUBER u. KÖSSLER: Arch. int. Med. 30 (1922).

ist die Deutung naheliegend, solches Asthma sei nicht allergischen Ursprungs. FASCHINGBAUER¹ untersuchte einen Asthmafall sehr genau und fand beträchtliche Wandverdickung der kleinen und kleinsten Bronchien. Auch in den Inter-alveolarsepten wurden einzelne kleine Muskelfasern gefunden, wobei es sich wahrscheinlich um hypertrophische, aber normal schon vorhandene Muskelfasern handelt.

Da wir uns hier mit der allergischen Asthmagruppe beschäftigen werden, wollen wir andere Gruppen nur kurz streifen und einige neuere Arbeiten berücksichtigen.

Auch MORAWITZ², der das Asthma in erster Linie für eine *Neurose* ansieht, gibt zu, daß *neuerdings die exogenen Faktoren sehr in den Vordergrund rücken*. Die neueren Forschungen beweisen meines Erachtens doch für manche Asthmaformen recht eindeutig, daß bei gewissen exogenen Einflüssen so ziemlich jeder Mensch erkranken kann.

Mehrere Autoren stellten Stoffwechselstudien beim Asthma an. WIECHMANN und PAAL³ untersuchten *Alkalose* und *Azidose* durch Feststellung der Urinacidität und dem Ammoniakkoeffizienten bei Normalen und Asthmatikern und verglichen beide nach Einstellung auf gleiche Kost. Sie fanden bei mehreren, nicht allen Asthmatikern *die Stoffwechsellaage nach der alkalischen Seite verschoben*. Intravenöse Cholininjektion löst bekanntlich bei manchen Asthmatikern Anfälle aus; auch bei solchen Cholinanfällen war die Reaktion nach der alkalischen Seite verschoben. CaCl_2 das den Urin säuert, hemmte den Cholinanfall. Wir wissen ja, daß beim experimentellen anaphylaktischen Shock sich die Alkalireserve des Blutes vermindert, eine Verschiebung nach der sauren Seite eintritt. Wohl zuerst wurden von VEIL⁴ dementsprechende Versuche an Asthmatikern angestellt. Er fand unmittelbar nach dem Anfall stark ausgesprochen: Oligurie, Hypochlorurie, Hypoalkalurie, Hyperazidurie mit Zunahme der Ammoniakausscheidung und ganz abnorme aktuelle Harnacidität. Danach Umkehr der Symptome in Polyurie und Alkaliurie. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die im Verlauf des Asthmaanfalls eintretende Hyperpnoe und Überventilation einen Ausgleich dieser Azidose zum Teil bewerkstelligt. Wegen der wichtigen Beziehungen der Blutalkalose zu allergischen Zuständen überhaupt sei hier eine in anderer Richtung angestellte Untersuchung eingeschaltet: R. DE RUDDER⁵ beobachtete bei der *Nirvanolallergie* kurz vor ihrem Ausbruch zunehmende alkalische Umstimmung des Organismus, die plötzlich mit dem Exanthemausbruch in Azidose umschlägt. Ja DE RUDDER ist geradezu geneigt, auf Grund dieser stoffwechselchemischen Analogie zwischen Nirvanolkrankheit und Serumkrankheit jene als echte Anaphylaxie, und zwar vom Typus der Serumkrankheit anzusprechen. Die Versuche von POLLITZER und STOLZ⁶ über den Stoffwechsel von Asthmatikern führt zunächst zu dem zu erwartenden Ergebnis, daß der Stoffwechsel im anfallfreien Intervall meist nor-

¹ FASCHINGBAUER: Wien. Arch. inn. Med. 4 (1922).

² MORAWITZ: KRAUS u. BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, 1921.

³ WIECHMANN u. PAAL.

⁴ VEIL: Kongr. inn. Med. 1926.

⁵ RUDDER, R. DE: Z. Kinderheilk. 42, H. 3/4 (1926).

⁶ POLLITZER u. STOLZ: Wien. klin. Wschr. 38, Nr 17 u. 30 (1925).

mal, im Gefolge des Anfalls meist gesteigert ist. Merkwürdig ist jedoch, daß die spezifisch dynamische Eiweißwirkung gerade in der anfallsfreien Zeit meist sehr hoch ist, enteral wie parenteral. Es wird eine Insuffizienz des normalen Steuerapparates des Gesamtstoffwechsels beim Asthma angenommen.

ELLINGER¹ glaubt nicht, daß eine Substanz vom Typus des Histamins als Ursache für das *Asthma* in Frage komme, viel wahrscheinlicher sei die Auslösung des Anfalls durch Vaguserregung, bzw. durch vermehrte Bildung einer vaguserregenden Substanz wie Pilocarpin oder Acetylcholin. In erster Linie komme Cholin oder Acetylcholin in Betracht. Auch ELLINGER behandelt ausführlich die Frage der Bedeutung des *Säure-Basengleichgewichts* für die Asthmaentstehung. Abgesehen von den Beobachtungen einer *Alkalose* (WIECHMANN und PAAL, KLEWITZ und SCHÄFER, VEIL usw.) weist er auf Fälle hin, bei denen auch Azidose beobachtet wurde. MEATHUS und DAVIES beobachteten, daß in leichten Anfällen Alkalose, in schweren Azidose auftritt, bei letzteren wahrscheinlich, weil die anfängliche Alkalose durch Erstickung in Azidose übergeht. Alkalose kann nur dann entstehen, wenn eine Störung des Atemzentrums vorliegt, wohl eine gesteigerte Labilität dieses Zentrums. Alles in allem muß man annehmen, daß der Mechanismus des Asthmaanfalls darin besteht, daß eine alkalotische Veränderung des Blutes gleichzeitig zusammentrifft mit einer nervösen oder humoralen Erregung der Vagusendigungen. Die beginnende Bronchialstenose ruft Hyperventilation hervor, die ihrerseits die Alkalose noch verstärkt. Nichts spricht für eine chronische Übererregbarkeit des Vagus auch im Intervall, eher ist denkbar, daß der Asthmatiker dauernd leicht alkalotisch ist oder, wenn nicht, doch befähigt ist, auf bestimmte Reize hin mit einer Alkalose zu reagieren. Es ist durchaus denkbar, daß allergische Reaktionen regelmäßig mit einer Änderung des Säure-Basengleichgewichts im Sinne einer Alkalose, bzw. der Verschiebung des Kalium-Calciumquotienten zugunsten des Kaliums einhergehen. DIEHL und SCHENK² neigen dazu, die Alkalose als eine Folge und nicht als Voraussetzung allergischer Krankheitsmanifestationen anzusehen, während ELLINGER die *Alkalose für eine Vorbedingung* des Asthmas hält.

Man vergleiche hier die Versuche TIEFENSEES, die S. 73 u. 227 angeführt sind.

ADAMS³ Ergebnisse über die Alkalireserve bei *Asthma* stimmen mit denen TIEFENSEES nicht überein. ADAM fand im Asthmaanfall nicht nur keine Erhöhung der Alkalireserve, sondern niedrigere Werte als außerhalb der Anfälle. Beim Ansteigen der Alkalireserve gingen die Eosinophilen zurück.

Aus den Ergebnissen von LIERLE und SAGE⁴ kann man ersehen, daß bis jetzt durch Mineralbestimmungen des Blutes beim *Asthma* nicht viel gewonnen ist. Sowohl im Liquor wie im Serum waren bei rund 20 Asthmafällen die Werte von Calcium, Phosphor und Kalium des Serums übereinstimmend mit denen bei Gesunden. Die von KYLIN gefundene Erhöhung der Kaliumwerte bei Asthma konnte nicht bestätigt werden.

Vor der „allergischen“ Ära stand für viele Ärzte die psychische Ursache des Asthmas ganz im Vordergrund; SCHULTZ und FR. REICHMANN⁵ bezeichnen das Asthma als *Neurose* des Respirationstractus, durch *konstitutionelle Psychopathie* bedingt und stets begleitet von *anderen psychopathologischen Störungen*, besonders manisch depressiven Schwankungen. Die *Therapie* müsse daher vorwiegend *psychisch* sein. Ähnlich MOOS⁶. Auch nach COSTA⁷ ist die Ursache des Asthmas in der *Psyche* zu suchen, nach seiner Ansicht finde man in jedem Fall von Asthma eine *psychogene* oder *psychosexuelle* Ursache. Er verurteilt die irrationelle, medikamentöse, polypragmatische Behandlung und schwört

¹ ELLINGER: Klin. Wschr. 1931, 1105.

² DIEHL u. SCHENK: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159 (1931).

³ ADAM: Brit. med. J. 1932, Nr 3725, 973—976.

⁴ LIERLE u. SAGE: J. Allergy 3, 325—331 (1932).

⁵ SCHULTZ u. FR. REICHMANN: Med. Klin. 1922; Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 34.

⁶ MOOS: Münch. med. Wschr. 1923.

⁷ COSTA: Dtsch. med. Wschr. 1922.

auf die *Psychotherapie*. MARX¹ ist anderer Ansicht als COSTA. Nur selten sei das Asthma eine Neurose im Sinne FREUDs. Er hebt hervor, daß die Krampfbereitschaft erworben werden kann durch organische Erkrankung der Atmungsorgane. Ist diese einmal da, dann könne der Anfall auch rein seelisch ausgelöst werden. Auch BARTH² stellt ganz das Moment des Reizobjektes in den Vordergrund. Er findet beim Asthma die typischen Erscheinungen der „ausgefahrenen Bahnen“. Eine abnorm große Reaktionsbereitschaft läßt ganz verschiedenartige, oft unbedeutende Reize, die für nicht so Disponierte irrelevant sind, den Anfall auslösen. HURST³ faßt das Problem vorsichtiger an. Auch er nennt das Asthma die Reaktion eines hochempfindlichen Bronchialzentrums, aber die Reize könnten psychischer Natur, vom peripheren Nervensystem oder auf dem Blutwege zugeführt sein. Autosuggestion (Angst, Erwartung), reflektorische Auslösung, vom Blutweg aus die Allergenwirkung. Der gesteigerte Tonus des broncho-motorischen Vaguszentrums erhöhe die Disposition. Die so häufige Erblichkeit könne die Übererregbarkeit des Bronchialzentrums, sie könne auch die Proteinüberempfindlichkeit oder beide betreffen.

WITTKOWER und PETOW⁴ kommen auf Grund ihrer *Asthmastudien* zur Überzeugung, daß es rein allergische und rein psychogen neurotische, vor allem aber viele gemischte Asthmafälle gäbe. Sie sprechen von sekundärer Psychifizierung allergisch entstandenen Asthmas, bei solchen Fällen sind naturgemäß günstige Wirkungen der Psychotherapie möglich.

Ist man wirklich genötigt, für alle Asthmafälle eine schon primär erhöhte Empfindlichkeit des *Bronchialzentrums* anzunehmen? Wir werden sehen, daß nach den neueren Forschungen diese Annahme wahrscheinlich nicht für alle Fälle notwendig ist. *Vagotonie* ist ja nun oft bei Asthmafällen gefunden oder behauptet, mit den EPPINGER-HESSschen pharmakologischen Reaktionen geprüft worden (z. B. ROCH und SCHIFF⁵) u. a. MOSLER und WERLICH⁶ untersuchten eine Reihe von als vagotonisch geltenden Krankheitsfällen, besonders auch Asthmakranke auf Vagotonie. Sie fanden allgemeine Erhöhung der Vagus-erregbarkeit in einem relativ hohen Prozentsatz, ja LIAN⁷ fand *Vagotonie* (Bulbusdruckversuch) *bei der Mehrzahl der Asthmafälle*. EPPINGER und HESS reihen auch das Asthma bronchiale unter die *Manifestationen der Vagotonie* ein. In neuerer Zeit ist die von EPPINGER und HESS scharf herausgearbeitete Trennung in Vagotonie und Sympathicotonie jedoch in Mißkredit geraten. Man spricht zweifellos besser von Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, von seinem gestörten Gleichgewicht, oder mit v. BERGMANN von „*vegetativer Stigmatisierung*“.

BROWN⁸ macht eine gesteigerte Empfindlichkeit des bronchomotorischen Vaguskerneils verantwortlich. Für das Auftreten von Anfällen sei die „*sympathische und endokrine Balance*“ von ausschlaggebender Bedeutung, die Asthmatiker seien Vagotoniker, da Anaphylaxie zur Vagotonie führe. Er meint, daß bei empfänglichen Personen dann leichter Asthma auftrete, wenn die endokrine Balance in der Richtung des Vagus schwinde, daß aber bei einer Balance zugunsten des Sympathicus Besserung oder Ausbleiben der Anfälle zu erwarten

¹ MARX: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr 15.

² BARTH: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 45.

³ HURST: Lancet 1921, Nr 22.

⁴ WITTKOWER u. PETOW: Z. klin. Med. 119, 293—306 (1932).

⁵ ROCH u. SCHIFF: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1921, Nr 20.

⁶ MOSLER u. WERLICH: Z. klin. Med. 91 (1921).

⁷ LIAN: Presse méd. 1921, Nr 101.

⁸ BROWN: Proc. roy. Soc. Med. 16 (1923).

sei. Auf die endokrine Beeinflussung werden wir noch zu sprechen kommen. SCHLINCK¹ führt die von ihm angenommene, angeborene und vererbte Labilität in der Gleichgewichtseinstellung von Vagus und Sympathicus auf den Tiefstand des *Kalkspiegels* zurück. KERN und TELLER² fanden jedoch bei ihren *Asthmatikern* normale Blutealciumwerte, meist 9,5—11,0 mg-%. BOLTEN³, der die allergischen Erkrankungen als *paroxysmal-exsudative Syndrome* zusammenfaßt, glaubt, ihre Grundlage in einem minderwertigen accelerierenden (d. h. sympathischen) Nervensystem zu suchen sei, er spricht von *Sympathicushypotonie*. Auch POTTENGER⁴ nimmt gesteigerte Tätigkeit der bronchialen Vagusfasern an, die er als Folge eines Übergewichtes an Kaliumionen über die Calciumionen ansieht, entsprechend den Untersuchungen von HOWELL und ZONDECK usw. Deshalb Calciumtherapie, KYLIN⁵ stellte Blutdruck und Blutzucker nach Adrenalininjektionen bei Asthmatikern und anderen Kranken fest. Bei Asthmakranken fand er späteres Einsetzen der Blutdrucksteigerung oder auch primäres Sinken, ferner Neigung zu primärem Sinken der Blutzuckerkurve. Er schließt daraus auf *Überreizung im Vagus*, möglicherweise auch im *Sympathicussystem*.

Aber noch manche andere Beobachtung spricht dafür, daß es nicht angängig ist, sich einseitig auf Vagotonie festzulegen. So prüfte CASTELNAU⁶ den okulokardialen Reflex bei Asthmatikern, kann indes die Behauptung, daß er stets gesteigert sei, nicht bestätigen. Der Reflex wechselte sogar bei dem gleichen Kranken. Wahrscheinlich sind eben beide Nervensysteme bei dem Bronchialkrampf beteiligt. KAPPIS⁷ erinnert daran, daß der *zentripetale Schenkel der Reflexbahn im Sympathicus*, der *zentrifugale im Vagus* verläuft. Schließlich beschäftigte sich CLAUDE⁸ eingehend mit der Frage der Störung des vegetativen Nervensystems bei Asthmatikern, erhielt aber mit der pharmakologischen Prüfung nach EPPINGER und HESS *völlig widersprechende Resultate*. Insuffizienz der Proben kann ebenso Schuld daran sein wie Fehlen eines bestimmten Typus der Störung des vegetativen Nervensystems.

Die Reaktionsfähigkeit der Blutgefäße und Capillaren dürfte für den Asthmastiker jedenfalls von besonderer Bedeutung sein. In der Medizinischen Klinik zu Tübingen werden von MAYER-LIST und KAUFFMANN⁹ 50 Fälle von *Bronchialasthma* auf vasoneurotische Stigmata untersucht. Bei 60% wurde „Vasoneurose positiv“, bei 26% „Vasoneurose sehr stark positiv“ angenommen. Hauptkriterien waren kalte feuchte Hände, Cutis marmorata, Dermographismus und Capillarbefund. Dementsprechend reiht die OTFRIED MÜLLERSche Schule die Allergiker in die „vasoneurosepositive Gruppe“ ein.

Die wesentliche Bedeutung konstitutioneller Momente geht aus der *Vererbbarkeit des Bronchialasthmas* hervor (vgl. S. 54). Nach einer neuen Statistik von ADKINSON¹⁰ waren unter 400 Asthmatikern 48% familiär belastet. Er sieht das Bronchialasthma als eine rezessive Eigenschaft im Sinne der MENDELSchen Gesetze an. Die gegen Eiweißinjektionen allergischen Asthmastiker zeigen interessanterweise eine größere Neigung zur Vererbung als andere (52% gegen 41%). Ein Unterschied zwischen väterlicher und mütterlicher Vererbung wurde nicht

¹ SCHLINCK: Münch. med. Wschr. 1923, Nr 3.

² KERN u. TELLER: J. Allergy 2, 488—498, 507 (1931).

³ BOLTEN: Dtsch. Z. Nervenheilk. 78 (1923).

⁴ POTTENGER: Amer. J. med. Sci. 167 (1924).

⁵ KYLIN: Z. exper. Med. 41 (1924).

⁶ CASTELNAU: Presse méd. 1923.

⁷ KAPPIS: Med. Klin. 1924, Nr 39.

⁸ CLAUDE: Presse méd. 1924, Nr 17.

⁹ MAYER-LIST u. KAUFFMANN: Med. Klin. 1931 II, 1742—1745.

¹⁰ ADKINSON: Genetics 5 (1920).

gefunden. Bei Familienbelastung scheinen die Anfälle *frühzeitiger* aufzutreten. LENZ¹ bezeichnet das Asthma als eine *erbliche Krankheit der Atmungsorgane*, läßt es dahingestellt, ob die von manchen Forschern angenommene konstitutionelle Übererregbarkeit des Vagusystems das wesentliche der Erbfaktoren sei, bezweifelt, ob die Anlage zu Asthma *idiotypisch eine strenge Einheit* darstelle. Da echtes Asthma ganz überwiegend bei Männern vorkomme und Übertragung durch gesunde Töchter auf männliche Enkel berichtet werde, müsse man an geschlechtsgebunden recessiven Erbgang denken.

BAAGÖE² studierte in Dänemark die Beziehungen von Alter und Geschlecht zum *Asthma bronchiale*. Er fand, daß Asthma in jedem Alter zur Entwicklung kommen könne und daß kein Alter besonders disponiert zu sein scheint. Unter den Kranken jedoch, deren Alter vor dem 5. und nach dem 40. Lebensjahr eingesetzt hatte, herrschte das männliche Geschlecht vor. Wichtig ist, daß das Alter bei der Cutanreaktion wohl eine Rolle spielt, da sich positive Cutanreaktionen am häufigsten im Alter von 10—30 Jahren fanden. Auch waren in allen Altersklassen positive Cutanreaktionen häufiger bei Männern als bei Frauen.

BUCHANAN³, der unter dem Einfluß der amerikanischen Überempfindlichkeitsforschungen steht, kommt dagegen zu dem Ergebnis, daß *Asthma nicht erblich* sei. Er beobachtete 17 Familien, in denen eines der Eltern, und 39 Familien, in denen mindestens eines der Kinder an Asthma litt. Nach LENZ spricht dieses Material BUCHANANs eher für Erblichkeit.

Mir scheint aus diesen Widersprüchen wiederum hervorzugehen, daß wir die einzelnen Astmagruppen trennen müssen, es widerspricht jedenfalls der Erfahrung, überhaupt keine Erblichkeit des Asthmas anzunehmen. Auch kommt es darauf an, ob man die Erblichkeit auf das *Asthma selbst* beschränkt, oder sie bei ausgesprochen allergischer Ätiologie *auf andere Allergien* ausdehnt. Ich glaube auch nicht, daß das Asthma idiotypisch eine strenge Einheit darstellt, sondern im wesentlichen *die allergische Diathese im allgemeinen vererbt wird*, ja, daß diese wieder in manchen Familien Teilerscheinung ist der größten Gruppe, die wir *Arthritis* nennen. Auch wir hatten bei unserem Material mehr Männer (56,6%) wie Frauen (43,4%).

43,4% Frauen. 56,6% Männer.

	Frauen %	Männer %	Ins- gesamt %
Neigung zu Gicht und Rheumatismus	30	12	21
Nesselsucht und Juckreiz	18	11	14,5
Hautausschläge	16	28	22
Heuschnupfen	42	18	22
Andere Allergien und Idiosynkrasien	10	11	10
Frühere Pneumonien	62	56	59
Unmittelbar vorausgehende Infek- tion der Luftwege	48	69	56,5
Abhängigkeit vom Klima	62	90	76
Nächtliche Anfälle	58	89	73,5
Asthma des Vaters	16	12	36,2 Heredität
Asthma der Mutter	14	10	
Asthma der Geschwister	5,8	14,5	

Unsere eigene Zusammenstellung über die von uns beobachteten Asthmafälle ergab obenstehende Tabelle (1927).

Wenn wir mit 36% *Heredität* die Zahlen ADKINSONs nicht erreichen, so liegt das wohl daran, daß wir nur das Vorkommen von *Asthma* bei den nächsten Familienangehörigen berücksichtigten und unser vorwiegend den ärmeren

¹ LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre.

² BAAGÖE: Klin. Wschr. 1931 II, 1352.

³ BUCHANAN: Amer. J. med. Sci. 165 (1923).

Schichten angehörendes Krankenmaterial wohl nur unzureichend über die Erkrankungen seiner Angehörigen unterrichtet ist.

Nach BAUER¹ bestimmen zwei *Partialkomponenten der „lymphatisch-arthritischen“ Konstitutionsanomalie* das Zustandekommen des Asthmas eine *besondere nervöse Reizbarkeit* und eine *besondere Neigung zur Exsudation*.

v. HÖSSLIN² findet bei *Asthmatikern* relativ häufig ein *zu kleines Herz*, das er als Teilerscheinung einer *allgemeinen Hypoplasie* ansieht. Die allgemeine Schwäche äußert sich auch im *psychischen* Verhalten der Asthmatiker, bei denen v. HÖSSLIN so gut wie ausnahmslos eine außerordentlich starke *Beeinflußbarkeit* des Nerven- und Seelenlebens fand.

Nach HAJÓS³ scheinen unter den *Asthmatikern* in relativ überwiegender Zahl *Astheniker* zu sein. Auch stimmt er mit v. HÖSSLIN überein, daß Asthmatiker häufig ein *kleineres Herz* besitzen als ihrer Körpergröße entspricht. Nach HAJÓS ist es möglich, daß die allgemeine *Hypoplasie*, so auch das kleine Herz der Asthmatiker ein Teilsymptom der sogenannten *allergischen Konstitution* bildet und als ein Zeichen der morphologischen Grundlage der allergischen Disposition betrachtet werden kann.

Obschon meines Erachtens auch bei der Anamnese anscheinend erworbener Asthmafälle größter Wert auf konstitutionelle Momente zu legen ist (vgl. vorn allergische Diathese), halte ich doch *rein paratypisch erworbene Fälle für möglich*. Ich denke dabei besonders an jene Zustände, wie z. B. das Ipecacuanhaasthma, bei denen Pharmazeuten erst nach jahrelanger Beschäftigung eine Änderung ihres Organismus erfahren, die sie mit Asthma auf das Mittel reagieren läßt. Die später zu besprechenden Untersuchungen ANCONAS und STORM VAN LEEUWENS über das Asthma durch *Milben infizierten Hafer* machen die *Sensibilisierbarkeit fast aller Menschen* mit diesem Asthmaallergen wahrscheinlich, man vergleiche auch die Primelallergie S. 12 u. 49.

Suchen wir jetzt die Asthmafälle nach neueren ätiologischen Gesichtspunkten zu gruppieren, so können wir etwa die Einteilung ACTONS⁴ zum Ausgangspunkt nehmen, die wir in Form eines Schemas darstellen möchten.

Das Zustandekommen von Bronchialasthma hängt nach ACTON ab von:

1. Asthmaauslösenden *Giftsubstanzen*.

a) *Äußeren* Ursachen (besser staubförmig inhalierten): Tieraussäunungen, Pollen.

b) *Inneren* Ursachen (besser infektiösen und intestinalen): Infektionen der Respirationsorgane, Nahrungsmittel, Darmbakterien, Entamoeba coli histolytica.

2. Einflüssen des *Abwehrmechanismus*.

Leukocytose und Eosinophilie, p_H-konzentration usw.

3. Einflüssen der *endokrinen* Organe.

4. Vom Tonus des giftempfindlichen *vegetativen Nervensystems*.

RAMIREZ⁵ teilt die Asthmaerkrankungen in folgender Weise ein:

1. Proteinempfindliche Fälle.

a) Das ganze Jahr: Tierstoffe, Nahrungsmittel, bakterielle Allergene.

b) In bestimmten Jahreszeiten: Pollen.

2. Proteinunempfindliche: Bakteriell infektiös bedingt.

Hier ist also nur das exogene Asthma berücksichtigt, ja in der amerikanischen Literatur macht sich nach dem Vorgehen COOKES⁶ das Bestreben geltend, die Bezeichnung Asthma bronchiale *einzig und allein für die allergischen Fälle zu reservieren*, was ich für zu weitgehend halte. So teilt VAN DER VEER⁷ folgendermaßen ein:

¹ BAUER: Konstitutionelle Disposition der inneren Krankheiten, 3. Aufl.

² v. HÖSSLIN: Klin. Wschr. **1931**, 1893.

³ HAJÓS: Klin. Wschr. **1931**, 2397.

⁴ ACTON: Indian med. Gaz. **58** (1923).

⁵ RAMIREZ: New York med. J. **114** (1921).

⁶ COOKE: J. of Immun. **7** (1922).

⁷ VEER, VAN DER: Amer. J. med. Sci. **164** (1922).

1. Inhalationsasthma (Pollen, Tierstaub, Puder, Parfüm).
2. Intestinales Asthma (Nahrung, Drogen).
3. Bakteriellcs Asthma.
4. Asthma nach Seruminjektionen.

Nun hat man bei nicht wenigen Asthmafällen den Eindruck, daß die Anfälle durch alle möglichen, ganz heterogenen Einflüsse ausgelöst werden können, daß eine mehr oder weniger hochgradig gesteigerte Erregbarkeit der Bronchomotoren vorliege auf alle möglichen Reize, seien sie chemisch, thermisch, mechanisch, sensorisch, psychisch. Man hat für diese Fälle den Ausdruck „*Reflexasthma*“ geprägt. Dieses Reflexasthma hält COOKE für eine Täuschung. Nicht alle möglichen unspezifischen Reize wirkten auf ein höchsterregbares Reizobjekt, sondern es liege auch hier *spezifische Hypersensibilität* (specific-hypersensitivity) vor und wenn das Allergen nicht bekannt sei, müsse es gesucht werden. Es könne bei genauer Anamnese auch gefunden werden. Er denkt dabei in erster Linie an die inzwischen von STORM VAN LEEUWEN näher studierten *Stauballergene*. Das „bakterielle“ Asthma hält COOKE für unbewiesen. Das „*Reflexasthma*“ wird uns später noch beschäftigen. RACKEMANN¹ nimmt fünf Asthmagruppen an: Pollen-, Staub-, Nahrungs-, Bakterien-, Reflexasthma. Ganz ähnlich EGGSTON².

Alle diese Einteilungen scheinen mir die wesentlichen Typen, die uns in den einzelnen Asthmafällen entgegnetreten, nicht genügend zu berücksichtigen.

Ich möchte im folgenden ein Schema aufstellen, das mir hauptsächlich aus heuristischen Gründen, ehe wir noch im einzelnen Sicherheit haben, zweckdienlich erscheint. Es ist möglich, ja wahrscheinlich, daß man später, nach weiterer Erforschung der Pathogenese die eine oder andere Gruppe in den übrigen wird aufgehen lassen können.

Bronchialasthma kann, soweit es sich bis jetzt übersehen läßt, entstehen als:

1. *Allergisches Asthma*. Ausgelöst durch alle möglichen Allergene. Giftwirkung *indirekt*, ähnlich oder identisch mit der Anaphylaxie.

a) Angeborene Disposition notwendig.

b) Ohne besondere Disposition erwerbbar.

2. *Toxisches Asthma*, d. h. Giftwirkung *direkt*, z. B. durch im Körper entstehende histaminartige Substanzen (Shockgifte), durch urämisches Gift usw.

3. Unspezifisches *Reflexasthma*.

Besonders hochgradige dispositionelle Bereitschaft des bronchomuskulären Apparates, sei es zentral oder peripher. Reaktion auf ganz verschiedene Ursachen, seien sie chemisch, thermisch, mechanisch, sensorisch, auch durch Infektion der Bronchien

a) angeboren,

b) erworben.

4. Konstitutionell *psychopathisches Asthma*.

Ausgelöst durch meist unbewußte psychische Vorstellungen.

5. Mischformen.

Uns sollen hier vor allem die beiden ersten Gruppen beschäftigen.

Wer immer noch bezweifelt, daß Asthma durch *Sensibilisierung mit irgendeinem Allergen* entstehen kann, der darf jetzt auch auf das S. 52 erwähnte Experiment RATNERs³ verwiesen werden, dem es gelang, *Meerschweinchen inspiratorisch mit Pferdeschuppensubstanz zu sensibilisieren und dann später durch Wiederholung dieser Einatmung Asthma auszulösen*. Bezüglich der zweiten Möglichkeit — Entstehung durch *primärtoxische, histaminartige Substanzen* —

¹ RACKEMANN: J. of Immun. 5; Med. Clin. N. Amer. 1920, 3.

² EGGSTON: J. amer. med. Assoc. 1924.

³ RATNER: Siehe S. 52.

verweise ich auf die S. 30 angeführten Versuche KOESSLER¹ und seiner Mitarbeiter.

MELLI² stellte an Kaninchen umfangreiche Versuche an zur Erzielung von *allergischem Asthma*. Es scheint bei diesen Tieren nicht so leicht zu gelingen wie bei Meerschweinchen. Zuerst Erzeugung eines *Schleimhautkatarrhs* durch Bromdämpfe, dann mehrere Stunden Zerstäuben von Pferdeserum, in dieser Atmosphäre lebten die Tiere 30—40 Tage. Kein Asthma, auch nicht bei späterer Reinjektion von Pferdeserum. Allerdings war auf diese Weise ein Präcipitintiter von höchstens 1 : 50 erreicht worden. Wurden jedoch Kaninchen durch intravenöse Injektion von Pferdeserum sensibilisiert, bis ein Präcipitiatiter von 1 : 10000 erreicht war, dann mit Bromdämpfen gereizt und schließlich die Tiere einem Pferdeserumspray ausgesetzt, so wurden sie asthmatisch, während die Kontrollen unbeeinflusst blieben (vgl. auch S. 52).

Zunächst seien einige typische Beispiele von *Nahrungsmittelasthma* (der „nutritiven“ Form des Asthmas nach VAREKAMP) aus der Literatur angeführt. Das Asthma ex ingestis tritt nach den neueren Untersuchungen STORM VAN LEEUWENS beträchtlich hinter dem Asthma durch *Klimaallergene* zurück. Es ist indes immerhin nicht sehr selten, nach STORM VAN LEEUWEN etwa 10% der Asthmafälle. Abgesehen von Hautproben ist die beste diagnostische Methode, 2 Tage *Hungerkur* mit allmählichen Nahrungszulagen (vgl. S. 157). Einen Fall von „*Kartoffelasthma*“ beschreiben ROCH und SCHIFF³:

In der Familie Fettleibigkeit und Asthma erblich. Als Kind Stimmritzenkrämpfe. Fettleibigkeit mit Beginn der Menses. Alimentäre Glykosurie, pharmakologische Reaktion als Vagotonie. Seit Kindheit Asthma, leicht auf gewisse Gerüche (Blumen, Terpentin), sehr heftig auf Kartoffeln, nicht auf Mehl und Reis. Hautreaktion mit frischem Kartoffelsaft — innerhalb 1 Minute Asthma und hämoklasische Krise. Auf Kartoffelmahlzeit noch viel schwereres Asthma.

An dem Fall scheint mir bemerkenswert einmal die augenscheinliche hereditäre allergische Disposition, die aber nicht etwa mit einer allgemeinen gesteigerten Erregbarkeit des Vasomotorenapparates erledigt ist, da die Allergie nur gegen eine ganz bestimmte Allergengruppe besteht. Gerade aus solchen Fällen kann man die Berechtigung ableiten von einer besonderen *allergischen Diathese*, bzw. Disposition zu sprechen und nicht etwa nur von einer Vasoneurose. Interessant ist weiterhin die Empfindlichkeit gegen gewisse Gerüche, also die Verquickung der intestinalen Allergie mit einer solchen gegen Inhalationsallergene, allerdings ebenfalls pflanzlicher Natur. Nach den Erfahrungen AULDS⁴ kommen als die wichtigsten Nahrungsmittelallergene in erster Linie *Ei*, *Weizen* oder *Hafer*, *Kartoffeleiweiß* und manche *grüne Gemüse* in Betracht. Auch *Multi-sensibilisierung* komme vor. Nach den meisten Beobachtern spielt auch *Fleisch*, besonders von Schwein, Rind, Fischen und Schaltieren eine ziemlich große Rolle für die Asthmaentstehung.

Noch ein Beispiel von PAGNIEZ⁵: 13jähriger junger Mann; bei Genuß von rohem oder nur leicht gekochtem *Eiereiweiß* treten anaphylaktische Symptome auf; Eigelb, stark gekochtes Eiereiweiß sind unwirksam. Hautreaktion ist jedoch negativ. Bei der Reaktion Blutdrucksenkung und Leukocytensturz, danach Eosinophilie 9%. Einzelercheinungen verschieden: Bald Urticaria, mit

¹ KOESSLER: Siehe S. 30.

² MELLI: Policlinico, Sez. med. **38**, 556—575 (1931).

³ ROCH u. SCHIFF: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, No 20.

⁴ AULD: Brit. med. J. **1921**, 696.

⁵ PAGNIEZ: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, No 29.

Ödem und Juckreiz, bald Asthma, bald nur Magen-Darmerkrankungen, vereinzelt Shockzustände. Auch unabhängig von Eiergenuß gelegentlich Asthma. Man sieht auch hier wieder die besondere und hier zeitlich wechselnde Organ-disposition. Das Shockorgan im Sinne DOERRS zeigt seine Bereitschaft nicht stets in gleicher Stärke. Andere Einwirkungen auf diese Organe mögen noch eine Rolle dabei spielen, man vgl. S. 217 die „*Unterstützungsallergene*“ STORM VAN LEEUWENS. Nach VAN DER VEER ist die Häufigkeit des Asthmas durch *Nahrungsmittelallergie* sehr überschätzt worden, er weist auf die große Häufigkeit der *Mischfälle*, der *polygenen* Allergie hin. Merkwürdig, was für verschiedene Angaben man bei den einzelnen Autoren findet. So behauptet WARD¹ alle Heufieber und Asthmakranke besäßen ursprünglich eine Überempfindlichkeit gegen Nahrungsproteine, die aber nicht manifest zu sein brauche.

In dem Material ROTHs² gaben von 30 Asthmatikern 10 eine positive Intracutanreaktion mit verschiedenen Nahrungsmitteln (Milch, Eier, Rind-, Kalb- und Schweinefleisch). Aber auch er fand viermal monogene und sechsmal polygene Überempfindlichkeit. Man muß stets im Auge behalten, daß es offenbar *regionäre Verschiedenheiten* gibt, und daß die Angaben der Autoren, *die sich alle auf bestimmte Gegenden und besondere kulturelle Verhältnisse beziehen*, für andere Orte nicht maßgebend zu sein brauchen. Es hat den Anschein, als ob das *Alter* für die Empfindlichkeit gegen bestimmte Allergene von besonderer Bedeutung wäre (vgl. auch S. 56). Nach PESCHKIN³ ist in der *Kindheit Nahrungsmittelallergie* die häufigste Asthmaursache, *später* aber trete diese Ätiologie ganz zurück, das *Schuppen-* und *Haarasthma* überwiege. Aus neueren Studien RACKEMANNs⁴ über Nahrungsmittelallergie bei *Asthma* geht hervor, daß sich eine solche viel häufiger bei *Kindern* als bei *Erwachsenen* nachweisen läßt. *Weizen* und *Eiereiweiß* lieferten die meisten positiven Reaktionen, auf Milch und Reis reagierten nur sehr wenige Fälle. Es ist ja a priori wahrscheinlicher, daß der leicht durchlässige kindliche Darm eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel eher ermögliche, doch müssen noch weitere Untersuchungen die Angaben PESCHKINs und RACKEMANNs bestätigen. Hierher gehören auch interessante Beobachtungen BANGES⁵ über Zusammenhang von Prurigo Besnier und Asthma bei Kindern und Jugendlichen. Die Anfälle traten oft im Zusammenhang mit gewissen Gerichten, z. B. Eiern auf.

STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP⁶ berichteten von einer Patientin bei der sich nach *Champagnergenuß* Asthmaanfalle einstellten, ja sie konnten später noch zwei weitere Fälle beobachten. Die erstere Patientin erwies sich als überempfindlich gegen *Erdbeeren, Johannisbeeren, Trauben, Spinat, Kohlrübenblätter, Champagner, Hyacintheninhalation*. Nicht gegen jeden Traubensaft war sie jedoch überempfindlich, nur eine *bestimmte Champagnermarke* gab positive Reaktion. Eine Traubensorte A gab positive Reaktion, eine Traubensorte B negative. Auf A wuchsen Schimmel und Hefe, auf B nur Schimmel. Es scheint daß die Überempfindlichkeit mit diesen Mikroorganismen zusammenhing, man

¹ WARD: Long Island med. J. **16** (1922).

² ROTH: Klin. Wschr. **1922**, Nr 30.

³ PESCHKIN: N. Y. med. J. a. med. Rec. **117** (1923).

⁴ RACKEMANN: J. Allergy **2**, 113—117 (1931).

⁵ BANGE: Ugeskr. Laeg. (dän.) **86** (1924).

⁶ STORM VAN LEEUWEN, BIEN u. VAREKAMP: Pflügers Arch. **205**, H. 1/2.

vergleiche die weiteren Untersuchungen ANCONAS und STORM VAN LEEUWENS (S. 207, 208).

Eine große Reihe von Arbeiten über Asthma aus den verschiedensten Teilen der Welt beschäftigt sich mit der *Bedeutung der Hautproben* und vor allem mit der Frage, *welches „Allergen“* für das jeweilige besondere Krankenmaterial die größte Bedeutung hat. Ich verweise auf das Riesenmaterial des Amerikaners McLAUGHLIN¹. McLAUGHLIN ist sich übrigens der *Grenzen dieser Methode* bewußt, in der er *nur eines von vielen Hilfsmitteln* der Asthmadignose sieht. Es ist ganz unmöglich, auf alle die zahllosen Veröffentlichungen einzugehen, die sich mit der Bedeutung der Hautproben für die Diagnose des allergischen Asthmas beschäftigen. Ich kann nur einiges herausgreifen.

Nach den Ergebnissen OTTOS² an dem großen Allergiematerial des Instituts ROBERT KOCH in Berlin gaben von 342 *Asthmatikern* 271 eine positive Hautreaktion auf irgendeine Substanz, während 136 allein auf *eine bestimmte Substanz* reagierten. Mit der spezifischen Desensibilisierung waren die Erfolge etwas günstiger als mit der unspezifischen.

CONYBEARE³ unterzog ebenfalls die Hautreaktion bei *Asthma* einer klinischen Prüfung. Als positiv zu bezeichnende Sofortreaktionen zeigten sich in 30% der Fälle. Mit zunehmendem Alter geht die Neigung zu positiven Hautreaktionen zurück, es reagierten z. B. Kinder unter 10 Jahren in 65%, Kranke zwischen 40 und 49 in 16% aller Fälle. Nahrungsmittelallergene waren anscheinend nur für *das frühe Lebensalter* und nur für das männliche Geschlecht von Bedeutung, eine viel größere Rolle spielten Inhalationsallergene. Aber auch nur bei den jüngeren Altersgruppen haben die Inhalationsallergene eine etwas größere Bedeutung.

Aus statistischem Feststellen über 311 Asthmatiker BAAGÖES⁴ ist vor allem bemerkenswert, daß sich positive Hautreaktionen am häufigsten im Alter von 10—30 Jahren fanden und häufiger bei Männern als bei Frauen.

RICHET⁵ gibt ein Schema über die nach seiner Erfahrung *für das Asthma besonders in Betracht kommenden Allergene* zum Zwecke ihrer sukzessiven Eliminierung: 1. Tiere, 2. Puder und Parfüm, 3. Möbel und Stoffe, 4. Nahrungsmittel, 5. Federn und Polster, 6. Hausstaub und Straßenstaub, 7. toxische, mit dem Beruf zusammenhängende Substanzen.

Näher ist auf die Gruppe einzugehen, bei der das Allergen in *staubförmigem* Zustand eingeatmet wird: „*dustasthma*“-*Staubasthma*. Besonders STORM VAN LEEUWEN legt in den letzten Jahren der asthmaauslösenden Wirkung kleinster Staubelemente, die größte Bedeutung bei, worauf noch zurückzukommen ist. Prototyp ist etwa das *Pferdeasthma*. Schon der Pferdegeruch, das Betreten des Pferdestalles löst Asthma aus. Das Allergen ist hierbei offenbar in den *Schuppen der Haut* und den *Haaren* zu suchen. Bei einem Fall von PASTEUR VALLÉRY-RADOT und HAGUENEAU⁶ wurden nicht nur durch Pferdegeruch, sondern auch durch Cutanprobe mit Pferdehaar Asthmaanfalle ausgelöst. Einen typischen Fall von *Kaninchenasthma* beschreibt FRUGONI⁷. Bei der Patientin genügte 15 Minuten lange Berührung mit einem Kaninchen, um einen 2tägigen

¹ McLAUGHLIN: J. amer. med. Assoc. **89**, Nr 11 (1927).

² OTTO: Z. ärztl. Fortbildg **29**, 37—43 (1932).

³ CONYBEARE: Guy's Hosp. Rep. **81**, 453—464 (1931).

⁴ BAAGÖE: Klin. Wschr. **1931 II**, 1352—1354.

⁵ RICHET: Ann. Méd. **27**, 524—527 (1930).

⁶ PASTEUR VALLÉRY-RADOT u. HAGUENEAU: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, No 27.

⁷ FRUGONI: Policlinico, sez. med. **29** (1922).

typischen Asthmaanfall auszulösen. Besonders in den Vordergrund wird das Staubasthma (die „dust-cases“) auch von VAN DER VEER jr.¹ gerückt, der das Nahrungsasthma für nicht sehr häufig hält und gegen das bakterielle Asthma skeptisch ist.

Die schädigenden Stoffe finden sich sehr häufig im *Staub der Wohnung*, besonders in *Teppichen, Matratzen, Kissen* und dergleichen. *Mischfälle* — polygene Überempfindlichkeit sind häufig. Es scheint, daß gerade die *Füllung von Matratzen* für die Asthmaätiologie besondere Aufmerksamkeit verdient. RATZER² konnte für einen hartnäckigen Asthmafall lange keine Aufklärung finden, bis er schließlich in Kopfkissen und Matratzen des Kindes Kaninchenhaare verarbeitet fand. Während das Kind bisher mit keinem Allergen positive Hautreaktion gezeigt hatte, fiel die mit Kaninchenhaar angestellte Probe positiv aus, ja das Kind bekam beim Zusammenbringen mit einem Kaninchen einen typischen Asthmaanfall. Die Nachforschungen RATZERs an seinem New Yorker Asthmaterial hatten das Ergebnis, daß nach dem *Pferdeasthma* das *Kaninchenasthma* am häufigsten vorkomme. Diese Häufigkeit des Kaninchenasthmas in New York ist anscheinend, regionär bedingt und hängt wohl mit der Sitte zusammen, für Kissen und Matratzen Kaninchenhaare zu verwenden. LARSEN und BELL³ fanden bei 100 Newyorker Kindern mit Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis 44mal Überempfindlichkeit gegen artfremdes Eiweiß und von diesen waren 32 allergisch gegen Kaninchenhaar. Die Entfernung aller Kaninchenhaare enthaltenden Gegenstände brachte Heilung. Man sieht, daß wenigstens für New York die Ansicht PESHKINS⁴, die er ebenfalls an einem New Yorker Material gewann, nicht zutrifft, nach der in der Kindheit die Nahrung die häufigste Asthmaursache darstellt und erst später das Staubasthma, vor allem durch Pferde- und Kaninchenhaar. Auch *Hundehaarstaub* spielt eine Rolle⁵. Bei zwei jugendlichen Asthmatikern BAGØES⁶ wurden *Katzenhaare* als auslösend erkannt. Ein Fall TRABAUDs und CHARPENTIERs⁷ bekam seinen ersten Anfall beim Einatmen des *Wollstaubs* einer Wollmaschine. Man konnte auch künstlich durch Einatmenlassen von Wollstaub Asthmaanfalle auslösen. Experimentell führten die Autoren mit Schafwolle einen Anfall herbei, wobei starker Leukocytensturz von 7200 auf 3400 eintrat. In einem bestimmten Bezirk von Yorkshire (England), bekannt durch eine stark entwickelte *Wollindustrie* geben nach MOLL⁸ etwa 18% aller Asthmakranken positive Hautreaktionen auf *Schafwolle*. Dabei ergibt sich, daß sich ein Teil der Fälle erst durch die Beschäftigung sensibilisiert. In einer Reihe von Fällen wurde durch spezifische Desensibilisierung Besserung oder Heilung erzielt.

Aus diesen Beispielen schon ist zu erkennen, daß zwischen Staub und Staub ein Unterschied besteht. Es handelt sich bei sehr vielen Asthmafällen nicht etwa um die unspezifische Ansprechbarkeit des bronchomotorischen Apparates gegen Staub überhaupt. Es fliegen offenbar die verschiedenartigsten *spezifischen*

¹ VEER, VAN DER jr.: Amer. J. med. Sci. **164** (1922).

² RATZER: Amer. J. Dis. Childr. **24** (1922).

³ LARSEN u. BELL: Amer. J. Dis. Childr. **24** (1922).

⁴ PESHKIN: N. Y. med. J. a. med. Rec. **117** (1923).

⁵ GOULD: J. amer. med. Assoc. **80** (1923).

⁶ BAGØE: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1923**, Nr 18.

⁷ TRABAUD u. CHARPENTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1923**, No 1.

⁸ MOLL: Lancet **1933** I, 1340.

Allergene auch in der Luft herum und erzeugen allergische Erkrankungen bei solchen Individuen, die spezifisch gegen sie eingestellt sind. COOKE¹ wendet sich gegen die Ansicht, nach der alle möglichen Staubarten, Heustaub, Wohnungsstaub usw. durch mechanischen Reiz das sogenannte „reflektorische“ Asthma auslösen sollen. Er lehnt das reflektorische Asthma bekanntlich ab und postuliert, daß in diesen Staubarten eben *spezifische* Allergene vielfach noch ganz unbekannter Natur vorhanden seien. Finde man sie, so erzeugen sie Hautreaktionen beim spezifisch empfindlichen Asthmatiker, während er mit allen anderen Allergenen, auch des Staubes, reaktionslos bleibt. Stauballergene sind in der größten Zahl und Verschiedenartigkeit denkbar. Es wäre verkehrt aus einer Anzahl negativer Cutanreaktionen bestimmte Schlüsse auf die Natur des vorliegenden Asthmafalles ziehen zu wollen, man solle solche Fälle zunächst als nicht „diagnostiziert“ ansehen. Es bedarf noch des endgiltigen Beweises für die Ansicht COOKEs. Eigentlich ist es wahrscheinlicher, daß besonders bei chronischen Entzündungszuständen der Bronchien die lokale allergische Erregbarkeit sehr gesteigert sein kann und daß dann verschiedene Reize Bronchialmuskulkrämpfe erzeugen können². Auch KERN³ betont die Häufigkeit der Wohnungsstauballergien, besonders des Asthmas und die Wichtigkeit der Hautproben zur Erkennung. Das Allergen, das von zerstäubten Haar- und Hautschuppensubstanzen herrührt, ist nun keineswegs identisch mit dem Organ-eiweiß, im besonderen Serumeiweiß, der betreffenden Tierart. DE BESCHE⁴ fand bei 10 sichergestellten Fällen von Inhalationsasthma (9 Pferdeasthma, 1 Katzenasthma) fünfmal negative Cutanprobe mit Pferdeserum.

Nach McLANGHLIN hatte der *Hausstaub* bei den zahlreichen Asthmatikern dieses Autors mit die größte Bedeutung, und auch aus anderen Untersuchungen ergibt sich Entsprechendes. Auch wir selbst machten diese Erfahrung. Es mag dies daran liegen, daß der Staub ja gerade das Gegenteil einer chemischen Einheit darstellt, daß in ihm wohl meist ein ganzes Sammelsurium der verschiedensten Allergene vorhanden ist, die großenteils auch als „Luftallergene“, „*Miasmen*“ usw. in der Luft herumfliegen, nicht zum wenigsten aus Bestandteilen von Hautschuppen, Schimmelpilzen, anderen niederen Pilzen und Bakterien bestehen. Durch Intracutanreaktionen wurde festgestellt, daß verschiedene *Hausstauballergene* verschieden wirken, am stärksten der Hausstaub von Asthmatikerwohnungen aus Asthmagegenden (PEIPERS⁵). Auch bei ROWE⁶ gaben von 162 Asthmakranken 42% Reaktionen mit *Hausstaub*. Es ist bemerkenswert, daß bei ihm auch sämtliche untersuchten Heufieberkranken mit diesem Extrakt positiv reagierten. ROWE geht wohl nicht fehl, wenn er auch häufig *Pollen*-substanzen im *Hausstaub* vermutet. ROWE gibt den Rat, falls die Reaktion mit Hausstaub positiv, andere Hautreaktionen aber nichts besagend sind, eine *Desensibilisierung mit Hausstaub* zu versuchen, die gerade wegen der Polyvalenz dieser Extrakte erfolversprechend sind. Beginn mit 0,1 jener Verdünnung, die eben keine Hautreaktion mehr hervorruft.

¹ COOKE: J. of Immun. 7 (1922).

² Vgl. auch S. 72 die Bemerkungen über *Spezifitätsverlust*.

³ KERN: Ann. clin. Med. 2 (1923).

⁴ BESCHE, DE: Amer. J. med. Sci. 166 (1923).

⁵ PEIPERS: Z. Immun.forsch. 71, 359—364 (1931).

⁶ ROWE: Arch. int. Med. 39, 498 (1927).

Auch PEIPERS¹ unterstreicht die Bedeutung der Pollenallergie für eine nicht unbeträchtliche Anzahl der *Asthmafälle*. Aus der Anamnese ergab sich bei 547 Asthmafällen in 13,5% Pollenallergie, mit Hilfe von Hautreaktionen bei 205 Asthmakranken in 13,8%. Auch nach der Ansicht STERLINGS² können *Pollenproteine* nicht jahreszeitbeschränktes Asthma (also kein eigentliches Heuasthma) hervorrufen. Bei uns in Deutschland ist man vor allem noch nicht gewohnt an *herbstlichen* Heuschnupfen, bzw. Asthma zu denken. Bei dem Material GOULDS³ reagierten z. B. von 25 *Herbstheufieberfällen* 24 positiv auf *Buchweizen*.

Soweit sich die Literatur der letzten Jahre übersehen läßt, weisen die Hautreaktionen bei Asthma, wenn man von dem „Sammelallergen“ Hausstaub absieht, in erster Linie auf die *allergene Bedeutung von Epidermisbestandteilen* — nicht bloß Hautschuppen und Haaren, sondern auch Federn — dann auch *Derivaten von Schimmelpilzen* und ähnlichen *niederen Pflanzen* hin. Das entspricht auch meinen *eigenen Ergebnissen*⁴. Es sind dies ausnahmslos Substanzen, die an bestimmten Örtlichkeiten in der Luft suspendiert vorkommen und durch *Inhalation* in den Körper gelangen, also „*Luftallergene*“.

Auch bei der *Allergie gegen Federn* handelt es sich um *ektodermale* Substanzen. Federn werden, vom lebenden Vogel abgesehen, auch in ausgedehntem Maße verwendet, kommen in Kissen, an Hüten usw. in mannigfachen nahen Kontakt mit dem Menschen. Die Häufigkeit, mit der sie als Allergene erkannt wurden, ist daher eine ziemlich große. Die im Kapitel V mitgeteilten Tabellen geben darüber Aufschluß.

Die Aufklärung eines besonders interessanten epidemisch auftretenden *Staubasthmas* gelang ANCONA⁵. Er beobachtete Anhäufung von Asthmaanfällen bei Leuten, die mit *Umschäufeln, Lesen und Mahlen von Getreide in der Müllerei* beschäftigt waren. Es handelt sich um 21 Kranke. ANCONA konnte nachweisen, daß bei allen Fällen als *Allergen eine Milbenart*, die als Parasit der Mehlwürmer lebt, in Betracht kam: *Pediculoides ventricosus*, eine *Accarusart* aus der Familie der Thrombitiden. Aus den Speicheldrüsen dieser Milben wird eine Substanz sezerniert, die auf die Haut des Menschen stark reizend wirkt und offenbar auch das Asthma auslöst. Es ergab sich folgende Beweiskette: Asthma tritt erst auf, wenn das Getreide von Mehlwürmern befallen wird. Getreide, in dem sich Pedikuloides fand, erzeugte positive Cutan- und Intracutanreaktion, hämoklasische Krise. Inhalation solchen Getreides veranlaßte Asthma. Mehlwürmer ohne Pedikuloides gaben negative Reaktionen, mit Pedikuloides stark positive allergische Erscheinungen und Asthma. Andersartig verunreinigtes Getreide war negativ. Teilweise gelang erfolgreiche Desensibilisierung mit alkalisch wäßrigen Extrakten. Wir haben hier ein vorzügliches Beispiel der Entdeckung eines ausgesprochenen Hautallergens von anscheinend besonders starker Wirkung. Nur muß man sich fragen, ob es sich um *Sensibilisierung* und damit um echte Anaphylaxie handelt oder nicht vielmehr um ein schon primär auf die glatte Muskulatur, besonders des bronchomotorischen Systems wirkendes Gift. ANCONA

¹ PEIPERS: Z. physik. Ther. 41, 215—224 (1931).

² STERLING: N. Y. med. J. a. med. Rec. 114 (1921).

³ GOULD: J. amer. med. Assoc. 80 (1923).

⁴ KÄMMERER: Siehe S. 119.

⁵ ANCONA: Policlinico, sez. med. 1923, H. 2.

fand aber, daß Asthma und Urticaria meist erst dann auftreten, wenn eine längere Beschäftigung mit dem infizierten Getreide vorausging, daß aber dann praktisch so ziemlich jeder Mensch erkrankt. Daraus müßte man auf einen reinen Sensibilisierungsvorgang schließen, bei dem eine besondere allergische Disposition keine Rolle zu spielen scheint. Diese sehr wichtigen Studien des Italiensers ANCONA konnten STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP¹ in Holland fortsetzen. Sie beobachteten nämlich einen Bauern, der ebenfalls dann heftig mit Asthmaanfällen reagierte, wenn er mit milbenhaltigem Getreide in Berührung kam. Mit diesem Patienten und mit milbenhaltigem Getreide stellten die Autoren weitere Versuche an. Sie brachten ihn nach *Davos* und *St. Moritz*, wo das Asthma aufhörte. Ließen sie ihn aber milbenhaltigen Hafer inhalieren, stellte sich auch in diesen Höhenorten Asthma und Urticaria ein.

Auch hier ergaben sich mit reinem Hafer negative, mit Milbenafer positive Hautreaktionen. Von anderen Asthmatikern gaben solche mit diesem Allergen positive Hautreaktionen, die mit Getreide, Stroh und dergleichen zu tun hatten, hauptsächlich Bauern und Getreidehändler. Besonders interessant sind aber die *Tierversuche*, durch die eine tragbare Brücke zwischen dem Asthma bronchiale des Menschen und der experimentellen Anaphylaxie geschlagen scheint. Brachte man zu unvorbehandelten Meerschweinchen milbenhaltiges Getreide, so zeigten sie kaum Erscheinungen, jedenfalls nur ganz leichte. Behandelte man aber die Tiere dadurch präparatorisch, daß man sie täglich einige Stunden mit milbeninfiziertem Getreide zusammenbrachte, so war ihr Verhalten bereits nach 3—4 Tagen ganz anders. Wieder zum Getreide gebracht, entwickelte sich folgendes Bild: Unruhe, Niesreiz, Juckreiz, nach etwa dreiviertel Stunden starke Dyspnoe, also asthmaartiger Anfall. Ähnlich reagieren eiweißsensibilisierte Meerschweinchen bei einer zur Shockentwicklung ungenügenden Reinjektion. Auch durch subcutane Injektion der Tiere mit Extrakt aus Milbengeetreide konnten sie sensibilisiert werden. Vielleicht sollte in Zukunft noch mehr auf Substanzen geachtet werden, die von *kleinen Insekten*, wie etwa *Milben*, herühren und in Luftstaubpartikelchen vorkommen können, ferner auf *Eingeweidewürmer*, gegen welche der Wirt sicher leicht allergisch werden kann (vgl. S. 87). Vor kurzem teilt DEKKER² in einem interessanten Bericht mit, daß bei seinem Asthmamaterial von *100 Fällen etwa 60 durch Milben* allein oder mitverursacht sind. Er fand *Milben* in den Wohnungen und Möbeln seiner Gegend *ungemein verbreitet*. Bestandteile toter Milben kommen in den *Staub*. Hautreaktionen auf Milbenextrakte waren stark positiv.

Aus den neueren Forschungen ergibt sich eine viel größere Bedeutung der *Schimmelpilze* und ihrer Zersetzungsprodukte als man bisher annahm. Schon in der ersten Auflage dieses Buches wies ich darauf hin, daß wahrscheinlich nicht der *Aspergillus fumigatus* allein, wie wohl STORM VAN LEEUWEN³ anfangs glaubte, ein wirksames Asthmaallergen darstelle, daß man vielmehr auch andere Schimmelpilze sehr unter die Lupe nehmen müsse. Es ist allerdings fraglich, ob z. B. die von STEINFELD⁴ bei 15 Asthmatikern beschriebenen Broncho-

¹ STORM VAN LEEUWEN, BIEN u. VAREKAMP: Z. Immun.forsch. 40 (1924).

² DEKKER: Münch. med. Wschr. 75, Nr 12, 515 (1928). — HANSEN, DECKER, ROST: Praktikum der allerg. Krankheiten. Montanaverlag.

³ STORM VAN LEEUWEN: Allerg. Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

⁴ STEINFELD: J. amer. med. Assoc. 82 (1924).

mykosen allergischer Natur waren. Neuerdings haben sich besonders BERGER und HANSEN¹ um den Nachweis bemüht, daß nicht wenige Asthmatiker, bei denen das „Klima“ oder die „feuchte Wohnung“ angeschuldigt werden, gegen *Schimmelpilzsporen* allergisch sind. 8—10% aller ihrer Asthmakranken erwiesen sich als monovalent schimmelallergisch.

FLOOD² sah unter 55 Asthmafällen achtmal positive Hautreaktionen mit verschiedenen *Schimmelkulturen* und konnte in einem Fall durch Versprayen von Schimmelextrakt einen Asthmaanfall auslösen. KREMER³ kommt auf Grund seiner Erfahrungen mit allergenfreien Kammern zu der Ansicht, daß die Häufigkeit von Asthma in tief gelegenen Gegenden mit schwerem Boden eher durch Stoffe von Hausschimmelpilzen als durch sogenannte „Miasmen“ zu erklären sei. Ätiologisch weist GRAM⁴ dem *Staub* wegen seines Gehaltes an *Hausmilben*-bestandteilen und *Schimmelpilzen* eine beherrschende Bedeutung zu. Meist sei jedoch die Überempfindlichkeit der Asthmatiker eine *polyvalente*. Wegen der wichtigen Rolle der *Hausmilben* und *Schimmelpilze* als Allergene sei therapeutisch vor allem auf eine richtig durchgeführte *Wohnungshygiene* Gewicht zu legen.

Aber nicht bei jedem Asthmaterial scheinen Schimmelsubstanzen eine große Rolle zu spielen, wie ja überhaupt für die Art der Allergene mit regionären Verschiedenheiten zu rechnen ist. So beschreibt BERNTON⁵ ausführlich einen durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufenen *Asthmafall*. Merkwürdigerweise war dieser Fall von 125 Asthmakranken der einzige, der auf Schimmelpilzextrakt positiv reagierte. Neuerdings hat, abgesehen von klinischen, beweiskräftigen Beobachtungen, STORM VAN LEEUWEN⁶ mit der PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Methode auch *Reaktionskörper gegen Schimmelpilze* bei Asthmatikern nachgewiesen. Ich halte übrigens für durchaus möglich, daß, wenn gerade in schlecht gelüfteten, *muffigen Räumen* häufig Asthmaanfälle ausgelöst werden, vielleicht Schuppen-, Haar-, Schimmel- und ähnliche allergene Substanzen öfters *durch Summation zusammenwirken*.

Die Entstehung von Bronchialasthma durch *Bakterieneinwirkung* ist auf zweierlei Weise denkbar. Sie kann analog der sonstigen Proteinallergie rein allergisch, bzw. anaphylaktisch sein. Das Vorhandensein der betreffenden Bakterien im Organismus zur Zeit des Asthmas ist dabei nicht, oder nicht mehr notwendig, jedenfalls nicht in den betroffenen Shockorganen, den Bronchien. Die Krankheit kann aber auch von einem *Infektionszustand der Bronchien* oder dauernder *Ansiedlung von Bakterien an anderen umschriebenen Stellen des Körpers* abhängen. So sehen WICKET und CONNEL⁷ das Asthma als Folge einer *Herdinfektion* an. In den *Tonsillen*, in den *Bronchien*, in den *Hohlräumen der Knochen* seien in erster Linie diese Infektionsherde zu finden. Zu ganz analogen Resultaten kommt HECKMANN⁸. Nach seiner Ansicht beruhen die meisten Asthma-

¹ BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 469—483 (1932).

² FLOOD: J. amer. med. Assoc. **96**, 2094—2096 (1931).

³ KREMER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932**, 1699—1707 und deutsche Zusammenfassung 1707.

⁴ GRAM: Nord. med. Tidsskr. **1931 II**, 616.

⁵ BERNTON: J. amer. med. Assoc. **95**, 189—191 (1930).

⁶ STORM VAN LEEUWEN: Siehe S. 208.

⁷ WICKET u. CONNEL: J. Michigan State med. Soc. **20** (1921).

⁸ HECKMANN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1923**, Nr 24.

fälle auf Überempfindlichkeit, und zwar einer solchen der feinsten Bronchialverzweigungen *auf dem Boden einer Entzündung*. Er findet das Asthmasputum fast ausnahmslos außerordentlich *reich an Streptokokken*. Zur Behandlung hält er demgemäß *Autovaccine* für besonders geeignet (vgl. S. 124).

Solche Infektionsherde müssen wohl hier und da auch in *ungelösten Pneumonien* gesucht werden. HARKEY¹ beschreibt 9 Asthmafälle, die im Anschluß an Pneumonie (5 Influenzapneumonien) auftraten. In allen Fällen konnte die Pneumonie röntgenologisch als ungelöst festgestellt werden. Durch Aspiration von Bronchialinhalt wurden Fibringerinnsel gewonnen, die nicht hämolytische *Streptokokken* in Reinkultur enthielten. Ich selbst habe vor einigen Jahren² auf die *Bedeutung akuter Infektionen der Respirationsorgane* hingewiesen. Schon ehe man hier Näheres von den amerikanischen Behandlungsmethoden hörte, hielt ich es für wahrscheinlich, daß asthmaartige Überempfindlichkeitszustände gegen Bakterien-substanzen entstehen könnten und behandelte entsprechende Erscheinungen gelegentlich mit Vaccinen. Es ist zu bedenken, daß Zustände echten Bronchialasthmas und flüchtige Rezidive bakterieller Bronchialinfektion klinisch nicht immer scharf zu trennen sind.

So behandelte ich eine Dame, die seit einer Grippe jeden Winter Asthmaanfalle bekam. Ich untersuchte im Anfall, es schien Asthma vorzuliegen, aber der Anfall verlief mit Fieber. Man konnte mit dem gleichen Recht von einer rezidivierenden Grippebronchitis sprechen. Ich behandelte die Kranke mit Grippevaccine, sie blieb für lange Zeit ganz frei von derartigen Anfällen.

Schon in meiner früheren Asthmatabelle³, noch mehr in der neueren S. 119 mitgeteilten fällt auf, *wie ungemein häufig Pneumonien (59%) in der Anamnese vorkommen und wie oft akute infektiöse Erkrankungen der Respirationsorgane (56,5%) den ersten Anfall unmittelbar auslösten*. Wir stellten vorn schon dar, daß viele Autoren neuerdings gegen die Bedeutung bakterieller Allergie mißtrauisch sind; viele halten die bakterielle Infektion bei Asthma für eine sekundäre Erscheinung. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt COOKE⁴. Er hält ebenfalls das bakterielle Asthma durch die Ergebnisse von WALKER und RACKEMANN nicht für bewiesen. Er stellte an 50 Asthmakranken Hautproben mit Bakterienextrakten an, z. B. von zahlreichen Staphylokokkenstämmen, von den drei Pneumokokkentypen. Nur bei 2 von den 50 Fällen erhielt er positive Reaktion und gerade die positiven Bakterien konnte er weder aus dem Nasenschleim, noch dem Bronchialsekret züchten. Zwischen Bakterien- und anderen Extrakten ließ sich aber noch ein weiterer Unterschied feststellen. Durch Subcutaninjektion von sicheren sogenannten Asthmaallergenen z. B. Pollen, Nahrungsmittel, Drogen, kann man fast stets bei Verwendung genügend großer Dosen bei Asthmatikern eine Allgemeinreaktion erzielen, was mit Bakterienextrakten nie gelang. Demgegenüber hält PESCHKIN⁵ das bakterielle Asthma für häufiger als bisher angenommen wurde. Ich gebe auch zu bedenken, daß weder die positive noch die negative Hautreaktion etwas Sicheres für oder gegen die Allergie anderer Körperstellen beweist (vgl. S. 116). Auch ROGERS⁶

¹ HARKEY: J. amer. med. Assoc. **79** (1922).

² KÄMMERER: Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 15.

³ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 15.

⁴ COOKE: J. of Immun. **7** (1922).

⁵ PESCHKIN: N. Y. med. J. a. med. Rec. **117** (1923).

⁶ ROGERS: Brit. med. J. **1921**, 71.

züchtete Streptokokken aus dem Sputum von 52 Asthmafällen und behandelte sie erfolgreich mit Streptokokkenvaccine. Man wird sich die Auslösung von Asthmaanfällen bei chronischen Infektionen entweder als echte Anaphylaxie vorstellen können (Sensibilisierung, gelegentliche Ausschwemmung bakterieller Antigene) oder auch als hochgradige unspezifische Erhöhung der Reizbarkeit des bronchomotorischen Apparates durch die lokale Entzündung (*Reflexasthma*). LARSEN¹ erzielte durch Behandlung mit Bakterienvaccine gute Erfolge, wenn gleichzeitig bronchiale Infektion vorhanden war. Man hat den Eindruck, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen bakterieller Allergie mit gleichzeitiger bakterieller Infektion und bakterieller Allergie ohne gleichzeitige Infektion bei Asthma bestehen könnte. Die Fälle, bei denen die Ausheilung einer Sinusitis oder einer analogen Erkrankung der oberen Luftwege, das Asthma beseitigte, gehören wohl auch hierher². Bezüglich des bakteriellen Asthmas verweise ich dann auf die S. 122 geschilderten Untersuchungen von THOMAS. Er ist auf Grund seines umfangreichen Asthmamaterials von der allergischen Bedeutung der Bakterien überzeugt und erzielte mit autogener Vaccine in 87% Besserung.

HAJÓS³ hatte 7 Fälle alimentärer Allergie, 6 Fälle, die er Orts- bzw. klimatisches Asthma nennt, wozu er auch Staub- und Tierasthma rechnet, 6 Fälle bakteriogener Überempfindlichkeit, fünfmal innersekretorisch und zweimal „reflektorisch“ bedingtes Asthma. In 6 Fällen blieb die Ursache unaufgeklärt. Während HAJÓS gute Erfolge mit der Röntgenbestrahlung der Lebergegend hatte, war er von der desensibilisierenden Behandlung nur befriedigt, wenn er die Fälle bakteriogenen Asthmas mit autogener, aus dem Sputum gewonnener Bakterienvaccine behandeln konnte.

WALKER-Boston⁴ betont die offensichtliche Spezifität bestimmter Sputumstreptokokken von Asthmatikern für die Entstehung des Leidens und die oft, wenn vielleicht auch nicht immer spezifische Wirkung der Streptokokkenvaccine. Seine durch Jahre fortgesetzten Untersuchungen ergeben beträchtliche Schwankungen der verschiedenen Streptokokkenarten bei Asthmakranken von Jahr zu Jahr. Besonders therapeutisch wirksam ist Mischvaccine aus den vorherrschenden Streptokokkenarten.

Aber außerdem ist auch denkbar, daß im Zusammenhang mit Infektionen endogenen Stoffe histaminartiger Natur entstehen, die bei gegebener Disposition bronchospastische Wirkungen entfalten können. Wir haben noch nicht genügend diese endogene Entstehungsmöglichkeit bronchospastischer Gifte studiert, deren Vorhandensein und Wirkungsmöglichkeit mit einer mangelhaften Entgiftungsfunktion der Leber zusammenhängen mag und für die bei allergischer Diathese bzw. Disposition vielleicht eine besondere Bereitschaft besteht.

Manches schien mir dafür zu sprechen, daß besonders das Asthma der Kinder oft mit Infektionen in Zusammenhang steht. Ich stelle mit Genugtuung fest, daß die Erfahrung großer Kinderkliniken vielfach diese Ansicht zu stützen geeignet ist. FÄRBER von der CZERNYSCHEN Klinik in Berlin hat kürzlich darüber berichtet und mir auch auf die erwähnte Rundfrage geschrieben. Nach den Erfahrungen dieser Klinik treten z. B. häufig im Anschluß an Keuchhusten rezidivierende Nasen-Racheninfekte auf und in deren Gefolgschaft die Asthmaanfälle — oder auch der Keuchhusten führt unmittelbar zu diesen. Nach persönlicher

¹ LARSEN: J. of Immun. 7, Nr 2 (1922).

² Vgl. HEATLY u. CROWE: Bull. Hopkins Hosp. 34 (1923).

³ HAJÓS: Z. exper. Med. 45, H. 3/4; 46, H. 5/6 (1925).

⁴ WALKER: J. Labor a. clin. Med. 16, 539—551 (1931).

Mitteilung FÄRBERs spielen *infektiöse Erkrankungen der Respirationsorgane*, abgesehen von besonderen Eigenheiten des Nervensystems und angeborener Anlage zu asthmatischen Reaktionen, die ausschlaggebende Rolle für die Entstehung asthmatischer Zustände im Kindesalter. Auch nach den Erfahrungen ECKSTEINs (Düsseldorf) gibt es eine ganze Menge von Asthmaanfällen, die im Anschluß an *grippale Infekte* auftraten, während es verhältnismäßig selten gelinge, bei dem Asthma der Kinder eine spezifische Allergie nachzuweisen. FRICK (Gießen) von der KOEPPESchen *Klinik* weist darauf hin, daß an dieser Klinik häufig dem Asthma sehr nahestehende sogenannte *Blähungsbronchitiden bei Säuglingen* beobachtet werden, bei deren Entstehung Infekte eine Hauptrolle spielen. Es scheint, daß durch solche sehr früh erworbene Infektionen der Grund auch zu vielen Asthmazuständen der reifen Jahre gelegt wird. Aber sicher haben *auch in späteren Jahren* Infektionen der Respirationsorgane Asthma zur Folge, wie ich aus vielen meiner Krankengeschichten entnehmen kann. Es ist interessant, daß RACKEMANN (Boston) neuerdings die Asthmatiker in *drei Gruppen* einzuteilen geneigt ist: er spricht von *innerem* Asthma, von *außen* kommendem (extrinsic) Asthma und unbestimmten Fällen. Die „*Außenfälle*“ (extrinsic cases) nehmen im *Frühjahr* und *Sommer* zu, RACKEMANN glaubt sie auf die *Pollen* zurückführen zu dürfen, die „*inneren*“ Asthmafälle haben ihren Kurvengipfel im Herbst, besonders im Oktober, und hängen mit dem *Einsetzen der Winterbronchitiden* zusammen, *bakterielle Erkrankungsursachen* seien für sie maßgebend. Der Autor räumt also der bakteriellen Entstehung einen sehr wesentlichen Platz ein, den ihr besonders WALKER (Boston) schon lange zuerkennt. Ich habe schon vorher berichtet, daß auch ich schon öfters befriedigende Erfolge mit Sputumautovaccine bei Asthma hatte. Meine schon erwähnte *Rundfrage* brachte mir aber auch aus verschiedenen großen *internen Kliniken*, die sich mit Asthma und Allergiefragen eingehender beschäftigten, die Mitteilung, daß ihr Asthmamaterial häufig eine infektiöse Grundlage habe. Ich will einige der Antworten kurz anführen: Aus der HISSchen *Klinik* wird geschrieben, daß nicht allzu selten vor Beginn der asthmatischen Anfälle eine *akute Lungen-erkrankung* — Pneumonie, Bronchopneumonie, Grippe — in anderen Fällen ein cirrhotischer tuberkulöser Lungenprozeß gefunden wurde. BRAUER (Hamburg) betont, daß *unbedingt die akuten infektiösen Erkrankungen der Respirationsorgane eine besondere Bedeutung für die Asthmaentstehung* haben. Besonders bei dem *Asthma der Seeleute* wiederhole sich in der Anamnese fast regelmäßig ein primärer katarrhalischer Infekt. Auch sonst seien fast in jeder Asthmaanamnese Katarrhe und Erkältungen. Auch von seiten der *Tübinger Medizinischen Klinik* (OTFRIED MÜLLER) wird die besondere ätiologische Rolle akuter Infektionen der Respirationsorgane zugegeben. In vieler Hinsicht mit meinen Erfahrungen übereinstimmend, waren schließlich die Ergebnisse der NONNENBRUCHSchen *Klinik*, aus der mir Dr. WOLDERICH¹ schrieb: „Bei der überwiegenden Mehrzahl von Asthma waren Bronchitiden, Staphylo-Streptokokken, seltener Pneumokokken die Ursache, was durch den guten Erfolg der Sputumautovaccinebehandlung bestätigt wurde. Niemals war in Prag *Tuberkulose* von ätiologischer Bedeutung.“ Die *Tuberkulose* tritt übrigens auch bei meinem eigenen Münchener Material ganz in den Hintergrund. Auch PEIPERS² bestätigt für Marburg, daß den

¹ WOLDERICH: Med. Klin. 1930 II, 1179.

² PEIPERS: Z. physik. Ther. 39, H. 6 (1930).

Infektionen eine bedeutende Rolle für die Asthmagenese zukomme. In gleichem Sinne geht SCHWENKENBECKER¹ auf diesen Punkt ein.

Alles in allem glaube ich also, daß man der bakteriellen Asthmaätiologie schon einen beträchtlichen Platz wird einräumen müssen. Vielleicht liegt hier die Erklärung für so manche *Mißerfolge mit den Hautprüfungen*, da man in der Regel mit *Bakterienextrakten keine eindeutigen Ergebnisse* erhält. Trotzdem glaube ich, wie schon bemerkt, daß häufig eine *echte bakterielle Sensibilisierung* und nicht nur Dispositionserhöhung durch den Infekt vorliegt, wenn ich es auch nicht sicher beweisen kann. Mit Interesse las ich in einer der letzten Veröffentlichungen STORM VAN LEEUWENS, daß das *Hausstauballergen*, gegen das 78% seiner Allergiker positiv reagierten, wahrscheinlich das *Produkt eines Mikroorganismus* sei. Ich habe schon vor Jahren in meinem Buch die Vermutung ausgesprochen, daß gewisse *Bakterienprodukte* als klimatische Allergene eine Rolle spielen könnten. Es liegt nicht sehr ferne, zu vermuten, daß infektiös bakteriell sensibilisierte Menschen vielleicht auf ein solches Stauballergen mit Anfällen reagieren.

Wegen der Wichtigkeit der Infektionsfrage kann ich mir nicht versagen, noch über einige Ergebnisse aus der neuesten Literatur zu berichten:

HARKAVY und MAISEL² fanden, daß von 409 Asthmafällen 200 nicht auf „Allergene“ reagierten. Von diesen untersuchten sie 132 genauer auf Lungen- und Nebenhöhlenkrankungen. 87 davon hatten Sinuserkrankungen, 22 ungelöste Pneumonien, 4 Bronchiectasien, 21 Nebenhöhlenerkrankungen und ungelöste Pneumonie.

GRAM³ gibt eine sehr umfangreiche und interessante dänische Statistik über *Asthma bronchiale* an 625 Sozialversicherten. Männer scheinen mehr als Frauen disponiert zu sein. Die Mehrzahl der Fälle reagierte auf Cutanproben negativ (97 negative gegen 91 positive). Was mich besonders interessierte, war die Beobachtung, daß auch hier wieder der erste Asthmaanfall in 69% der Fälle sich an eine vorausgehende Infektion, meist eine Influenza oder Lungeninfektion anschloß.

COOKE⁴ stellt das bakterielle, cutannegative dem atopischen, cutanpositiven *Asthma* gegenüber und fragt sich, ob auch das erstere als allergisch anzusehen ist. Unter 688 Asthmafällen waren 349 „atopisch“, 235 bakteriell, 104 kombiniert. Beim atopischen Asthma fand er bei 52%, beim allergischen in 45% eine „allergische“ Anamnese. Vor dem 10. Lebensjahr überwiegt stark der bakterielle Typ mit 82% gegenüber dem atopischen mit 17%. Auch spielt beim bakteriellen Asthma die Heredität und die Eosinophilie keine geringere Rolle als bei den anderen Fällen. Jedenfalls kommt COOKE zur Überzeugung, daß das bakterielle Asthma ebenso allergisch bedingt ist wie das atopische.

HAIBE⁵ (Hamm), ist ebenfalls ein Anhänger der Behandlung mit autogener Sputumvaccine des bakteriellen *Asthmas*. Er sah bei Kindern in 90—95% Heilung, bei Erwachsenen, deren Asthma noch nicht veraltet und komplikationslos war, in 40% Heilung, in 40% erhebliche Besserung.

Übrigens ist es nicht richtig, daß allergische Patienten gar nie mit Bakterienextrakten spezifische Hautreaktionen geben. Wir sind da offenbar noch nicht ganz auf dem richtigen Wege, es scheint, daß mit den körpereigenen Bakterien viel leichter Reaktionen möglich sind. Hier und da erhält man überraschend starke Hautreaktionen mit bakteriellen Extrakten. In dieser Hinsicht sind Ergebnisse von FARAGÓ⁶ aus der Budapester Poliklinik von Interesse. Aus dem Sputum von Asthma- und Rhinitis vasomotoria-Kranken wurden eine Reihe verschiedenartiger Bakterienarten gezüchtet. Asthma- und Rhinitiskranke

¹ SCHWENKENBECKER: Z. Kurortwissensch. 1931, H. 9.

² HARKAVY u. MAISEL: J. amer. med. Assoc. 96, 1843—1846 (1931).

³ GRAM: Nord. med. Tidsskr. (dän.) 1931 II, 616—623, 625—633.

⁴ COOKE: Amer. J. med. Sci. 183, 309—317 (1932).

⁵ HAIBE: Rev. belge Sci. méd. 3, 564—612 (1931).

⁶ FARAGÓ: Z. exper. Med. 85, 289—294 (1932).

reagierten mit Vaccinen aus solchen Stämmen in 67—86% positiv, andere Kranke nur in 0—50%. Die günstige Wirkung der Vaccinetherapie des Asthmas ist also erklärlich, es scheint eben, daß diese für viele Fälle nicht eine unspezifische Eiweißtherapie, sondern eine spezifische Immunisierung darstellt.

STORM VAN LEEUWEN und Mitarbeiter¹ nehmen dagegen auch neuerdings einen ablehnenden, zum mindesten zweifelnden Standpunkt in der Bakterienfrage ein. Die Autoren fanden, daß bei der Hautallergiegruppe der Asthmatiker nicht weniger Bakterien vorhanden seien als bei der Bronchitisgruppe, ferner, daß Patienten mit an Streptokokken reichem Sputum vielfach negativ mit den Bakterienvaccinen reagierten, während bei Fällen mit positiver Hautreaktion nicht mehr Bakterien im Sputum waren als bei den Personen mit negativer Hautprobe. Daraus schließen die Autoren, daß die mit den üblichen Methoden definierbaren Bakterien wenig mit der Allergie oder mit der Asthmakrankheit zu tun haben. Diese Beweisführung erscheint mir nicht ganz stichhaltig, da 1. die Zahl der Bakterien im Sputum nichts für ihr Eindringen und ihre Reaktionskörperbildung beweist; 2. vorhandene oder fehlende Hautreaktionen keine genügende Sicherheit für das Vorhandensein oder Fehlen einer Schleimhautallergie geben. Die Möglichkeit einer Bedeutung anderer Mikroben, z. B. eines Ultravirus lassen die Autoren übrigens offen.

Umstrittener als die Bedeutung der übrigen Infektionen ist die *Beziehung des Asthmas zur Tuberkulose*. BANDELIER und RÖPKE² führen das Asthma bei den Krankheiten auf, denen man „mit mehr oder weniger Recht eine *immunsierende Wirkung* gegen Tuberkulose beizumessen hat“. BRÜGELMANN³ behauptet, bei Asthma könne sich überhaupt keine Tuberkulose entwickeln. WEST⁴ sagt, das Asthma verschwinde, wenn sich ein organisches Lungenleiden einstellt.

Nach MORAWITZ kommen Asthma und Tuberkulose ziemlich selten gemeinsam vor, bei schon vorher Tuberkulösen könnten sich allerdings echte Asthmfälle einstellen. Auf solche Angaben hin könnte man fast an einen Antagonismus denken. Andere Autoren, wie J. BAUER⁵ nehmen gerade im Gegenteil an, daß die Tuberkulose eine Organminderwertigkeit erzeuge, und zu Asthma disponiere. Auch FRIEDRICH v. MÜLLER⁶ spricht von einer häufigen Kombination des Asthmas mit Tuberkulose, die dann nach seiner Erfahrung im allgemeinen nicht einmal gut verlaufe. Nach LUEG⁷ (1. med. Klinik in Berlin) kommt die Vereinigung von Asthma und Tuberkulose wohl viel häufiger vor als man bisher annahm, manchmal bestehe ein offensichtlicher Zusammenhang, die Tuberkulose scheint aktiviert und beschleunigt werden zu können. KREZ⁸ führt sogar bei 75% seiner Fälle die asthmatische Disposition auf latente Tuberkulose zurück und behandelt spezifisch. Eine Zusammenstellung der Fälle seines großen Tuberkulosematerials hat dann SCHRÖDER⁹ vorgenommen. *Unter 4716 Tuberkulosekranken waren nur 30 Fälle mit typischem Asthma*. Nach ihm scheint das Asthma die Tuberkulose eher günstig zu beeinflussen. STAHL¹⁰ nimmt „für weitaus die meisten“ Fälle eine Tuberkulose als Grundkrankheit an. TAUSZK¹¹ glaubt, daß bereits latent vorhanden gewesene Lungentuberkulose im Laufe der Jahre unter der Wirkung der mit den Asthmaanfällen verbundenen mechanischen Insulte trotz ungünstiger Lokalverhältnisse manifest werden könne. Auch können wohl die häufigen katarrhalischen Asthmaperioden ein disponierendes Moment für die sekundäre Ansiedelung des Tuberkelbacillus bilden.

¹ STORM VAN LEEUWEN, W. u. A. J.: Z. Immun.forsch. **76**, 109—118 (1932).

² BANDELIER u. RÖPKE: Klinik der Tuberkulose, 4. Aufl.

³ BRÜGELMANN: Das Asthma. Wiesbaden 1910.

⁴ WEST: Lancet **1912**.

⁵ BAUER, J.: Siehe S. 3.

⁶ v. MÜLLER, FRIEDRICH: v. MEHRING, Lehrbuch der inneren Medizin. Jena: Gustav Fischer.

⁷ LUEG: Z. klin. Med. **91** (1921).

⁸ KREZ: Würzburg. Abh. **14**.

⁹ SCHRÖDER: Beitr. Klin. Tbk. **46** (1920).

¹⁰ STAHL: Z. Tbk. **39** (1923).

¹¹ TAUSZK: Z. Tbk. **21**, H. 1/2.

PFALZ¹ berichtet über einen Fall von chronischer Bronchitis mit Asthmaanfällen nach Grippe. Es lag latente Tuberkulose vor. Durch Tuberkulininjektion konnten Asthmaanfälle ausgelöst werden. Die seinerzeit aufgeworfene Frage², ob auch Tuberkelbacilleneiweiß als anaphylaktisches Sensibilisin wirkt und vielleicht deshalb Asthmatiker eine besonders große Tuberkulinempfindlichkeit zeigen, kann neuerdings wohl dahin beantwortet werden, daß anscheinend sehr viele Asthmatiker eine unspezifische Steigerung ihrer allergischen Empfindlichkeit gegen Tuberkulin besitzen, worauf besonders STORM VAN LEEUWEN hinweist.

So erinnere ich mich eines Falles, bei dem kein Anhaltspunkt für Tuberkulose vorhanden war, der auf die einfache intracutane Probeeinspritzung mit Alttuberkulinverdünnung 1:1000 sehr stark an der Injektionsstelle mit Bläschen und Kokardreaktion reagierte. Während die Tage vorher starkes Asthma vorhanden war, kam es durch diese intracutane Injektion zum Stillstand. Patientin wurde darauf nach der Dosierung STORM VAN LEEUWENS mit Tuberkulin behandelt. Auf die dritte Spritze reagierte sie wie der PFALZsche Fall unmittelbar mit einem Asthmaanfall.

Solche Fälle gibt es zweifellos viele, es ist am wahrscheinlichsten, daß bei diesen Individuen die allgemeine allergische Disposition der Bronchien, auf so verschiedenem Wege sie auch zustande gekommen sein mag, den bronchomotorischen Apparat besonders empfindlich gegen das Shockgift Tuberkulin macht. Neuerdings fand WERNSCHIED³ bei 38 Fällen von Bronchialasthma im Röntgenbild ausnahmslos tuberkulöse Lungenveränderungen. Es wird jedoch nicht schwer sein, ebenso viele Asthmatiker aufzutreiben, bei denen man auch röntgenologisch nichts findet. CAHN⁴ nimmt für sein Kindermaterial nicht an, daß spezifische Beziehungen zwischen Asthma und Tuberkulose bestehen, da von 29 von seinen 30 asthmakranken Kindern klinische Zeichen von Tuberkulose und hereditäre Belastung fehlten. Auch er ist der Ansicht, daß bei Asthma Tuberkulinüberempfindlichkeit bestehen kann, ohne daß das Tuberkulin das spezifische Antigen darstellt.

Aus der neueren Literatur möchte ich noch folgende Angaben anführen. Besonders bemerkenswert erscheint mir der Bericht des spanischen Klinikers JIMENEZ-DIAZ⁵ über das Asthma seines Landes. Er fand Pollenallergie in 46% der Fälle, Wohnungsstaub in 15%, tierische Produkte in 5%, Nahrungsmittel in 5%. Bei 60% der Asthmatiker schien vorausgegangene tuberkulöse Infektion, also tuberkulöse Allergie, die Empfindlichkeit für das auslösende Allergen hervorzurufen. Die Tuberkulinbehandlung war oft jeder anderen Therapie überlegen.

Es unterliegt für jeden gewissenhaften Arzt keinem Zweifel, soll aber hier noch einmal ausdrücklich betont werden, daß jeder Asthmafall, aber ganz besonders vor einer desensibilisierenden Behandlung einer exakten Durchleuchtung und Auswurfuntersuchung zu unterziehen ist. Denn es gibt z. B. Fälle, bei denen (nach C. PÖHLMANN⁶) allergisch asthmatische Zustände durch ein tuberkulöses Frühinfiltrat wie durch infiltrative Exacerbationen um alte tuberkulöse Herde entstehen.

ZDANSKY⁷ fand bei der Hälfte von 70 Asthmakranken tuberkulöse Lungenveränderungen. Häufigkeit und Verlauf der Lungentuberkulose der Asthmatiker ergeben aber keine prinzipiellen Besonderheiten gegenüber dem Nichtasthmatiker.

¹ PFALZ: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 25.

² Vgl. auch KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

³ WERNSCHIED: Fortschr. Röntgenstr. 31 (1924).

⁴ CAHN: Jb. Kinderheilk. 103 (1923).

⁵ JIMENEZ-DIAZ: El Asma y otras enfermedades alérgicas. Madrid: Editorial española 1932.

⁶ PÖHLMANN, C.: Münch. med. Wschr. 1932, 1916.

⁷ ZDANSKY: Fortschr. Röntgenstr. 43 (1931).

Ich muß nochmals betonen, daß bei unserem eigenen Münchener Asthma-material von einer solchen Häufigkeit der Tuberkulose gar keine Rede sein kann und verweise auch nochmals auf die negativen Ergebnisse der NONNENBRUCHSchen Klinik in Prag.

Im Gegensatz hierzu weist wieder FRÄNKEL¹ neben anderen dispositionellen Hilfsursachen des Asthmas besonders auf die angeblich große Häufigkeit der Tuberkulose hin. Andere Autoren stellen wieder das absolute Gegenteil fest.

So ist nach EPSTEIN² das *Asthma* geradezu ein Antagonist der Lungentuberkulose, deren gleichzeitiges Vorkommen mit Asthma sehr selten sei. Beim Fortschreiten tuberkulöser Prozesse beobachtet man Verschwinden der Asthmaanfalle. EPSTEIN glaubt, daß die eosinophil-lymphatische Konstitution wie die „vegetative Dystonie“ gegen die Tuberkulose resistent mache.

Alles in allem darf man wohl sagen, daß bei der Multiplizität der möglichen Allergene wohl auch einmal Tuberkelbacillensubstanz für allergisches Asthma in Betracht kommen kann, daß aber bei sehr vielen Asthmatikern und wohl Allergikern überhaupt, eine unspezifisch gesteigerte Empfindlichkeit gegen Tuberkulin besteht. Bezüglich des Zusammenhangs von Asthma und tuberkulöser Erkrankung ist wohl wegen der vielen widersprechenden Angaben Zurückhaltung geboten.

STORM VAN LEEUWEN wurde bald auf weitere Zusammenhänge der allergischen Asthmaätiologie aufmerksam. Zunächst fiel ihm auf, daß bei seinem Asthmaterial die Fälle, bei denen er eine Entstehung durch die verschiedenen bisher besprochenen Allergene nachweisen konnte, doch recht selten waren, nur 5 oder 6 unter 300 Fällen. Er gibt allerdings die Möglichkeit regionärer Verschiedenheiten zu. Diese und ähnliche Erfahrungen bestimmten STORM VAN LEEUWEN noch mehr, auf die *Einflüsse des Klimas* zu achten. Es ist seit langem bekannt, daß viele Asthmatiker *an manchen Orten niemals, an anderen Orten stets* Anfälle bekommen, ferner daß *Höhenorte*, wie etwa *Davos*, *St. Moritz* in vielen Fällen sehr günstig für Asthmatiker sind. Wie aus der Tabelle auf S. 199 ersichtlich ist, ergab sich bei meinem eigenen Asthmaterial eine Abhängigkeit vom Klima in 76% der Fälle (90% der Männer). Bis jetzt gelang es in der Regel nicht, für diese Unterschiede regionär gebundene Allergene verantwortlich zu machen, soweit nicht Zufälligkeiten des Wohnsitzes (z. B. Pferdestall, Katzen, Kaninchen usw.) eine Rolle spielten. STORM VAN LEEUWEN bemerkte zunächst deutliche Unterschiede in den Gegenden seines Landes³. Fast alle Patienten, die aus Zeeland kamen, hatten dort Anfälle, in Leiden nicht⁴. In Rotterdam schien es mehr Anfälle zu geben, wie in anderen Städten. STORM VAN LEEUWEN untersuchte eine Insel der Inselgruppe Zeeland genauer. Unter etwa 35000 Einwohnern fanden sich etwa 80 Asthmafälle, also mehr als 2%. Im Süden waren aber Dörfer, in denen bis 1% der Leute an Asthma litten. Da die gleichen Leute an anderen Orten keine Anfälle hatten, glaubt der Autor endogene ererbte Faktoren als ursächliches Hauptmoment ausschließen zu dürfen. Es mußten in der Luft vorhandene, ihrer Natur nach noch unbekannt Substanzen sein, die asthmaauslösend und wohl als Allergene wirken. STORM VAN LEEUWEN hat sie einstweilen *Miasmen* genannt, eine nicht sehr glücklich

¹ FRÄNKEL: Med. Klin. 1933 I, 355—357.

² EPSTEIN: Tuberkulose 11, 186—191 (1931).

³ STORM VAN LEEUWEN: Z. Immun.forsch. 43 (1925).

⁴ STORM VAN LEEUWEN: Vgl. auch Klin. Wschr. 1925, Nr 13 u. 27; Allergische Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1925.

gewählte Bezeichnung, weil sie an die unklaren Vorstellungen früherer Zeiten über die Entstehung der Infektionskrankheiten erinnert. Allerdings weist STORM VAN LEEUWEN darauf hin, daß seinerzeit CLAUDE BERNARD die Miasmen als „Substances. . . . d'origine végétale ou animal“ bezeichnete, was wohl auch für die Luftallergene zutrefte. STORM VAN LEEUWEN reiste dann mit einigen holländischen Asthmatikern, die zu Hause starke Anfälle hatten, in die Schweiz, wo er Orte verschiedener Höhenlage besuchte. Je höher sie hinaufkamen, desto mehr wurden die Asthmatiker von ihren Anfällen frei. Kehreten die Kranken in tiefere Lagen zurück, stellten sich die Anfälle sofort wieder ein. Was ist Schuld an der Wirkung der Höhenorte? Temperatur, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit kann es nicht sein, da diese Faktoren an den nahe beieinander und gleich tiefliegenden, sich aber in bezug auf Asthma unterscheidenden Orte Hollands nicht wesentlich verschieden sind. Nun konnte STORM VAN LEEUWEN bei einem Asthmatischer, einem Allergiker gegen milbeninfizierten Hafer, mit diesem Allergen auch in St. Moritz einen Asthmaanfall auslösen. Es spielt in der Höhe also nicht etwa eine die Anfälle behindernde Ursache eine Rolle, sondern es muß so sein, daß die auslösende Ursache, hier das Milbenallergen, fehlt.

Die *Bodenbeschaffenheit* hat offenbar einen wesentlichen Einfluß. STORM VAN LEEUWEN konnte durch umfangreiche Statistiken in Holland feststellen, daß *Dünen* und *Sandboden* Asthmatikern besser bekommen als *Moor* und *Lehm*, und wir finden in den Arbeiten des Autors diese Feststellungen trefflich illustrierende Karten. TIEFENSEE¹ stellte in Ostpreußen entsprechende Untersuchungen an 1137 Asthmafällen an. Es fand sich auch in Ostpreußen Abhängigkeit von der geologischen Formation. In den Grundmoränengebieten, in den Urstromtälern und in der Staubeckenzone fand sich die größte Zahl der Erkrankungen, während sich die Randmoränengebiete und Sandurflächen praktisch asthmafrei erwiesen. So bestanden also die asthmareichen Gegenden aus Gebieten mit hohem Grundwasserspiegel, mit schwer durchlässigem Geschiebemergel, mit schwerem Lehmboden, mit Flußtälern und Niederungen, die asthmafremen Gegenden aber vorwiegend aus Sand und Kies. Die Natur, die hierbei in Betracht kommenden Allergene bleibt aber vorläufig auch für Ostpreußen eine offene Frage. Um die Natur der in asthmareichen Gegenden wohl in der Luft vorhandenen Allergene zu ergründen, saugte STORM VAN LEEUWEN mit einem Ventilator Außenluft von Rotterdam in ein Wattefilter auf. Er stellte sich aus dem aufgesogenen Staub ein wäßriges Extrakt her, das, *ohne Hautreaktion zu geben*, sehr schwere Anfälle bei spät eintretender Wirkung auslöste. Der Autor kam aus verschiedenen Gründen zur Auffassung, daß dieser von ihm als R bezeichnete Stoff nicht eigentlich selbst als Allergen wirke, sondern nur andere allergische Reaktionen steigere. Das ist ein prinzipiell wichtiger Gedanke, dessen Berechtigung aber erst noch erwiesen werden müßte — die Möglichkeit „miasmatischer“ in der Luft suspendierter *Unterstützungsstoffe* für eigentliche Allergene.

Eine wichtige Monographie über die Bedeutung von Klimafaktoren für den Asthmatischer verdanken wir V. GRIMM², der auf Grund einer ausgedehnten Rundfrage, von eigener Erfahrung und Literaturstudien in einem 284 Seiten

¹ TIEFENSEE: Schriften der Königsberger Gelehrtenesellschaft, Heft 6. 1926.

² GRIMM, V.: Welche Klimafaktoren sind für den Asthmatischer von Wichtigkeit? Berlin: Richard Schoetz 1928.

umfassenden Buch eine Fülle von Material zu diesem Thema liefert. Er erwähnt z. B. die ungünstige Wirkung der Täler auf manche Asthmatiker und vieles andere, auf das hier nicht näher eingegangen werden kann, worauf ich aber Interessenten verweisen möchte.

In konsequenter Weiterverfolgung seiner Ideen und in dem Suchen nach einer entsprechenden Therapie, kam STORM VAN LEEUWEN zu dem „*miasmenfreien Zimmer*“, das im Prinzip weiter nichts als einen *hermetisch abgeschlossenen Raum* darstellt, in den nur von Allergenen befreite Luft gelangen kann. Bezüglich der *Luftallergene* kommt STORM VAN LEEUWEN zu der Anschauung, daß man eigentlich *zwei Gruppen* unterscheiden müßte. Der *A-Stoff* ist die Allergengruppe, die für die besonders von Asthma heimgesuchten *Gegenden* in Betracht kommt. Der *B-Stoff* haftet *am Haus*, in Staub, Bettmaterial usw., hauptsächlich in Privathäusern, während er in den Kliniken, wo regelmäßige Desinfektionen erfolgen, nahezu fehlt. Er fehlt aber auch in den Privathäusern bestimmter anderer Gegenden. Für Patienten, die nur unter dem B-Allergen leiden, in Kliniken aber z. B. frei sind, von den Asthmafaktoren der Außenluft nicht belästigt werden, genügt nach STORM VAN LEEUWEN ein relativ einfaches miasmenfreies Zimmer. Für dieses gelten folgende Gesichtspunkte:

Einbau eines hermetisch abschließenden Raumes im Schlafzimmer des Patienten. Eiserner Stuhl, eisernes Bett, neue, sterilisierte Matratzen, Decken usw., die zur Behinderung von Schimmelwachstum alle 2 Monate neu sterilisiert werden. Lange Röhre für die Außenluftzufuhr mit elektrischem Ventilator, Länge etwa 10 m über dem Dach. Wattefiltration der angesaugten Luft. Vermeidung von Staub im Zimmer, Reinigung von Boden und Wänden mit carbolhaltigem Wasser.

Schon mit diesem Zimmer erzielte STORM VAN LEEUWEN vorzügliche Erfolge, selbst wenn die Patienten nur die Nacht darin verbrachten, bei Tage aber ihrer Beschäftigung nachgingen. Sind allerdings die Patienten auch für *Allergen A* empfindlich, dann reicht dieses Zimmer nicht aus, dann muß die Luft so gereinigt werden, daß sie *gar keine organische Substanz* mehr enthält. Dies erreichte STORM VAN LEEUWEN dadurch, daß er die einströmende Luft mit einer *Kühlvorrichtung* stark unterkühlte. Die Luft muß dann wieder erwärmt werden.

Über die Bedeutung der STORM VAN LEEUWENSchen *allergenfreien Kammer* für die Asthmabehandlung und überhaupt die Therapie allergischer Zustände sind leider immer noch nicht genügend Erfahrungen gesammelt. Durch Behandlung in allergenfreien Zimmern erzielte der Erfinder in 76% vollständige, in 14% bedeutende, in 10% keine Besserung. Diese Zahlen stimmen ungefähr mit den im Höhenklima von Davos erhaltenen überein. Mir selbst fehlen hier eigene Erfahrungen, aber auch KÖNIG¹ (Reichenhall) berichtet sehr Günstiges. In 30% war der Erfolg glänzend, 10—15% verhielten sich refraktär, die übrigen wurden gebessert.

So viel man bis jetzt übersieht, hat die Kammer für den Patienten, der sie nur kurze Zeit benützen kann, nur *diagnostischen Wert*. Verschwinden beim Aufenthalt in ihr die Anfälle, so heißt das, daß *Luftallergene* auslösend wirken. Beim Verlassen der Kammer sind aber wieder alle Bedingungen für den Anfall gegeben, der sich in der Regel auch prompt wieder einstellt. Hat der Kranke

¹ KÖNIG: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 23.

jedoch Gelegenheit, regelmäßig eine Kammer, zum mindestens nachts, zu benutzen, so hat er zunächst den Vorteil, sich so häufig wie möglich von den quälenden Anfällen zu befreien. Es wäre noch zu erweisen, darf aber erwartet werden, daß die dauernde Schonung des neurovasculären und bronchomotorischen Apparats schließlich die Anfallsbereitschaft überhaupt herabsetzt. Allerdings erlebt man, nach längerem Hochgebirgsaufenthalt z. B., auch nicht selten das Gegenteil. Die Einrichtung allergenfreier Kammern in möglichst vielen Anstalten und Privathäusern wäre schon deswegen zu begrüßen, weil dann endlich ausgiebige Erfahrungen gesammelt werden könnten.

Hat man solche Kammern zur Verfügung, so liegt es auf der Hand, sie nicht nur für andere allergische oder vielleicht allergische Zustände wie *Urticaria*, *Migräne*, *Rhinitis vasomotoria* zu versuchen, sondern auch für Krankheiten, die unter Umständen durch allerlei Luftverunreinigungen ungünstig beeinflußt werden könnten. Man behandelt schon seit langem *Keuchhusten* und *Tuberkulose klimatisch*, und gerade für diese beiden Erkrankungen sind Mitteilungen über günstige Beeinflussung durch den Aufenthalt in der allergenfreien Kammer vorhanden. STORM VAN LEEUWEN berichtet von 5 Keuchhustenkindern, die vom Augenblick der Aufnahme in die Kammer sämtlich ihre Anfälle verloren. Über diese wichtige Frage sind weitere Forschungen notwendig, ebenso über die Beeinflussung der Tuberkulose. STORM VAN LEEUWEN beobachtete bis jetzt nur 20 Fälle dieser Krankheit, von denen 17 deutliche Besserung gezeigt hätten. KÖNIG berichtet auch über sehr gute Ergebnisse bei chronischer Bronchitis. WOLDRICH¹ (Prag) machte gute Erfahrungen, RUHNSTRUCK² aus der Rostocker medizinischen Klinik lobt die Brauchbarkeit der allergenfreien Kammer ebenfalls sehr.

Die Befreiung der Luft von „Miasmen“ erzielt STORM VAN LEEUWEN, wie oben erwähnt, nur durch eine komplizierte und sehr teure Apparatur. Es ist für diese Kammer eine Vorrichtung für Unterkühlung, Wiedererwärmung der Luft und schließlich noch zur Wiederherstellung des notwendigen Feuchtigkeitsgehaltes notwendig. Dieses teure Verfahren suchten wir (KÄMMERER und HAARMANN³) zu verbilligen durch Anwendung einer Art *chemischer Waschung* der Luft und *Adsorption* der Luftallergene. Die Luft wird zuerst durch *Chromschwefelsäure* (in deren Behälter sich zur Adsorption der organischen Substanzen zahllose sog. „Raschigringe“ befinden), dann durch eine Schicht von *Kohlegranula* geleitet und von hier aus in die Kammer gepumpt. Eine solche Einrichtung ist nicht teuer, auch nicht im Gebrauch, läßt sich vielleicht noch vereinfachen. Es wäre jedenfalls wünschenswert, daß mit solchen Kammern Versuche gemacht würden. FRÄNKEL und LEVY⁴ teilen Experimente mit einer *Gesichtsmaske* mit, bei denen die Luft durch eine Filtermasse geht, deren Zusammensetzung sie nicht angeben. Sie hatten auch damit gute Erfolge z. B. bei einem Fall von Haarallergie. Der Apparat ist unter dem Namen „Allergolix“ bei der Auergesellschaft, Berlin, erhältlich.

ELSE LEVY⁵ beschreibt auch einen mit allergenfreier Luft gespeisten *Schlafsack*, der in jeden Raum und auf jedem Krankenbett anwendbar ist.

Als Ersatz der ziemlich teureren allergenfreien Kammern wurde von KREMER⁶ ein einfaches und billiges (etwa 100 Mark) allergenfreies Bett konstruiert. Es wird hergestellt und ist zu beziehen von der Firma A. Rost en Co., Emmastraat 29, Amsterdam.

¹ WOLDRICH: Med. Klin. 1930 II, 1179—1180.

² RUHNSTRUCK: Med. Klin. 1930 II, 998—1000.

³ KÄMMERER u. HAARMANN: Münch. med. Wschr. 1928, 393.

⁴ FRÄNKEL u. LEVY: Klin. Wschr. 6, Nr 17 (1927).

⁵ LEVY, ELSE: Z. Hals- usw. Heilk. 24, Kongreßber., 2. Teil, 572—575 u. 580—585 (1929).

⁶ KREMER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1932, 1699—1707 und deutsche Zusammenfassung 1707.

RAPPAPORT, NELSON und WELKER¹ benutzen zur Behandlung des Heufiebers allergenfreie Luft, die sie durch eine Filtervorrichtung gewinnen. Der Filter besteht aus einem Cellulosematerial in mehrfacher Lage und einem Motor mit 3 Geschwindigkeiten (American Air Filter Company). Diese gefilterte Luft erwies sich für unkomplizierte Heufieberfälle von Vorteil, während Pollenasthmakranke wenig gebessert werden.

Es sei noch erwähnt, daß bei der Firma Otto Sterkel in Ravensberg/Württ. eine sogenannte *Klimakammer* hergestellt wird, in der beliebige klimatische Verhältnisse wie Wärme, Kälte, Trockenheit, Feuchtigkeit, Reinheit der Luft usw. geschaffen werden können. Außerdem ist zu erwägen, daß die sehr verbesserten *Filtervorrichtungen moderner Kampfgasmasken* vermutlich sehr gut auch die Klimaallergene zurückhalten.

STORM VAN LEEUWEN und TISSOT² berichten 1929 wieder über die Ergebnisse mit der allergenfreien Kammer und betonen besonders die Wichtigkeit richtiger technischer Ausführung. Sie weisen darauf hin, daß die anfangs benutzte elektrische Heizung der Luft sich als Irrtum erwies. Auch Unverständnis des Patienten oder seiner Angehörigen sei oft Schuld an Mißerfolgen. Trotzdem war nur in 5 von 50 Fällen ein völliger Mißerfolg zu verzeichnen, in 32 Fällen ein Erfolg. Von 25 Fällen mit technisch richtigen Installationen waren 23 erfolgreich, 1 Mißerfolg, bei 1 nicht ganz zufriedenstellender Erfolg.

Ausgehend von den bereits geschilderten Ergebnissen über die Klimaeinflüsse, wonach feuchter Boden mit hohem Grundwasserstand für Asthmatiker ungünstig, trockener Boden günstig ist, weist STORM VAN LEEUWEN darauf hin, daß auch auf schlechtem Boden gut und massiv gebaute Häuser die Situation für den Asthmakranken sehr verbessern können. Ja STORM VAN LEEUWEN kommt zu dem Schluß, daß nach seiner Erfahrung ein *reicher* Asthmatiker meist der Bronchitis- bzw. Nahrungsmittel- oder tierischen Schuppengruppe angehört. Der Erfolg der allergenfreien Kammer lasse sich durch Respirationskurven objektiv darstellen. Jedenfalls ist „*Sanierung der Wohnung*“ ein Erfordernis moderner Asthmatherapie.

Man hat immer wieder den Eindruck, daß der Eintritt von Asthmaanfällen auch von *bestimmten Wetterverhältnissen* abhängt, ohne klares Erkennen der Zusammenhänge. Nach den Untersuchungen BURCKHARDT³ begünstigten solche Tage den Eintritt von Anfällen, an denen es zu *Niederschlägen* und *plötzlichen Kälteeinbrüchen* kam, wobei Verf. an Störungen der luftelektrischen Verhältnisse denkt. Auch KOPACZEWSKI⁴ bringt die Entstehung mancher asthmatischer Anfälle mit der *atmosphärischen Elektrizität* in Zusammenhang.

Asthma und Jahreszeit. Sehr viele Asthmatiker geben eine Abhängigkeit ihrer Anfälle von der *Jahreszeit* an. WIECHMANN und PAUL⁵ ordneten das Material der MORITZschen Klinik von 14 Jahren (180 Asthmatiker) aus, und fanden eine relativ geringe Frequenz in den Monaten Februar bis August, eine deutliche Zunahme im September und Dezember, die Höhepunkte ihrer Kurven lagen im November und vor allem im Januar. Da frühere Untersuchungen WIECHMANN⁶ eine Verschiebung der Stoffwechsellage nach der alkalischen Seite bei Asthmatikern ergaben, glaubten die Autoren, daß die von HERMANN STRAUB und seinen Mitarbeitern nachgewiesene physiologische Verschiebung der Reaktion des Blutes nach der alkalischen Seite im biologischen Frühjahr eine Disposition für das Auftreten der Anfälle schaffe. Man

¹ RAPPAPORT, NELSON u. WELKER: J. amer. med. Assoc. **98**, 1861—1864 (1932).

² STORM VAN LEEUWEN u. TISSOT: Klin. Wschr. **1929**, Nr 21.

³ BURCKHARDT: Schweiz. med. Wschr. **1930 I**, 149—150.

⁴ KOPACZEWSKI: Paris méd. **1933 I**, 313—317.

⁵ WIECHMANN u. PAUL: Klin. Wschr. **4**, Nr 17 (1925).

⁶ WIECHMANN: Kongreßber. inn. Med. **1926**, 137.

mag diese Ansicht als Arbeitshypothese gelten lassen. Viel naheliegender erscheint es mir, solche jahreszeitlichen Unterschiede in Änderungen der noch ganz unerforschten, in der Luft schwebenden Allergene, abhängig von Wetter, Wind, Vegetation u. dgl. zu suchen.

Bezüglich der *Natur der „Miasmen“ oder Klimaallergene* ist STORM VAN LEEUWEN der Ansicht, daß vor allem *zersetztes eiweißhaltiges oder auch anderes kolloidales Material* in Frage kommt. Schon früher wurde ja von ANCONA und FRUGONI beobachtet, daß *nicht mehr ganz frische* Fleisch- und Fischgerichte schlechter ertragen werden als ganz frische Nahrungsmittel. Ein Fall STORM VAN LEEUWENS war allergisch gegen alten Käse, aber nicht gegen jungen. Ich glaube, der Gedanke, daß hier *histaminartige Substanzen* (vgl. S. 27f.) beteiligt sein könnten, liegt nahe. Zersetztes Material pflanzlicher und tierischer Herkunft wird naturgemäß in niedrig gelegenen feuchten Gegenden reichlicher vorkommen als in trockenen. Ähnliche Verhältnisse wie STORM VAN LEEUWEN bezüglich der Häufung von Asthmaanfällen in niederen feuchten Gegenden Hollands, ihrem Ausbleiben in trockenen feststellen konnte, wurden ihm von befragten Ärzten auch *von anderen Ländern* (Spanien, Ägypten usw.) berichtet. Die praktischen Erfolge STORM VAN LEEUWENS mit seinen miasmenfreien Zimmern berechtigen zu schönen Hoffnungen. Ein großer Teil der „Klimaallergiker“ leidet nur an *nächtlichen Anfällen* und wird schon anfallsfrei, wenn er nur die Nacht im miasmenfreien Zimmer oder sogar nur in der Klinik verbringt. Das veranlaßte den Forscher, seine Aufmerksamkeit besonders auf das *Bettmaterial* zu lenken. Auch hier gelang ihm die Aufklärung eines interessanten Zusammenhangs. Er stellte fest, daß die Matratzen sehr häufig mit *Kapok* (einem Pflanzenfasermaterial ähnlich wie Baumwolle) gefüllt und daß dieser Stoff in Privatwohnungen sehr oft von *Schimmelpilzen* durchsetzt ist. In Asthmatikerwohnungen fand er nun öfters den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* im Kapok der Matratzen, eine Schimmelart, die er außerhalb von Asthmatikerwohnungen fast nirgends feststellen konnte. Dieser *mit Aspergillus fumigatus infizierte Kapok* erwies sich als ein *sehr starkes Allergen*, das intensive Hautreaktionen hervorrief. Frischer, steriler Kapok allein, und Aspergillus allein hatten keine allergische Wirkung, das „Allergen“ bildet sich erst durch das Wachstum des Pilzes auf dem Faserstoff. Es scheinen also auch hier wieder *Zersetzungsstoffe* eine Bedeutung zu haben. Damit hat STORM VAN LEEUWEN einen Weg gezeigt, wie und wo „Klimaallergene“ gesucht werden können.

Ich habe S. 119 schon dargestellt, daß in letzter Zeit die *Schimmelpilze* mehr und mehr als Allergene an Bedeutung gewinnen und daß wohl je nach der Beschaffenheit des Milieus die verschiedensten Arten in Betracht kommen. Auch habe ich zum öftern den Gedanken ausgesprochen, daß gerade als klimatische Allergene die vielfach in Mißkredit geratenen *Bakterien*, noch mehr vielleicht gewisse *Bakterienprodukte* eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen könnten. Wie wenig die bei Bakterien oft beobachteten negativen Hautreaktionen beweisen, zeigen STORM VAN LEEUWENS Erfahrungen mit dem von ihm R genannten Allergen, vgl. S. 217. Die *Ubiquität* der Bakterien, ihre *Hauptrolle bei allen Zersetzungs- und Fäulnisprozessen*, unsere geringen Kenntnisse über viele Arten und noch mehr über ihre Zersetzungsprodukte sind zu bedenken. Wenn ich daran erinnere, daß bei unserem Asthmamaterial 56% der Fälle

unmittelbare im Anschluß an akute Infektionen der Luftwege ihre ersten Anfälle bekamen, also sich vielleicht mit Bakterienstoffen sensibilisierten, wenn man an die vielen dauernd in Höhlen und Buchten des Körpers sich aufhaltenden Bakterien und ihre mit dem Organismus ständig in Kontakt kommenden Abbauprodukte denkt, ist die Möglichkeit der Reaktivität vieler Menschen gegen ein Bakterien entstammendes Luftallergen nicht so fernliegend. Interessant ist noch die Angabe STORM VAN LEEUWEN^s, daß manche dieser Klimaallergene wohl auch *primär toxisch* sind, nicht erst nach vorausgegangener Sensibilisierung wirken. In diesem Falle müßte man wohl in erster Linie an *Shockgifte* ähnlich dem Histamin denken.

So dürfen wir nach dem Mitgeteilten annehmen, daß wohl die weitere Forschung über das allergische Asthma das *Staubasthma* bzw. das *Inhalationsasthma* an die Spitze stellen wird. Man muß aber stets auch an allerlei *seltenerer Möglichkeiten einer Sensibilisierung* denken. So berichten z. B. RENON und JACQUELIN¹ von einem seit 2 Jahren asthmatischen Patienten, bei dem ein *Leberechinococcus* gefunden wurde. Radikale Operation beseitigte zunächst die Asthmaanfälle, sie kamen jedoch nach einem Vierteljahr wieder. Da jedoch die Cutanprobe mit Hydatidensubstanz negativ ausfiel, ist der Zusammenhang keineswegs sicher. Ob das „*Bleiasthma*“ zu den allergischen Asthmazuständen zu rechnen sei, ist sehr fraglich. Das Asthma zeigt sich nach TEDESCHI² akut nach der Einatmung von Bleisalzen, besonders Bleiweiß. TEDESCHI will dieses eigentliche Bleiasthma von ähnlichen Erscheinungen bei kardiorenalen saturninen Störungen streng getrennt wissen. Er meint, daß ersteres mit einer Vagusläsion zusammenhänge. Jedenfalls ist an die Möglichkeit einer Wirkung nach Art der *Arzneimittelallergie* zu denken (vgl. diese S. 93), ferner OLIVER³. Klassisches Beispiel einer solchen ist die *Ipecacuanhaallergie*, die ja so häufig mit Asthma einhergeht. Sie bildet sich wohl stets erst *nach mehrjähriger Arbeit* mit der Droge aus, was nicht für eine angeborene Idiosynkrasie, sondern für eine Sensibilisierung spricht. WIDAL, ABRAMI und JOLTRAIN⁴ beschreiben z. B. einen Fall, bei dem sie mit Ipecacuanhamacerat positive Hautreaktion erhielten. Der Kranke litt an Asthma, nach Überwindung einiger Schwierigkeiten gelang die Desensibilisierung. Überhaupt sind die *Pharmazeuten* durch die Verarbeitung von Drogen besonders gefährdet. Nach PESHKIN⁵ sind nächst der *Radix Ipecacuanha*, *Podophyllin* und *Pokervot* von besonderer Bedeutung für das *Asthma pharmazeutischer Arbeiter*. *Rhabarber* und *Lycopodium* kommen weniger häufig in Betracht.

STORM VAN LEEUWEN⁶ hebt die Gruppe der Aspirin empfindlichen *Asthmatiker* besonders heraus, da sie so gut wie nie in der allergenfreien Kammer gebessert werden, sich aber besonders für nicht spezifische Behandlung eignen. TOWEY, SWEANY u. HURON⁷ beobachteten schweres Asthma und Bronchitis bei Arbeitern, die *Ahornstämme* entrindeten. Schuld war ein Pilz: *Coniosporium corticale*. Es handelte sich wahrscheinlich nicht um reine Allergie sondern um toxische Einwirkung und Fremdkörperreaktion. WESTON⁸

¹ RENON u. JACQUELIN: Bull. Acad. Méd. **86** (1921).

² TEDESCHI: Vgl. darüber TEDESCHI: Rif. med. **1921**, Nr 48.

³ OLIVER: Saturminasthma. Lancet **1922**, Nr 18.

⁴ WIDAL, ABRAMI u. JOLTRAIN: Presse méd. **1922**, Nr 32.

⁵ PESHKIN: J. amer. med. Assoc. **82** (1924).

⁶ STORM VAN LEEUWEN: J. Labor. a. clin. Med. **16**, 442—447 (1931).

⁷ TOWEY, SWEANY u. HURON: J. amer. med. Assoc. **99**, 453—459 (1932).

⁸ WESTON: J. Allergy **2**, 37, 38 (1930).

konnte bei einem Fall von schwerem *Asthma* durch Hautproben und PRAUSNITZ-KÜSTNERschen Versuch zeigen, daß eine Allergie gegen *Tintenfischknochen* bestand, die als Schmuckgegenstände verwendet wurden.

HERMS¹ beschreibt einen Fall von *Asthma* mit Allergie gegen Rohbaumwolle bei einem Baumwollmakler (vgl. über Wolle S. 205).

PARLATO² aus Buffalo beschreibt *Asthmafälle*, die Allergie gegen die an den nordamerikanischen Flüssen und Seen häufige Sandfliege zeigten.

COBE³: Sogar Christbäume können *Asthmaanfälle* auslösen, woran man in der Weihnachtszeit denken muß. Verfasser berichtet über 3 Fälle mit positiven Cutanreaktionen gegen *Picea mariana*.

GRIMM⁴ beschreibt den Fall eines gegen Lohestaub empfindlichen Lederfabrikanten, den er durch Fernhaltung und spezifische Desensibilisierung außerordentlich bessern konnte. NICHOLSON⁵ stellte unter 158 Asthmafällen siebenmal mittels Hautreaktion eine Überempfindlichkeit gegen *Flachs* und *Leinwand* fest.

In den Zusammenhang *chemisch-pharmazeutischer Präparate* gehört schließlich auch das von H. CURSCHMANN⁶ beschriebene *Asthma der Fellfärber*. Die Felle werden durch Ursol-p-Phenylendiamin schwarz gebeizt. Auch hier treten nach längerer Tätigkeit von $\frac{1}{4}$ bis zu 10 Jahren Anaphylaxiesymptome und Asthma auf. Es handelt sich nach CURSCHMANNs Untersuchungen um keine primär toxische, sondern um eine *anaphylaktische Wirkung*. Der passive und aktive anaphylaktische Versuch an Meerschweinchen gelang. Im Blut Eosinophilie. Von GORDON⁷ wurden die passiv anaphylaktischen Versuche in der Weise ausgeführt, daß er Meerschweinchen mit Patientenserum sensibilisierte und sie dann eine Vorstufe des Ursols Chinondiinin inhalieren ließ, bzw. den Stoff injizierte. Es traten ausgesprochene anaphylaktische Erscheinungen ein. Nach RITTERs⁸ Untersuchungen zeigten übrigens sämtliche untersuchten Ursolasthmatiker *an den oberen Luftwegen hartnäckige Reizzustände*, starke Entzündungen des Rachens und Kehlkopfeinganges (vgl. R. L. MAYER S. 98, 101).

STRAUBE⁹ schließt sich der Ansicht CURSCHMANNs an, daß das Ursolasthma echt allergisch sei.

Schließlich ist noch an eine weitere Entstehungsmöglichkeit von Asthmaanfällen zu denken, ebenso wie von Urticaria usw., ich denke *an die Bildung von Shockgiften im Darm* durch bakterielle Tätigkeit, z. B. Histamin, Erepton usw. Eine ungenügende Entgiftung durch die Leber müßte als Voraussetzung hinzukommen (vgl. die Untersuchungen PICKs, FISCHLERs, MANWARINGs S. 23. So vertritt z. B. HOFBAUER¹⁰, der Erfinder der „Summtherapie“, die Ansicht, daß durch abnorme Zersetzungsprodukte des Darminhalts die Darmnerven und damit die Vagusfasern gereizt werden, bzw. daß es zu einer Resorption von anaphylaktisch wirkenden Abbauprodukten wie Histamin und und Erepton komme.

¹ HERMS: Klin. Wschr. 1932 I, 777, 778.

² PARLATO: J. Allergy 1, 307—312 (1930).

³ COBE: J. Allergy 1, 442—445 (1930).

⁴ GRIMM: Zbl. Gewerbehyg. N. F. 4, 233 (1927); Das Asthma: Jena: Gustav Fischer 1925.

⁵ NICHOLSON: Canad. med. Assoc. J. 17, 552 (1927).

⁶ CURSCHMANN, H.: Kongr. inn. Med. 1920.

⁷ GORDON: Zbl. Gewerbehyg. 1920, H. 9/10/11.

⁸ RITTER: Münch. med. Wschr. 1921, Nr 11.

⁹ STRAUBE: Münch. med. Wschr. 1932 I, 745.

¹⁰ HOFBAUER: Wien. klin. Wschr. 1923, Nr 13.

Wir finden rückschauend bei zahlreichen Asthmazuständen die *allergische* Asthmaursache einwandfrei aufgeklärt. Ist aber nicht auch bei diesen durch eine *exogene Ursache in erster Linie* bedingten Fälle ein *psychischer* Einfluß möglich? Ich glaube, daß wir in manchen Fällen auch einwandfreier allergischer Ätiologie mit psychischer Beeinflussung, besonders der späteren Anfälle rechnen dürfen. Ich erinnere an den S. 79 erwähnten Fall STICKERS von der Raupenurticaria und die beiden Fälle DÜRINGS. Die lebhaftere Vorstellung der allergischen Ursache (Raupen, Pferd, Eier, Klima usw.), die durch viele vorausgehenden Anfälle ausgefahrenen Nervenbahnen, die große allergische Bereitschaft des Shockorgans — alles läßt die psychische Auslösung möglich erscheinen.

Es ist wahrscheinlich, daß es ein rein psychisches Asthma gibt, eine viel größere Rolle scheint mir aber die *psychische Überlagerung* zu spielen. Wer viele schwere Anfälle gehabt hat, hat *Angst vor dem Anfall*. Es entsteht *Angst- und Erwartungsneurose*. Mehrere meiner Patienten gaben mir an, daß schon die *Erinnerung* an frühere Paroxysmen den Asthmaanfall auslösen könne, wenn also, wie HANSEN¹ sich ausdrückt, bei Abwesenheit des Allergens eine *Teilsituation des Anfallkomplexes* gegeben ist. Sicher kann dabei die *ursprüngliche* Ätiologie auch allergisch sein — aber zu den durch viele Anfälle „*ausgefahrenen Bahnen*“, zu dem allergischen „*Spezifitätsverlust*“ kommen dann *gefühlbetonte seelische Vorstellungen*. Gute psychotherapeutische Erfolge LAUDENHEIMERS², HANSENS u. a. sind daher auch bei Asthmazuständen allergischer Genese nicht verwunderlich. Eine große *Dauerwirkung* darf man aber im allgemeinen wohl nicht erwarten.

Über das häufige Zusammentreffen von *Asthma* und *Hautkrankheiten* brauchen hier nicht viele Worte verloren zu werden, da diese Vereinigung gerade bei der Voraussetzung allergischer Vorgänge ohne weiteres begreiflich wird. Urticaria, Ekzem, Prurigo, Pruritus usw., das alles sind ja von diesem Gesichtspunkt aus Folgeerscheinungen des gleichen pathologischen Geschehens. Nach JØRGENSEN³ gewinnt eine schon öfters geäußerte Hypothese durch die neueren Forschungen erhöhte Bedeutung, daß nämlich der Asthmaanfall als eine *Urticaria der Schleimhäute* aufzufassen sei. Als besonders interessantes Beispiel der neuesten Literatur möchte ich nur das von BAGØE-Kopenhagen⁴ so häufig beobachtete Zusammentreffen von *Prurigo-Besnier* und *Asthma anführen*. Es waren alles Fälle unter 20 Jahren, von 57 Asthmatikern hatten 13, also 20%, dieses Hautleiden. Meist trat der Prurigo schon vor dem 5. Lebensjahr auf, als ein hartnäckiges, immer rückfälliges Kopf- und Gesichtsekzem bei Säuglingen, später auch an anderen Körperstellen. Asthmaanfälle gingen oft mit Exacerbationen des Hautleidens einher, bei manchen nach dem Genuß gewisser Nahrungsmittel, z. B. von Eiern (vgl. die Untersuchungen MOROS S. 320).

Ich möchte noch auf eine so außerordentlich typische Familie wie die von WITGENSTEIN⁵ beschriebene, hinweisen: 46jähriger Arzt, dessen Bruder als Kind Ekzem, mit 19 Jahren Ekzem und Asthma. Von dessen 4 Kindern hat 1 Ekzem. Patient selbst in den ersten

¹ HANSEN: Nauheimer Kongreß für Psychotherapie 1927 sowie Dtsch. med. Wschr. 1927, Nr 35.

² LAUDENHEIMER: Ther. Gegenw. 1926, H. 8; Kongr. inn. Med. 1926.

³ JØRGENSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1922, Nr 30.

⁴ BAGØE: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1924, Nr 33.

⁵ WITGENSTEIN: Wien. Arch. inn. Med. 11 (1925).

Lebenswochen Ekzem, später Asthma bronchiale und paroxysmale Tachykardie. Dessen ältester Sohn als Kind Ekzem, ferner Heuschnupfen, paroxysmale Tachykardie. 2. Sohn Ekzem, Asthma und Heuschnupfen schon im 8. Lebensmonat. 3. Sohn Ekzem. Ich möchte auch an den von mir veröffentlichten Stammbaum¹ erinnern, bei dem in der Aszendenz mehrmals Ekzem und Gicht, ferner Psychopathie und Asthma vorkam.

Man vergleiche auch das Kapitel Hautkrankheiten.

Mit einigen Worten soll noch des Auftretens *hämoklasischer Krise* bei Asthma gedacht werden. Nach JØRGENSEN² entwickelt sich nämlich die hämoklasische Krise bei allergischen Asthmazuständen lange ehe sich der Asthmaanfall bemerkbar macht und ist vorüber, wenn der Anfall auf der Höhe ist. Nach GALUP³ war die WIDALSche Verdauungshämoklasieprobe bei 114 Fällen in 80 Fällen, also in 77% positiv. Wie aber soll man verstehen, daß gerade bei Asthmakranken nach Einnahme von Milch Leukocytensturz erfolgt? Es darf noch einmal kurz an die Bedeutung der Leber für anaphylaktische Vorgänge erinnert werden. Siehe Kapitel: Hämoklasische Krise.

Nach HAJÓS⁴ findet sich bei Asthma eine vorübergehende *Leberfunktionsstörung* (Störung der proteopexischen Funktion) nachgewiesen mit der hämoklasischen Krise und Zunahme der Urobilinogenreaktion.

Asthma und innere Drüsen. Wir haben vorn schon über hormonale Beeinflussung allergischer Zustände einiges mitgeteilt, doch erscheint es zweckmäßig, die Beziehungen zum Asthma und einige neueren Angaben der Literatur besonders zu besprechen. Nach HURST⁵ tritt das Asthma leichter nach Ermüdung am Abend auf. Er bringt diese Erscheinung mit einer herabgesetzten Tätigkeit der *Nebennieren* in Zusammenhang, das Vaguszentrum und der ihm untergeordnete bronchomuskuläre Apparat komme dadurch zur Überfunktion. Auch Proteinkörper seien imstande, die Tätigkeit der Nebennieren herabzusetzen. Das ist vorläufig noch reichlich hypothetisch. FRUGONI⁶ spricht von einem Asthma endokrinen Ursprungs, einem *thyreogenen* und *genitalen* Asthma, auch sieht er Behandlungserfolge durch Thyreoidininjektionen und Hypophysenbestrahlungen. Ähnlich wie HURST sucht auch DRUMMOND⁷ Beziehungen des Asthmas zu den *Nebennieren*. Ausgangspunkt ist ihm die günstige Wirkung des Adrenalins beim Asthma. Auch er meint, daß vor allem nachts Asthmaanfälle auftreten, wenn Nebennierentätigkeit und Sympathicus ruhen (man vgl. die Aufklärung nächtlicher Asthmafälle durch STORM VAN LEEUWEN). Ungenügende Nebennierenfunktion sei die eigentliche Asthmaursache. *Ovarien* und andere innere Drüsen können die Nebennieren beeinflussen. Nach BROWN⁸ wird die Anaphylaxie überhaupt von einem Hypoadrenalismus begleitet. Beziehungen des Asthmas zu *Hyperthyreoidismus* und *M. Basedowii* sind auch früher schon öfters vermutet worden, ohne daß etwas Klares und Greifbares bekanntgeworden wäre. Nach CHVOSTEK⁹ ist bei M. Basedowii als Anzeichen einer gewissen minderwertigen Konstitution das Vorkommen von Asthma, Gicht, Fettleibigkeit, Diabetes oder sonstiger früher als Konstitutionskrankheiten geführter Erkrankung von Belang. Das Gemeinsame wäre hier nur die degenerative Anlage. In der Aszendenz lasse sich Asthma häufiger nachweisen, als gleichzeitige Komplikation scheine es seltener zu sein. H. CURSCHMANN¹⁰ teilt zwei Asthmafälle mit, bei denen es während der Anfälle zum Auftreten von Basedowsymptomen kam. WIDAL und ABRAMI¹¹ machen Angaben über das gleichzeitige Vorkommen von Asthma und *Hyperthyreoidismus*. Es bestehe überhaupt ein inniger Zusammenhang zwischen Shockerscheinungen (allergischen Zuständen), besonders Bronchialasthma, und innersekretorischen Störungen. Die Autoren sahen in einem Fall *Myxödem* und Asthma vereinigt, in mehreren anderen Fällen aber

¹ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15.

² JØRGENSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1922, Nr 30.

³ GALUP: Presse méd. 1922, Nr 9.

⁴ HAJÓS: Siehe S. 64.

⁵ HURST: Lancet 1921, Nr 22.

⁶ FRUGONI: Salò Tipogr. Giov. Devoti 1921.

⁷ DRUMMOND: Brit. med. J. 1923, 320.

⁸ BROWN: Proc. roy. Soc. Med. 16.

⁹ CHVOSTEK: Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin: Julius Springer 1917.

¹⁰ CURSCHMANN, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 132.

¹¹ WIDAL u. ABRAMI: Presse méd. 1924, No 44.

Hyperthyreoidismus, bzw. M. Basedowii. Röntgenbestrahlung war gegen beide Leiden erfolgreich (s. S. 170).

Auch FR. v. MÜLLER¹ erwähnt, daß die *Basedowsche Krankheit* bisweilen mit richtigem Bronchialasthma, also mit einer spastischen Verengung der Bronchiallumina, einhergeht. Er denkt an einen noch nicht ganz geklärten Zusammenhang mit der Hypertrophie und Erweiterung des rechten Ventrikels bei Kropfherzen und stellt sich die Frage, ob diese vielleicht mit einer vasomotorischen Verengung des Lungenkreislaufes zusammenhänge.

Auch nach DANIELOPOLU² sind *Asthma* und *Basedow* nicht allzu selten vereinigt und können beide durch Radiumbestrahlung gebessert werden. Um der bei Asthma anscheinend meist vorhandenen Vagushypertonie gerecht zu werden, bildet sich DANIELOPOLU die Theorie, bei Basedow bestehe nicht eine Sympathicushypertonie (vgl. auch S. 66 f.), sondern eine Amphotonie, es seien sowohl Sympathicus als Vagus hypertonisch. Meines Erachtens ist bei allen diesen Fällen zu bedenken, daß bei dem häufigen Vorkommen sowohl von Basedow als von Asthma beide öfters einmal zusammentreffen können und daß das Nebeneinander noch keine Abhängigkeit der einen Krankheit von der anderen bedeuten muß. Aber immerhin scheint es auch aus theoretischen Experimenten hervorzugehen, daß *Hyperthyreose die Allergie verstärkt*, zum mindesten die Labilität, die Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems erhöht. Da *Röntgenbestrahlung* sowohl die Schilddrüse zu verkleinern, als Asthmazustände zu bessern vermag, dürfte für solche Fälle wohl gerade diese Therapie in Frage kommen.

Über die neuerdings von JAENSCH und HAAG aufgestellten B- und T-Typen vgl. S. 68.

WERNECKE³ glaubt bei einem 3 Monate alten Kind ein echtes, d. h. nicht durch Kompression, sondern endokrin bedingtes *Asthma thymicum* gesehen zu haben. Nach teilweiser Entfernung der Thymus trat allmähliche Heilung ein. Da die Thymus zu klein war, um zu komprimieren und die Heilung allmählich erfolgte, kam nur endokrine Entstehung in Betracht.

Alles in allem ist über den Zusammenhang des Asthmas wie überhaupt allergischer Zustände mit endokrinen Störungen noch sehr viel der Aufklärung bedürftig (vgl. S. 65).

Über die *Therapie* des Asthmas ist das meiste bereits im allgemeinen Teil gesagt.

Nach DUKE⁴ kann man *fünf therapeutische Wege* einschlagen: 1. Vermeidung oder Entfernung der spezifischen Krankheitsursache. 2. Vermeidung oder Entfernung unterstützender Ursachen (Infektionen der Nase, der Nebenhöhlen, des Rachenrings, Bronchitis. 3. Spezifische Desensibilisierung. 4. Unspezifische Protein- und Reizkörpertherapie. 5. Symptomatische Behandlung (Atropin, Adrenalin, Pituitrin usw.).

Ich möchte noch als sechsten Weg die medikamentöse oder physikalische *Kurbehandlung*, auch des allergischen Asthmas (z. B. Jod, Calcium, Arsen, Bestrahlung usw.), hinzufügen.

1. *Medikamentöse Therapie*. Vgl. Allgemeine Therapie.

An der Münchener Klinik hat sich unter anderem zur intermediären Kurbehandlung von Asthma verschiedener Genese das hier sogenannte *holländische Asthmamittel* bewährt. Es war zuerst als Geheimmittel bekannt, wurde dann von Oberapotheker Dr. RAPP analysiert und an der 2. medizinischen Klinik ausprobiert. Es wird in folgender Weise verordnet:

1. Liquor. Kal. arsenic. 9,0,
Tinct. Gentian. 1,0,
Mds. 2 × tgl. 3 Tropfen.
2. Kali jodat 9,0,
Ammon. jodat 3,0,
f. pilul N. 60. 2 × tgl. 2 Pillen.

¹ MÜLLER, FR. v.: Ther. Gegenw. 1925.

² DANIELOPOLU: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 41, No 6 (1925).

³ WERNECKE: Dtsch. Z. Chir. 187 (1924).

⁴ DUKE: Amer. J. med. Sci. 166 (1923).

Das von der Firma *Hugo Rosenberg, Freiburg i. Br.* hergestellte *Taumagen* enthält übrigens ebenfalls Jod und Arsen und bewährt sich nach REINHOLD¹ und eigenen Erfahrungen sehr gut. Dosierung: 3×2 Tabletten während der Mahlzeiten und 2×3 bis 4 Tropfen in der Zwischenzeit.

Zur Bekämpfung milderer Anfälle bewährten sich uns *Taumasthma-tabletten*, manchen nützt auch *Felsol* (= nicht genau bekannte Pyrazolonverbindungen) recht gut, ferner *Iminol* (Agaricin, Papaverin, Coffein, Theophyllin).

Als Inhalationsmittel für kleinen Taschenapparat (Dr. STÄUBLI, Wiesbadener Inhalator usw.) *Glycivrenan*, *Bronchovydrin* und viele andere Mischungen. Eine besondere Steigerung können diese Inhalationsmittel durch besonders feine Zerstäubung im *HIRTHschen Sauerstoffapparat* erfahren. Nach TIEFENSEE² ist bei *Asthma Sympathol* intravenös dem Adrenalin vorzuziehen.

MISSKE³ (Asthma) berichtet von schädlichen Folgeerscheinungen lange fortgesetzter Asthmolysininjektionen. Die Folgen bestanden in Hypertension, Hypertrophie und Dilatation besonders des linken Herzens, schließlich in Herzinsuffizienz mit Stauungserscheinungen.

SCHILF⁴ teilt ein Experiment zur Erklärung der guten Wirkung des Adrenalins beim *Asthma* mit. Beim Histaminasthma des Meerschweinchens wirkt Adrenalin sehr, Hypophysenextrakt aber gar nicht. Dagegen ergibt sich, daß Adrenalin durch Hypophysenextrakt sensibilisiert wird, so daß schon unterschwellige Dosen wirken. Nach HAJÓS⁵ wird oft nicht genügend therapeutisch ausgenützt die günstige Wirkung der *Purinderivate*, *Coffein*, *Diuretin*, *Theophyllin*, besonders auch für die Prophylaxe nächtlicher Anfälle. HAJÓS hebt besonders die sehr guten Erfolge von Diuretininjektionen selbst bei schwierigsten Fällen hervor. Durch Kombinationen mit Papaverin, Belladonna und Luminal erzielt man oft potenzierte Wirkung. Ich erinnere an die neue Kombination *Perisalan*. DUDAN⁶ beschreibt Asthmaheilungen durch Sanocrysininjektionen. Eine Neuerung in der Asthma-therapie stellt die Verwendung von *Campolon* dar. SLANK konnte eine Reihe von Asthmatikern durch dieses Mittel anfallsfrei machen, bei einigen Fällen akute Anfälle coupieren. Auch P. SCHMIDT⁷ teilt wesentliche Milderungen des Asthmas und seiner Begleiterscheinungen durch *Leberbehandlung* mit *Campolon* und *Hepartrat* mit. Höhere Dosen (4 ccm) seien notwendig (vgl. S. 173).

2. Diätbehandlung (vgl. S. 157).

Bekanntlich empfiehlt TIEFENSEE auf Grund seiner Befunde von *Alkalose* beim Bronchialasthma eine ketogene Diät. Auch JULESZ-PEST⁸ behandelte Asthmafälle erfolgreich mit saurerer Kost, während ALEXANDER⁹ zu einem ablehnenden Urteil kommt. Nach SZOUR¹⁰ sind die Änderungen des Säurebasenhaushaltes nicht Ursache, sondern Begleiterscheinung des Asthmas und können sowohl nach der sauren als nach der basischen Richtung gehen. Säuerung trete z. B. ein, wenn durch ungenügende Ventilation Anhäufung von CO₂ entstehe. In solchen Fällen wäre basische Behandlung angezeigt, weshalb der Autor zur Vorsicht mahnt.

¹ REINHOLD: Med. Klin. 1924, 418.

² TIEFENSEE: Münch. med. Wschr. 1931 II, 1824—1826.

³ MISSKE: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1930, 70, 71.

⁴ SCHILF: Ther. Gegenw. 72, 441, 442 (1931).

⁵ HAJÓS: Ther. Gegenw. 71, 46, 47 (1930).

⁶ DUDAN: Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 6.

⁷ SCHMIDT, P.: Med. Klin. 1933 II, 1616.

⁸ JULESZ-PEST: Wien. klin. Wschr. 1932, Nr 9.

⁹ ALEXANDER: J. Allergy 4, 26—34, 63—65 (1932).

¹⁰ SZOUR: Presse méd. 1933 II, 1984.

3. Spezifische antiallergische Therapie.

Bezüglich der eigentlich antiallergischen Therapie verweise ich auf das Kapitel VIII, in dem auch die besondere Anwendung auf das Asthma besprochen ist. Hier nur noch einige wenige Bemerkungen aus der neueren Literatur.

RACKEMANN¹ gibt eine ausführliche Statistik über die Heilungsdauer anti-allergisch behandelter Asthmafälle. Im ganzen waren ursprünglich 1074 Fälle behandelt worden, von denen 213 geheilt waren. Von diesen waren nach 4 Jahren nur noch 131 Fälle, d. i. 12% der Gesamtzahl, geheilt.

Nach den Ergebnissen von PETOW und WITTKOWER² war die spezifische Desensibilisierung, für die fast nur *Hausstaub* zur Verwendung kam, in 60% erfolgreich, ebensogut waren aber die Erfolge mit *Tuberkulin* und *Pepton*, noch besser *Kombination* mit spezifischer und unspezifischer Therapie.

Nach KAHN³ beruhen die schweren, therapeutisch schlecht beeinflussbaren Fälle von *Asthma* auf einer mangelhaften Bildung von Antikörpern gegen die Allergene. Dabei geben die üblichen Cutanproben ein negatives Resultat.

Unspezifische Therapie (vgl. S. 162).

AULD⁴ berichtet neuerdings über die von ihm bevorzugte Behandlung des *Asthmas* mit Peptoninjektionen. Unter Umständen setzt er dem Pepton etwas Agar zu. Das Pepton-Witte special 30 ist sehr geeignet, aber weniger für intravenöse Injektion. Günstiges berichten auch PETOW und WITTKOWER⁵, UMBER⁶ und LOEB⁷. LASCH⁸ empfiehlt für die Behandlung besonders des Altersasthmas die unspezifische intramuskuläre *Schwefeltherapie* nach STORM VAN LEEUWEN (8 intramuskuläre Injektionen zu 1 ccm und 2 zu 0,75 ccm in 3—4tägigen Intervallen von Sulf. praecipit. 0,25 zu Ol. Oliv. 100,0).

Eine Reihe von Autoren berichten von günstigen Ergebnissen einer *Fieberbehandlung* des Asthmas. So gehen LEOPOLD und STEWART⁹ von der bekannten Tatsache aus, daß *Fieberzustände* vorübergehend *Asthmaanfälle* beseitigen können. Sie verwandten *Hochfrequenz*, mit deren Hilfe Fieber erzeugt wurde. MILLER und PINESS¹⁰ erzeugten ebenfalls vermittels *Hochfrequenz* bei 7 Fällen von *Asthma kurze Fieberperioden*, sie erzielten eine einmalige Steigerung der Temperatur auf etwa 40°, die einige Stunden anhielt. Sie erreichten Besserungen, die bei einigen Kranken über 7 Wochen anhielten, bei anderen blieb die Wirkung aus.

BESANÇON und JACQUELIN¹¹ verwenden therapeutische *Hyperthermie* besonders bei schweren, sonst unbeeinflussbaren asthmatischen Zuständen. In Betracht kommen stärkere Dosen von Höhensonne, subcutane Vaccineinjektionen und Terpentinsabscesse.

¹ RACKEMANN: Arch. int. Med. 50, 819—828 (1932).

² PETOW u. WITTKOWER: Klin. Wschr. 1930 II, 1712—1715.

³ KAHN: Arch. int. Med. 46, 218—226 (1930).

⁴ AULD: Lancet 1931 I, 804—806.

⁵ PETOW u. WITTKOWER: Klin. Wschr. 1930 II, 1712—1715.

⁶ UMBER: Klin. Wschr. 1930 II, 2039.

⁷ LOEB: Fortschr. Ther. 6, 167 (1930).

⁸ LASCH: Med. Klin. 1930 I, 810, 811.

⁹ LEOPOLD u. STEWART: J. Allergy 2, 425—435, 503—507 (1931).

¹⁰ MILLER u. PINESS: J. Allergy 2, 436—443, 503—507 (1931).

¹¹ BESANÇON u. JACQUELIN: Presse méd. 1931 II, 1685—1688.

Auch GRAFE¹ empfiehlt neuerdings zur Behandlung des Bronchialasthmas mit und ohne chronische Bronchitis *Fieberbehandlung mit Pyrifer* und einem Präparat Nr. 1471 der Firma La Roche. Wesentlich scheinen für die Wirkung hohes Fieber und das artfremde *Eiweiß* zu sein. Die gute Wirkung des Präparates *Pyrifer* wird von HANSE² bestätigt.

Ebenfalls an die Beobachtung anknüpfend, daß Asthmazustände durch *interkurrentes Fieber* sich bessere, verwandten FEINBERG und OSBORNE³ *Diathermiebehandlung*, um *Temperaturen bis 40°* zu erzielen. 14 Patienten wurden vollständig, 10 teilweise, 4 gar nicht gebessert. Der ganze Rumpf des Patienten wird mit gefensterten Elektroden umgeben und bei niedriger Spannung eine Stromintensität von 3—4000 mA angewandt. Dabei wurde die Temperatursteigerung 1½ Stunden aufrechterhalten. Meist nur 2 solche Prozeduren.

Auch die in letzter Zeit angeregte *operative Behandlung* bedarf einer kurzen Erörterung wegen der Bedeutung des vegetativen Nervensystems.

KÜMMEL⁴ machte bekanntlich zuerst den Versuch, langjährige, aber nicht nervöse Asthmatiker durch möglichst vollständige Beseitigung aller bronchokonstriktorischen Nervenfasern, Ganglion sup., med., stellatum) operativ zu heilen. Bei manchen Fällen war nach seinem Bericht der Erfolg glänzend. Wegen der innigen Verflechtung beider Systeme werden bei diesem Eingriff nicht nur Sympathicus, sondern auch Vagusfasern durchschnitten. KÄSS⁵ resezierte ebenfalls mit Erfolg einseitig den Halssympathicus. Er nimmt zur Erklärung der günstigen Wirkung einen *Reflexbogen* an, dessen efferenten Schenkel der Vagus, dessen afferenten der Sympathicus bildet und die im Atemzentrum zusammentreffen. RITTMANN erklärt sich die KÜMMELschen Erfolge dadurch, daß entweder im Sympathicus centripetale, bronchikonstriktorische Fasern verlaufen oder daß im Sympathicus auch bronchikonstriktorische Vagusfasern vorhanden sind. JUNGSMANN und BRÜNING⁶ sahen allerdings nach Exstirpation des Halssympathicus keinen Erfolg bei 3 Asthmafällen, während FLÖRKNER⁷ ebenfalls die Nervenresektion in aussichtslosen, bisher intern erfolglos behandelten Asthmafällen empfiehlt. Bei seiner Diskussion zum Münchener Vortrag STORM VAN LEEUWENS⁸ (Jan. 1926) nahm SAUERBRUCH⁹ Gelegenheit, angesichts der sonstigen Erfolge der Asthmabehandlung vor diesen schweren Eingriffen im allgemeinen zu warnen.

KAPPIS¹⁰ empfiehlt die Durchtrennung des N. vagus unterhalb des Abgangs des N. recurrens. VOELKER¹¹ behandelt Jugendformen mit starrem Thorax erfolgreich mit paravertebraler Pfeilerresektion der 1.—10. Rippe, ein Verfahren, das auch KÜMMEL¹² begrüßt. HABERLAND¹³ weist auf *Spätschädigung, besonders des Herzens*, nach Durchschneidung der Halsganglien hin. BÖTTNER¹⁴ wies experimentell nach, daß Durchtrennung des Halssympathicus am *sensibilisierten Meerschwein* den anaphylaktischen Shock nicht verhindern kann. Ebenso HAJÓS. Auch SAMSON¹⁵ berichtet von einem Asthmafall, der erfolglos mit doppelseitiger Sympathektomie behandelt wurde, der sich schließlich als Hühnereiweiß-anaphylaktiker erwies. Neue Wege sucht BRÄUCKER¹⁶. Tierexperimentell erwies sich weder

¹ GRAFE: Ther. Gegenw. **74**, 7, 8 (1933).

² HANSE: Ther. Gegenw. **74**, 255 (1933).

³ FEINBERG u. OSBORNE: J. amer. med. Assoc. **99**, 801—806, 811—813 (1932).

⁴ KÜMMEL: Klin. Wschr. **1923**, Nr 40.

⁵ KÄSS: Klin. Wschr. **1924**, Nr 20.

⁶ JUNGSMANN u. BRÜNING: Klin. Wschr. **1924**, Nr 10.

⁷ FLÖRKNER: Arch. klin. Chir. **130** (1924).

⁸ STORM VAN LEEUWEN: Münch. med. Wschr. 1926.

⁹ SAUERBRUCH: Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 7.

¹⁰ KAPPIS: Med. Klin. **1924**, Nr 39.

¹¹ VOELKER: 51. Tagg. Ges. Chir. 1927.

¹² KÜMMEL sen.: Arch. klin. Chir. **133** (1924); **142**, 499 u. 74, Kongreßber.

¹³ HABERLAND: Diskussion zu VOELKER.

¹⁴ BÖTTNER: Kongr. inn. Med. 1926.

¹⁵ SAMSON: Beitr. Klin. Tbk. **65**, 351 (1926).

¹⁶ BRÄUCKER: Kongr. inn. Med. 1926.

Durchschneidung des Vagus, noch des Sympathicus als erfolgreich, aber nach *Entfernung der Rami bronchiales posteriores* konnte kein Bronchialkrampf mehr hervorgerufen werden. Den gleichen Erfolg hatte er an schwer Asthmakranken. Ich selbst habe keine operierten Fälle gesehen und möchte mich daher im Urteil zurückhalten, Erfahrung geht hier vor jeder Theorie. Allerdings muß ich gestehen, daß ich skeptisch bin, besonders hinsichtlich echt allergischer Fälle.

GÖBELL¹ erwähnt eine Reihe von Asthmafällen, die er erfolgreich mit doppelseitiger *Sympathektomie* behandelte.

DOLAINSKI² berichtet statistisch über die Erfolge der *Sympathektomie* bei *Asthma*. Von 382 Fällen in 31,6% völlige Heilung, in 17,1% wesentliche Besserung, in 2,1% geringere Besserung, in 42,4% keine Besserung, in 2,7% Tod.

BÜRGER³ berichtete 1926 über das Thema des operativ behandelten Asthmas. Er sah fast nach allen Operationen eine monatelang anhaltende Besserung, die er sich jedoch nicht im Sinne der Unterbrechung eines Reflexbogens erklärt, sondern als Effekt einer *unspezifischen Proteinkörpertherapie* durch *körpereigene, zum Zerfall gelangte Substanzen*, also ähnlich wie bei der Röntgenbestrahlung. Diese Erklärung der Operationswirkung erscheint auch mir als die wahrscheinlichste.

Die Fragen über das *Asthma problem*, die heute auf Grund der letztjährigen Forschungen vielleicht am vordringlichsten wurden, sind etwa die folgenden, und ich will mich bemühen, sie gleich zu beantworten: 1. Fällt tatsächlich der Sensibilisierung durch Allergene die Hauptbedeutung in der Asthmaätiologie zu? Welche Allergene kommen in erster Linie in Betracht? Ob die Hauptbedeutung, läßt sich zahlenmäßig noch keineswegs übersehen, aber sicherlich eine große. Nahrungsmittel, überhaupt stomachale Sensibilisierung dürften bei Erwachsenen eine geringe, bei Kindern eine etwas größere Rolle spielen. Am wichtigsten scheinen *Luftallergene* im weitesten Sinne und *bakterielle Infektionen* zu sein. Ob diese letzteren immer durch „Sensibilisierung“ wirken, ist fraglich. Es mögen vielfach in corpore entstehende histaminähnliche Bakterienprodukte in Frage kommen, überhaupt ist die Forschung über im Körper sich bildende toxische Produkte von neurovasculärer und bronchospastischer Wirkung noch weit zurück. Bei älteren Asthmatikern ist sicher „*Spezifitätsverlust*“, „*Reflexasthma*“ und „*psychische Überlagerung*“ von großer Bedeutung. Beim Reflexasthma dürften wiederum vorausgegangene und noch bestehende *Infektionen* der oberen Luftwege zahlenmäßig eine beträchtliche Rolle spielen. 2. Bestehen *örtliche Verschiedenheiten* bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Allergene? Zweifellos. Das ergibt sich schon aus den Klimaforschungen und aus den Berichten über den regionär verschiedenen Ausfall der Hautproben. 3. Haben die *Hautproben* beim Asthma die Erwartungen in diagnostischer Hinsicht erfüllt, die man in sie setzte? Für den, der sich in jedem Fall eine eindeutige monovalente Reaktion erwartete, nicht. Wohl für die Mehrzahl der erwachsenen Asthmatischer geben sie uns keine Antwort, die ohne weiteres die Ätiologie aufklärt. Das liegt aber wohl hauptsächlich daran, daß die Mehrzahl der erwachsenen Asthmatischer polyvalent empfindlich ist. Es gibt aber immer wieder Fälle, bei denen die Hautproben eindeutige Aufschlüsse liefern. Die Forschungen über die Cutanreaktionen müssen daher eifrigst fortgesetzt, das

¹ GÖBELL: Med. Ges. Kiel 1932; s. Klin. Wschr. 1933, 1006.

² DOLAINSKI: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42, 295—307 (1931).

³ BÜRGER: Kongr. inn. Med. 1926.

ganze Verfahren muß noch weiter ausgebaut werden, gewisse Allergensubstanzen, z. B. von niederen Pilzen, Insekten, Helminthen noch näher erforscht werden. Vor allem muß unser Bestreben sein, die eigentliche allergene Substanz unserer Extrakte zu erfassen. 4. Was ist von den *allergenfreien Kammern* zu erhoffen? Vor allem weitere Aufklärung über die tatsächliche Bedeutung von *Luftallergenen* bzw. überhaupt gewisser in der Luft suspendierter feinst verteilter Substanzen — nicht nur für die Allergien, auch für andere Krankheiten. Heilungen sind wohl zunächst nur vorübergehend zu erwarten, doch müssen wir über die Folgen einer längeren Schonzeit des „allergischen Apparates“ erst noch Erfahrungen sammeln. 5. Welchen Wert hat die *spezifische und unspezifische Desensibilisierung*? Vgl. S. 162 u. 173.

Eine neuere Mitteilung über die *Prognose* des Asthmas bei entsprechender Behandlung, besonders nach den Prinzipien der Allergielehre, aus der Asthmaklinik in Philadelphia erregt unser Interesse: Dort behandelte CLARKE¹ 1191 Fälle, davon 882 mit genügendem Heilerfolge. Wie zu erwarten, erwies sich das *Alter* als das für die Prognose wichtigste Moment. Je *älter* der Patient, desto *schlechter* die Prognose, die optimale Lebenszeit lag zwischen dem 5. und 15. Jahre. Es ist interessant, daß CLARKE die *Dauer der Erkrankung* für nicht so wesentlich hält. Wenn weder eine Allergie noch eine Infektion nachgewiesen werden konnte, so waren die Heilungsaussichten schlechter als wenn dies der Fall war. Aber unter den ätiologisch klargelegten Fällen stellten sich die Kranken mit Infektionsherden wieder schlechter als die ausgesprochen allergischen mit positiven Hautreaktionen. Bemerkenswerte prognostische Rückschlüsse lassen sich auch aus den Zahlenangaben RACKEMANNs² ziehen, die an einem sehr großen Asthmaterial der „Anaphylaxis Clinic“ in Boston gewonnen sind. Behandelt wurden 1074 Fälle, davon geheilt 213, gebessert 544, unbeeinflusst 216 Fälle. Ein entschiedener Anhänger der Hautreaktion für die Erkennung der Asthmagenese ist der Engländer COKE³, der neuerdings wieder seine Ergebnisse über 1000 Asthmfälle zusammenstellt. (Wir verdanken ihm bekanntlich auch ein Buch über Asthma.) Er verwendet allerdings 180 verschiedene Substanzen für die Hautreaktion, eine Zahl, die wohl von wenigen anderen Asthmaforschern erreicht werden wird. Von den 1000 Fällen gaben 56% eine positive Hautreaktion. Von 223 Kranken, die er über den endgültigen Behandlungserfolg befragen konnte, waren 65 „praktisch frei“, 17 „viel besser“, 32 „besser“, 31 „etwas besser“, 44 „nicht gebessert“.

XI. Eosinophiler Bronchialkatarrh.

In nahem genetischem Zusammenhang mit dem bakteriell allergischem Asthma steht offenbar der eosinophile Bronchialkatarrh, der schon vor 32 Jahren als einheitliches Krankheitsbild aufgestellt wurde. Neuerdings liefert BLUM⁴ eine Beschreibung, die Krankheit ist vom Asthma eigentlich nur durch das Fehlen der Krampfkomponente unterschieden. Das wichtigste Symptom ist die Bluteosinophilie, von 10—31%.

¹ CLARKE: J. amer. med. Assoc. **89**, 866 (1927).

² RACKEMANN: J. Labor. a. clin. Med. **12**, 1185 (1927).

³ COKE: Brit. med. J. **1927**, Nr 3464, 955.

⁴ BLUM: Beitr. Klin. Tbk. **78** (1931).

XII. Das Heufieber.

Ältere Monographien: WOLFF-EISNER: Das Heufieber. München 1906. — DUNBAR: Zur Ursache und spezifischen Behandlung des Heufiebers. München 1903. — PRAUSNITZ: Die Heufiebergifte usw. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 1, S. 317. — STICKER: Das Heufieber und verwandte Störungen. Wien: Alfred Hölder 1912.

Von neueren monographischen Darstellungen seien erwähnt: GUTMANN, M. J.: Die Pollenallergie (unter Mitarbeit von BOSHÄRT, HILTNER, ROTHENHEIM). München: Otto Gmelin 1929. — STREBEL: Kausale und symptomatische Heufieberbehandlung. Stuttgart: Ferdinand Encke 1933. — MARKOW u. SPAIN: Bericht über 200 Heufieberfälle. — PRAUSNITZ u. G. L. HOFFMANN: Das Heufieber in KOLLE-WASSERMANN, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.

Das *Heufieber* ist eine Krankheit, bei der die eigenartige Empfindlichkeit gegen bestimmte, sonst harmlose Bestandteile, die *Pollen*, die Begriffe Idiosynkrasie und Allergie mit besonderer Berechtigung anwendbar erscheinen läßt. Die Ursache suchte man schon lange in den Pollen, besonders von Gräsern¹, man dachte dabei an rein mechanische Reizung. DUNBAR stellte 1903 ein lösliches, durch Alkohol extrahierbares „*Pollentoxin*“ fest. Dieses Pollentoxin bildet nach DUNBAR ein *Antitoxin*, das aber WEICHARDT und WOLFF-EISNER für ein lytisches Serum halten. Später kam man zu der Anschauung, daß die Proteinsubstanzen der Pollen als *echte Anaphylaktogene* wirken und die Kranken sensibilisieren. Ein Zweifel dürfte darüber ja nicht mehr bestehen, daß wir im Heufieber tatsächlich eine *Pollinose*, eine Pollenerkrankung, zu sehen haben. Nicht ganz einwandfrei gelöst sind indes immer noch die Fragen, ob die eigentlich wirksamen Substanzen *Eiweißkörper* sind und ob *echte Eiweißanaphylaxie* vorliegt. Nach BLACK² ist die wirksame Substanz der Pollen kein Protein, wahrscheinlich auch kein Ferment (vgl. S. 239). Über die Frage echter postuteriner Sensibilisierung mit Pollensubstanz im Sinne der Anaphylaxie ist in der Tat schwer zu einer sicheren Anschauung zu kommen. Immerhin ist naheliegend, daß sich Individuen mit leicht durchlässigen Schleimhäuten — vielleicht gerade für Polleneiweiß leicht durchlässig — in der Kindheit sensibilisieren, um schließlich von einem gewissen Alter ab auf das Antigen mit echter Anaphylaxie zu reagieren. Es ist aber kein Zweifel, daß die *Heredität* auch für das Heufieber eine bedeutende Rolle spielt. Da verdient die vielfach beobachtete Tatsache besonderes Interesse, daß die *Erbllichkeit* des Heufiebers *keine streng spezifische*, d. h. auf die gleichgerichtete Überempfindlichkeit beschränkte, zu sein braucht, es können in der Aszendenz oder Deszendenz auch *andere Allergien* oder Idiosynkrasien vorkommen. Was also im wesentlichen vererbt wird, ist wohl eine *gesteigerte Labilität des allergischen Apparates* an irgendeiner Stelle, bzw. eine Bereitschaft zu allergischen Affektionen überhaupt, eine allergische Diathese bzw. Disposition. Vielleicht ist die ererbte gesteigerte Permeabilität der Schleimhäute für Pollen das wesentlichste Moment. Hierbei ist die Beziehung des echten Heuschnupfens zur *vasomotorischen Rhinitis* von Interesse. SELFRIDGE³ stellte unter 67 angeblichen Heufieberfällen nur 40mal wirklich echtes Heufieber, 27mal vasomotorische Rhinitis (vgl. S. 254) fest. Diese beruht nach Ansicht des Autors auf einer Funktionsstörung des autonomen Systems, er rechnet die disponierten Individuen zum Typus der

¹ BLACKLEY 1873.

² BLACK: J. of Labor. a clin. Med. 10 (1925).

³ SELFRIDGE: The Laryngoscope 30 (1920).

Anaphylaktiker. Das ist der gleiche Gedankengang wie der eben entwickelte. Wahrscheinlich kommt nur dann, wenn diese allgemeine Disposition gegeben ist, durch Berührung mit ganz bestimmten Pollen (bzw. Allergenen) eine streng spezifische Allergie zustande. STORM VAN LEEUWEN¹ fand bei Heufieber regelmäßig auch cutane Allergie gegen *Menschenhautschuppen*. Auch das ist doch zweifellos ein Beweis für die *allgemein erhöhte allergische Disposition*. Ausgedehnte *Erblichkeitsstudien* über Heufieber und Asthma stellten SPAIN und COOKE² an. Von 462 Heufieber- oder Asthmapatienten waren 41,6% bezüglich Familienbelastung negativ, 58,4% positiv. Von den 270 positiven Fällen waren 34 (7,3%) vom Vater und der Mutter her belastet, 236 (= 51,1%) nur von einer Seite. Von 115 normalen Kontrollpersonen fand sich nur bei 8 (= 7%) eine positive Familienanamnese. Es ist selbstverständlich, daß man auch dann, wenn Vererbung allgemein allergischer Diathese vorliegt, häufig in der Aszendenz oder Deszendenz Heufieber findet. Eine genauere Befragung und Prüfung läßt aber in der Regel erkennen, daß es sich keineswegs um eine streng spezifische Vererbung handelt.

HAAG³ hatte Gelegenheit in Helgoland eine große Anzahl von Heufieberkranken aller deutschen Stämme hinsichtlich ihrer Konstitution und ihrer Erbverhältnisse zu untersuchen. Mit W. JAENSCH fielen ihm auch besonders 2 Konstitutionstypen auf, der *B-Typus* (basedowoid) und der *T-Typus* (tetanoid). Er fand bei Heufieber ein starkes Vorwiegen der B-Typen, während bei sicher Heufieberkranken T-Typen gar nicht zu finden waren. Es fanden sich eine Reihe von Erscheinungen, die zum Formenkreis des M. Basedowii gehören, man kann von thyreotoxischen Konstitutionen reden. Es handelt sich überhaupt um in erhöhtem Grad empfindsame Menschen, deren Reizschwelle ganz allgemein herabgesetzt ist. Auch HAAG fiel die vielseitige anderweitige Überempfindlichkeit der Heufieberkranken auf, z. B. gegen einzelne Nahrungsmittel, Gerüche, Licht, Lärm, Witterung. Die basedowoiden Körperverfassung scheint für die Heufieberentstehung Grundbedingung zu sein, zu der bestimmte auslösende Bedingungen hinzutreten müssen. Übrigens kann sich die Pollenallergie sehr verschieden manifestieren, z. B. als Ekzem, Asthma, Nesselsucht, QUINCKESCHES Ödem, Migräne, Darmstörungen usw. Der Kranke hat schließlich den Kampf gegen immer mehr Allergene zu führen. — Beim Asthma bronchiale glaubt HAAG zwei verschiedene Gruppen unterscheiden zu können. Das eigentliche allergische Asthma gehöre in der Regel zum basedowoiden Typ. Diejenigen Fälle aber, deren Grundlage eine zu bronchialen Krampfzuständen neigende Bronchitis sei, zeigten vorwiegend die Erscheinungsformen des T-Typs. Diese Patienten wirken häufig alt und zeigen schizoide Züge, es besteht die Neigung zu scharf abgegrenzten Krampfstufen. Es handle sich hier um kein allergisches Asthma, sondern um chronische Bronchitis mit Krampfneigung der Bronchialmuskeln. Im Schrifttum gibt es mehrere Mitteilungen (J. E. ALBERTS, CURSCHMANN, WIDAL und ABRAMI), daß Asthma und M. Basedowii nicht selten zusammen vorkommen. Nach BÖTTNER⁴ bestehe bei Basedowkranken eine Disposition zu anaphylaktischen Reaktionen. Es wäre wünschenswert, daß bei ausgeprägtem Basedow nach allergischen Krankheiten gefahndet wird. (Über Schilddrüse und Asthma vgl. auch S. 66 u. 226.)

HUBER⁵ stellte bemerkenswerte Untersuchungen über die Disposition zu Heufieber an 300 Fällen an. Rasse und Alter machen keinen Unterschied, doch waren 58% bei Beginn der Krankheit noch nicht 20 Jahre alt. Bei 54% bestand typisches Bronchialasthma, auch stellte er wie viele andere Beobachter die häufige gleichzeitige Allergie gegen Nahrungsmittel fest. GELFAND⁶ betont ebenfalls, daß die Desensibilisierung mit *Pollenextrakten* oft deswegen versagt, weil die Patienten noch gegen andere Allergene überempfindlich sind,

¹ STORM VAN LEEUWEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1922, Nr 21.

² COOKE: J. of Immun. 9 (1924).

³ HAAG: Klin. Wschr. 1932, Nr 29, 1228.

⁴ BÖTTNER: Dtsch. Arch. klin. Med. 125 I (1918).

⁵ HUBER: J. Allergy 2, 48—53 (1930).

⁶ GELFAND: Amer. J. med. Sci. 132, 81—86 (1931).

z. B. Nahrungs- und Atmungsallergene. COHEN und RUDOLPH¹ weisen darauf hin, daß *Heufieberkranke* häufig auch gegen andere Allergene überempfindlich sind. Sie fanden durch eine prophylaktische Behandlung vor der Blütezeit eine völlige Heilung bei 40%, aber meist nur bei ausschließlich gegen Pollen Allergischen. ROWE² stellte bei *Heufieber* außer Pollen auch öfters Nahrungsmittelpfindlichkeit fest, die zur Erreichung erfolgreicher Therapie weggelassen werden müssen.

Manche Beobachter glauben, daß das Heufieber in der letzten Zeit zunahm, was damit zusammenhängen könnte, daß auch der *Expositionsfaktor* im Sinne DOERRS³ (Zunahme des Stadtlebens, gesteigerter Verkehr, Schleimhautreizung durch Industrie, Zunahme der Gärten und Wiesengürtel usw.) anstieg. Beachtenswert und glaubhaft ist auch die Ansicht ROWES⁴, daß sich Pollen öfters im *Hausstaub* finden.

Das Heufieber hat sich besonderen Interesses in *Amerika* zu erfreuen, wo es allem Anschein nach auch ganz besonders stark und häufig auftritt. Nach SCHEPPEGRELL⁵ konnte man in den letzten Jahren eine Zunahme an Heufieberkranken feststellen. Es besteht eine eigene amerikanische Heufieberbekämpfungsgesellschaft (American Hay-Fever Prevention Association)⁶, nach deren Erhebungen etwa 1% der gesamten Bevölkerung an dieser Idiosynkrasie leiden (etwa 1250000 Personen sind befallen). Dabei ist in *Amerika* der *Herbstheuschmupfen* häufiger als der im Frühjahr, im Gegensatz zu *Europa*. Für das *erste Frühjahr* kommen in *Amerika* in erster Linie *Baumpollen* in Frage, *Weide*, *Pappel*, *Ahorn*. In der *2. Frühlingsperiode* *Gras*-, *Korn*- und *Rosenpollen*. In der *Herbstperiode* *Artemisiaarten* (SCHEPPEGRELL⁷). Aus den Ergebnissen von ACQUARONE und GAY⁸ aus *Baltimore* erscheint nur die Gruppierung der Heufieberperioden in 4 Gezeiten bemerkenswert: 1. die Baumzeit — April und Mai; 2. die Graszeit — Mai und Juni; 3. die Wegerich (plantain)-Zeit — Juni, Juli, Anfang August; 4. die Ambrosia (ragweed)-Zeit — Mitte August bis Mitte September. Ich glaube, daß gerade bei uns noch viel zu wenig gerade auf die *Baumblütenpollen* geachtet wird. In *Baltimore* waren die Eichen, Fichten und Walnußbäume die häufigsten Pollenspender der Baumzeit, die größte Zahl der Pollen kommt von den Eichen⁹.

Nach ESKUCHEN¹⁰ haben bei uns in *Deutschland* die Pollen von *Phleum pratense* und *Roggenpollen* eine besondere Giftwirkung (Ende Mai bis Ende Juni). Die zweite Periode im August ist bei uns von geringerer Bedeutung, die Heuschmupfenfälle außerhalb der Hauptperiode sollen vorwiegend durch *Ahorn*-, *Akazien*- und *Lindenpollen* verschuldet werden. Aber es fehlt bei uns immer noch an einer hinreichend genauen *wissenschaftlichen Durchprüfung der ätiologisch in Betracht kommenden Pollenarten*. Wie ernst man es jenseits des Ozeans mit der Bekämpfung des Hay-fevers nimmt, geht daraus hervor, daß schon für viele Gegenden *Amerikas* durch Fachmänner *botanische Karten und Statistiken* über Beginn und Ende der verschiedenen Blütezeiten usw. ausgearbeitet wurden.

¹ COHEN u. RUDOLPH: Arch. int. Med. **45**, 742—748 (1930).

² ROWE: J. Allergy **1**, 531—535 (1930).

³ DOERR: Siehe S. 3.

⁴ ROWE: Arch. of internat. Med. **39**, 498 (1927).

⁵ SCHEPPEGRELL: The Laryngoscope **33** (1923).

⁶ Auch in *Deutschland* gibt es einen Heufieberbund.

⁷ SCHEPPEGRELL: Med. Clin. N. Amer. **4** (1921).

⁸ ACQUARONE u. GAY: J. Allergy **2**, Nr 5 (1931).

⁹ ACQUARONE u. GAY: J. Allergy **3**, Nr 3 (1932).

¹⁰ ESKUCHEN: Ther. Gegenw. **1925**.

In Amerika, wo das Heufieber im Volksbewußtsein offenbar eine viel größere Rolle spielt wie bei uns, spricht man sogar von einer „nationalen atmosphärischen Pollenüberwachung“ (vgl. DURHAM¹).

Die neueren amerikanischen Forschungen beschäftigen sich in großer Zahl mit der genaueren Feststellung und Erkennung der wirksamen Pollen: die *Wirkungsspezifität ist vielfach eine sehr weitgehende*. So weist z. B. WATSON² darauf hin, daß in Arizona und im Südwesten von Amerika die in den übrigen Staaten benutzten Pollenextrakte unbrauchbar sind, da es sich um andere Pflanzenfamilien handelt. Er stellt für seine Gegend dann eine Reihe von Pollenarten fest. Eine ausführliche Klassifikation der vielen in Amerika in Betracht kommenden Pflanzen, eine Einteilung nach Jahreszeit und Ort gibt CLOCK³. Als Beispiel sei zunächst die Tabelle für die Oststaaten mit den Blütezeiten angeführt:

Nordamerikanische Oststaaten.

New York, New Jersey, Pennsylvania, Delaware, Maryland, Virginia, West Virginia.	
Juglans nigra, schwarze Walnuß	März—Mai.
Populus macdougalii, Pappelart	April—Mai.
Quercus alba, Eichenart	April—Mai.
Anthoxanthum odoratum, wohlriechendes Ruchgras	April—Juli.
Dactylis glomerata, Knäuelgras	April—August.
Rumex acetosella, kleiner Sauerampfer	Mai—Juli.
Rumex crispus, krauser Ampfer	Mai—Juli.
Poa pratensis, Wiesenrischengras	Mai—September.
Phleum pratense, Wiesen-Timothygras	Juni—August.
Agrostis palustris, Sumpffioringras	Juni—September.
Chenopodium album, weißer Gänsefuß	Juni—September.
Xanthium canadense, Spitzklettenart	Juli—September.
Ambrosia elatior } Traubenkrautarten	August—Oktober.
Ambrosia trifida }	

Pollen von besonderer Wichtigkeit.

In dem Prospekt der Firma *Lederle*, New York, die nach den Direktiven von CLOCK in erster Linie Heufieberextrakte für Diagnose und Behandlung herstellt, findet sich auch folgende Tabelle für *Westeuropa*, in der allerdings eine Reihe von in Deutschland nicht vorkommenden Pflanzen enthalten sind:

Westeuropa.

Norwegen, Schweden, Dänemark, Holland, Deutschland, Belgien, Frankreich, Italien, Spanien, Portugal.	
Anthoxanthum odoratum, wohlriechendes Ruchgras	April—Juli.
Dactylis glomerata, Knäuelgras	April—September.
Olea europea, Olivenbaum	Mai—Juni.
(Besonders in Frankreich, Italien, Spanien und Portugal.)	
Poa pratensis, Wiesenrispengras	Mai—August.
Phleum pratense, Wiesen-Timothygras	Mai—August.
Agrostis palustris, Sumpffioringras	Mai—September.
Lolium perenne, engl. Raygras	Mai—Oktober.
Chenopodium album, weißer Gänsefuß	Juni—Oktober.
Capriola dactylon, Bermudagrass	Juli—September.
Sorghum halepense, Aleppo-Bartgras	Juli—September.
Amaranthus retroflexus, rauher Amaranth	Juli—Oktober.
(Besonders in Frankreich, Italien, Spanien und Portugal.)	
Artemisia vulgaris, gemeiner Beifuß	August—September.

¹ DURHAM: J. amer. med. Assoc. **94**, 1907 (1930).

² WATSON: J. amer. med. Assoc. **78**, Nr 10 (1922).

³ CLOCK: N. Y. med. J. **116**, Nr 4 (1922).

Bei uns in Deutschland ist, wie gesagt, noch nicht in dem Maße wie in Amerika die Erkennung und Erfassung der Heuschnupfenpflanzen organisiert. Es wäre natürlich wünschenswert, von allen in Betracht kommenden Pflanzenarten aus den pharmazeutischen Fabriken ohne weiteres Pollenpräparate bzw. Pollenextrakte erhalten zu können. Aus amerikanischen Firmen sind über 100 Pollenarten beziehbar. Vielleicht wird das demnächst auch bei uns möglich sein. Die *Liste der Gräser und Riedgräser* der Umgebung Münchens, deren Pollen als Heufiebererreger in Betracht kommen, mag für viele Leser von Interesse sein. Der Münchner Botaniker und Gräserfachmann Professor SÜSENGUT hatte die Güte, mir aus der großen STICKERSchen *Liste* diejenigen Gräser und ihre *Blütezeit* anzugeben, die für München in Betracht kommen:

Gräser und Riedgräser, der Umgebung Münchens, welche als Erreger von Heufieber in erster Linie in Betracht kommen.

	Blütezeit	Monat
<i>Gramineae:</i>		
<i>Anthoxanthum odoratum</i> L., Ruchgras	4—6	April—Juni
<i>Phleum pratense</i> L., Lieschgras	5—8	
<i>Alopecurus pratensis</i> L., Wiesenfuchsschwanz	5—6	
(<i>Agrostis vulgaris</i> With., Straußgras)	6—7	
(<i>Agrostis alba</i> L., Straußgras)	6—7	
(<i>Holcus lanatus</i> L., Honiggras)	6—8	
<i>Deschampsia caespitosa</i> PB., Rasenschmiele	6—8	
<i>Trisetum flavescens</i> PB., Goldhafer	5—7	
<i>Avena sativa</i> Thell., Hafer	6—8	
<i>Avena pubescens</i> L., Flaumhafer	6—7	
<i>Arrhenatherum elatius</i> M. u. K., Glatthafer, Französ. Raygras	6—7	
<i>Sesleria caerulea</i> Scop., Blaugras	4—6	
<i>Phragmites communis</i> Trin., Schilfrohr	7—9	
(<i>Molinia caerulea</i> Mnch., Pfeifengras)	6—8	
(<i>Koeleria pyramidata</i> Domin., Kammschmiele)	5—8	
<i>Dactylis glomerata</i> L., Knäuelgras	6—7	
<i>Cynosurus cristatus</i> L., Kammgras	6—7	
<i>Poa annua</i> , einjähriges Rispengras	4—8	
<i>Poa palustris</i> L., Sumpf-Rispengras	6—7	
<i>Poa trivialis</i> L., gemeines Rispengras	5—7	
<i>Poa nemoralis</i> L., Hain-Rispengras	6—7	
<i>Poa pratensis</i> L., Wiesen-Rispengras	5—6	
<i>Festuca ovina</i> L., Schafschwingel	6—(7)	
<i>Festuca pratensis</i> Huds. (elatior L.), Wiesenschwingel	6—7	
<i>Bromus erectus</i> Huds., aufrechte Trespe	6—7	
<i>Bromus mollis</i> L. (hordeaceus), weiche Trespe	5—6—(9)	
<i>Lolium perenne</i> L., englisches Raygras (Lolch)	6—9	
(<i>Agriopyrum repens</i> Kr., Quecke)	6—8	
(<i>Agriopyrum caninum</i> Kr., Quecke)	6—8	
<i>Triticum vulgare</i> L., Weizen	7	
<i>Secale cereale</i> L., Roggen	5—6	
<i>Hordeum vulgare</i> L.	6—7	
<i>Cyperaceen:</i>		
<i>Carex stricta</i> Good., steife Segge	4—5	} Stehen sich } systematisch } sehr nahe!
<i>Carex Goodenoughii</i> Gay	4—6	
<i>Carex gracilis</i> Curt	5—6	
<i>Carex glauca</i> Scop. (flacca Schreb.)	5—6	

Es ist anzunehmen, daß diese Liste im großen und ganzen auch für andere Gegenden Deutschlands, besonders Süddeutschlands, gilt. In der Monographie

von M. J. GUTMANN: Die Pollenallergie, werden folgende Pflanzen angeführt in der Reihenfolge, wie sie in abnehmender Häufigkeit Heufieber erregen:

- | | |
|--|---|
| 1. Fioringras, Weißes Straußgras, <i>Agrostis stolonifera</i> (= <i>A. alba</i>), | 12. Wiesenrispengras, Timothee, <i>Phleum pratense</i> , |
| 2. Roggen, <i>Secale cereale</i> , | 13. Honiggras, <i>Holcus lanatus</i> , |
| 3. Goldhafer, <i>Trisetum flavescens</i> , | 14. Französisches Raygras, Glatthafer, <i>Arrhenatherum elatius</i> , |
| 4. Wiesenschwingel, <i>Festuca pratensis</i> , | 15. Knaulgras, <i>Dactylis glomerata</i> , |
| 5. Kammgras, <i>Cynosurus cristatus</i> , | 16. Schafschwingel, <i>Festuca ovina</i> , |
| 6. Rotschwingel, <i>Festuca rubra</i> , | 17. Hainsimse, <i>Luzula nemorosa</i> , |
| 7. Wiesenfuchsschwanz, <i>Alopecurus pratensis</i> , | 18. Kammschmiele, <i>Koeleria pyramidata</i> , |
| 8. Rasenschmiele, <i>Deschampsia (Aira) caespitosa</i> , | 19. Margerite, <i>Chrysanthemum Leucanthemum</i> , |
| 9. Englisches Raygras, <i>Lolium perenne</i> , | 20. Kornblume, <i>Centaurea Cyanus</i> , |
| 10. Wiesenrispengras, <i>Poa pratensis</i> , | 21. Holunder, <i>Sambucus nigra</i> . |
| 11. Hainrispe, <i>Poa nemoralis</i> , | |

Ich möchte schließlich noch ein Verzeichnis der sämtlichen von der Firma *Lederle, New York*, zu Extrakten verarbeiteten Pollenarten wiedergeben:

<i>Acnida tamariscina</i> , Wasserhanf.	<i>Dactylis glomerata</i> , Knäuelgras.
<i>Agrostis palustris</i> , Sumpffioringras.	<i>Franseria deltoidea</i> } Franserien.
<i>Amaranthus palmeri</i> } Amarantharten.	<i>Franseria tenuifolia</i> }
<i>Amaranthus retroflexus</i> }	<i>Fraxinus toumeyi</i> , Arizonaesche.
<i>Amaranthus spinosus</i> }	<i>Iva ciliata</i> , Wasserholunder.
<i>Ambrosia aptera</i> } Traubenkrautarten.	<i>Juglans major</i> , Arizonawalnuß.
<i>Ambrosia elatior</i> }	<i>Juglans nigra</i> , schwarze Walnuß.
<i>Ambrosia psilostachya</i> } Traubenkraut-	<i>Juniperus sabinoides</i> , Wacholderart.
<i>Ambrosia trifida</i> } arten (Compo-	<i>Lolium perenne</i> , englisches Raygras.
	<i>Olea europea</i> , Olivenbaum.
<i>Anthoxanthum odoratum</i> , wohlriechendes Ruchgras.	<i>Phleum pratense</i> , Wiesen-Timothygras.
<i>Artemisia campestris</i> } Beifußarten.	<i>Poa pratensis</i> , Wiesenrispengras.
<i>Artemisia frigida</i> }	<i>Populus macdougalii</i> , Pappelart.
<i>Artemisia tridentata</i> }	<i>Quercus alba</i> , Eichenart.
<i>Artemisia vulgaris</i> , gemeiner Beifuß.	<i>Rumex acetosella</i> , kleiner Sauerampfer.
<i>Atriplex canescens</i> } Meldenarten.	<i>Rumex crispus</i> , krauser Ampfer.
<i>Atriplex wrightii</i> }	<i>Salsola pestifer</i> , Salzkrautart.
<i>Capriola dactylon</i> , Bermudagrass.	<i>Sorghum halapense</i> , Aleppo-Bartgras.
<i>Chenopodium alum</i> , weißer Gänsefuß.	<i>Xanthium canadense</i> , Spitzklettenart.

Für Amerika kommen, wie ersichtlich, ganz besonders *Ambrosiaarten* in Betracht besonders *Ambrosia elatior* (ragweed). SCHEPPEGRELL¹ stellt dar, daß Immunisierung mit Extrakt dieser Art gegen sämtliche Ambrosiazeen schütze. Aber es gebe auch Gruppen, gegen die dieses Extrakt versage. In nicht wenigen Gegenden Amerikas ist das *Herbstheufieber* häufiger wie das *Frühjahrfieber*, z. B. im nördlichen Texas. Diese Herbstfälle reagieren nun in der Regel auf *Ambrosiaarten*, deren Pollenzeit in die Monate August und September fällt (BLACK²). Auch BERNTON stellte für das nördliche Kolumbia *Ambrosiaarten* als die Heufieber erzeugenden Pollenarten fest. Mit dem Flugzeug wurden von SCHEPPEGRELL³ Pollen von *Ambrosia* in der Blütezeit noch in einer Höhe von 4000 Fuß (= 1220 m) gefunden.

Die meisten Heufieberkranken sind wohl gegen mehrere Arten empfindlich, Grundlage einer wirksamen Bekämpfung ist die botanische Feststellung der wirksamen Arten für jeden Landstrich. Wichtig ist die Angabe SCHEPPEGRELLS,

¹ SCHEPPEGRELL: New Orleans med. J. 72 (1920).

² BLACK: J. amer. med. Assoc. 79 (1922).

³ SCHEPPEGRELL: Med. J. a. Rec. 119, Nr 4 (1924).

daß man dabei in erster Linie auf solche Pollen achten soll, die *sehr zahlreich in der Luft* vorhanden sind. Denn ihre Zahl in der Luft müsse besonders groß sein um wirken zu können. Auch kommen meist nur solche Pollen in Frage, die *durch den Wind fortgetragen werden*. Arten ohne Windpollen können wohl auch einmal unter besonderen Kontaktverhältnissen Heuschnupfen erzeugen, sind aber von sekundärer Wichtigkeit. Die *windpollentragenden Pflanzen* sind gekennzeichnet durch ihre unscheinbaren, duftlosen Blüten, die Pollen sind leicht, in Wasser schwimmend und werden von der Pflanze sehr reichlich abgegeben. Pflanzen und Pollen, die *durch Insekten* übertragen werden, zeigen relativ große gut sichtbare, lebhaft gefärbte Blüten mit starkem Duft. Die Pollen sind schwer, klebrig, die Pflanze gibt sie nur sparsam ab. Deshalb sind diese Pollen auch nie in größerer Menge in der Luft, jedenfalls in der Regel nicht genügend, um in wesentlicher Menge Nase und Mund zu erreichen. Diese Pflanzen sind daher für die überragende Menge der Heufiebererkrankungen unwesentlich und brauchen bei der Herstellung geeigneter Extrakte für eine bestimmte Gegend zunächst nicht berücksichtigt zu werden. Natürlich können unter Umständen auch insektenpollentragende Pflanzen Heufieber verursachen, wenn sich der Kranke dauernd in der nächsten Umgebung der Blüten befindet. Solche Fälle sind im einzelnen anamnestisch aufzuklären. Es ist wichtig, daß nach den amerikanischen Forschungen *die Pollen von Getreide selten die Ursache* von Heufieber sind. Die *Getreidepollen* sind nämlich verhältnismäßig groß und fliegen nicht weit. Aber immerhin können Pollen von Roggen, Gerste, Weizen und Hafer unter besonderen örtlichen Verhältnissen ätiologisch in Betracht kommen.

Meines Erachtens sollte man *von fast allen Blüten des Frühlings und Sommers, nicht nur von den Gräsern, Extrakte zur Hautprüfung und Desensibilisierung besitzen*, denn gelegentlich kommen gerade bei Heufieberkranken Allergien gegen alle möglichen Blüten vor, so daß die Desensibilisierung mit den für gewöhnlich üblichen Extrakten versagt.

Für den Heufieberkranken ist die *biologische Prüfung mit Pollenextrakt* die wichtigste Untersuchung. Verschiedene Methoden ergeben sich, je nach dem Applikationsort des Pollenextraktes. Von den meisten werden wohl *Hautreaktionen* bevorzugt, andere halten nur positive Erscheinungen nach *Einatmung* oder nach einer *Augenprobe* für beweisend. PESCHKIN¹ (New York) benützt für hautnegative Heufieberfälle eine Augenprobe mit trockenem Pollenextrakt. Die Argumentierung SCHEPPEGRELLS² ist außerordentlich einleuchtend, daß die Prüfung mit einem *Mischextrakt* der hauptsächlichsten Pollenarten nicht die richtige Methode sei. Ich glaube, daß unsere zahlreichen Mißerfolge in Deutschland zum Teil mit solchen Mischextrakten zusammenhängen, oder auch mit Extrakten, die *zu wenig* oder für die Gegend gar nicht in Betracht kommende Pollenarten enthalten. Bei Mischextrakten ist es denkbar, daß der Kranke gegen keine der zum Extrakt verwandten Pollenarten empfindlich ist, andererseits kann er auch besonders heftig reagieren, wenn Allergie gegen *einige* Arten besteht. SCHEPPEGRELL stellt daher die Forderung auf, die Art und den Grad der Empfindlichkeit durch *diagnostische Hautreaktionen mit verschiedenen Extrakten* anzustellen, die *nur immer eine Art* enthalten. Nach dem Ergebnis ist dann das richtige Pollenextrakt auszuwählen. Das ist einleuchtend und man

¹ PESCHKIN: J. amer. med. Assoc. **97**, 879 (1931).

² SCHEPPEGRELL: Med. Res. **100** (1921).

kann verstehen, daß der Autor diese „intensive“ Methode der „extensiven“, d. h. eben der mit Pollenmischungen vorzieht, von dieser behauptet, daß sie dem Kranken nur Enttäuschung bereite und die ganze Immunisierungsmethode diskreditiere. Auch für Utrecht und Holland kommen BENNJANNES, IDZERDA und NITTIEU¹ zu dem Ergebnis, daß in verschiedenen Gegenden eben verschieden zusammengesetzte Extrakte notwendig wären. Auch nach PINERS² ist genaue Kenntnis der Pflanzen des betreffenden Bezirks notwendige Voraussetzung.

Nach einer neueren Arbeit von KAHN³ nimmt der Grad der Pollenempfindlichkeit mit dem *Alter* zu. Wie die Natur der Allergene überhaupt, so ist auch die *Natur der wirksamen Pollensubstanz* noch umstritten. DUNBAR⁴: Proteine, CAULFIELD⁵: am meisten Protein, dann aber auch Glutenin und Alkoholextrakt. WALZER und GROVE⁶: kein Eiweiß, da trypsinresistent und dialysabel. Neuerdings nimmt MELLI⁷ gegenüber WALZER und GROVE doch wieder Eiweißnatur an. Dieses Eiweiß sei zwar trypsin-, aber nicht papainresistent und relativ einfacher Natur.

Aus den Darstellungen von BLACK⁸ ist bemerkenswert, daß nach den Forschungen amerikanische Autoren anscheinend für das *Pollenantigen* ein *Kohlehydratkomplex* eine Rolle spielt. Jedenfalls gab es solche starke Hautreaktionen. Die Schwierigkeit liegt in der Frage, ob sich die Proteine und Kohlehydrate des Pollenantigens so scharf trennen lassen. Bekanntlich wurden auch bei Tuberkelbacillen und Pneumokokken spezifisch reagierende Kohlehydrate gefunden. BENJAMINS⁹ wies im Roggenpollen eine sehr wirksame Substanz nach, die insbesondere auf alle Arten von glatter Muskulatur einwirkt und nahe Verwandtschaft zum *Histamin* zeigt. Aus Untersuchungen mittels der Ultrafiltration schließt BENJAMINS¹⁰, daß in den *Gramineenpollen* sowohl groß- wie kleinemolekulare Stoffe auf die *Heufieberkranken* einwirken. Die Artspezifität der Pollen bei der Hautreaktion und die allgemeine Überempfindlichkeit der Heufieberkranken gegen alle Gräser scheinen sich zu widersprechen. Es scheint neben den artspezifischen Stoffen noch ein gemeinsam wirksamer Stoff vorhanden zu sein. Man muß dabei jedenfalls die Pollen verschiedener Gramineen in den Extrakt verarbeiten, wobei die am meisten vorkommenden Gräserarten genügen.

Nach den Untersuchungen von WILMER und COBE¹¹ ergeben sich Verschiedenheiten der Behandlungserfolge auch aus der *jährlichen Verschiedenheit der wirksamen Substanzen* in den Pollen. So erwiesen sich auch Pollen, die aus *Gewächshäusern* stammten nicht gleich wirksam mit den Pollen aus der freien Natur.

STULL, COOKE und CHOBOT¹² stellten Untersuchungen über die Identität der allergenen Substanz in den Pollen von *Ambrosia trifida* und *Ambrosia artemisifolia* an, die in erster Linie in Amerika den Spätheuschnupfen veranlassen. Das aktive antigene Prinzip beider Arten, eine *wasserlösliche Albumineiweißfraktion*, erwies sich als identisch.

Nach GRIEBEL¹³ ist das *Heufieberallergen* in der *ganzen grünen Pflanze* verbreitet und in den Pollen nur besonders stark konzentriert.

Daß auch *Tiere* gegen Pollensubstanz überempfindlich gemacht werden können, wiesen mehrere Forscher, u. a. RAMSDELL¹⁴, mit verschiedenen Methoden,

¹ BENNJANNES, IDZERDA u. NITTIEU: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1923**, Nr 67; **1924**, Nr 68.

² PINERS: J. amer. med. Assoc. **84** (1925).

³ KAHN: J. Labor. a. clin. Med. **12**, 1197 (1927).

⁴ DUNBAR: Zur Ursache und spezifischen Behandlung des Heufiebers. München 1903.

⁵ CAULFIELD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23** (1925).

⁶ WALZER u. GROVE: J. of Immun. **10**, 483—554 (1925).

⁷ MELLI: Riforma med. **43**, 511 (1927).

⁸ BLACK: J. Allergy **3**, 1—6 (1931).

⁹ BENJAMINS: Acta oto-laryng. (Stockh.) **15**, H. 2—4.

¹⁰ BENJAMINS: Nederl. Mschr. Geneesk. **17**, 703—712 (1931).

¹¹ WILMER u. COBE: J. Allergy **3**, 442—448, 513—515 (1932).

¹² STULL, COOKE u. CHOBOT: J. Allergy **3**, 120—124 (1932).

¹³ GRIEBEL: Arch. Ohr- usw. Heilk. **129** (1931).

¹⁴ RAMSDELL: J. of Immun. **12**, 231 (1926).

wie Präcipitinreaktion, Komplementbindung, Hautreaktion, aktivem und passivem Anaphylaxieversuch nach. *Nur die Hautreaktionen* jedoch erwiesen sich als völlig *spezifisch*. SELLERS und ADAMSON¹ suchen in eingehenden Versuchen mit *Pollenarten* der Gattung *Chenopodium* die *nahe Verwandtschaft der einzelnen Arten* in „atopischer“ *Beziehung* zu beweisen. Auch die Versuche von FARMER-LOEB² sprechen für eine Verwandtschaft der *Pollenallergene* untereinander. Sensibilisierte Meerschweinchen reagieren häufig auch auf eine andere als die zur Sensibilisierung verwandte Pollenart. Neuere Untersuchungen von HAAG³ über die Sensibilisierbarkeit von Meerschweinchen mit Pollenextrakten ergaben, daß die Sensibilisierung um so eher gelingt, je mehr die Antigenmenge *in kleine Einzelquantitäten aufgeteilt* wird.

Es zeigte sich bei diesen Tieren, daß *Luftdruckanstieg* mit fast völliger Anfallshemmung, *Luftdrucksenkung* mit schweren Anfällen einherging. Gewichtszunahme verstärkte, Gewichtsabnahme hemmte die Anfälle.

BERGER und HANSEN⁴ konnten bezüglich der *Allergenspezifität der Pollen* verschiedener Pflanzensorten folgende Erfahrungen sammeln: 1. *strenge* Spezifität der verschiedenen *Pflanzenfamilien* gegeneinander, 2. innerhalb der gleichen Pflanzenfamilien besteht wahrscheinlich auch Spezifität verschiedener Pflanzengattungen, 3. innerhalb der gleichen Gattung zeigen jedoch die verschiedenen Arten nahe verwandtschaftliche Reaktionen.

Nach SCHEPPEGRELL⁵ wird die *Hautprobe* folgendermaßen ausgeführt: Anlegung einer Reihe oberflächlicher Hautschnitte. In diese bringt man eine kleine Menge der verschiedenen Pollen unter Hinzufügung von $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge. Die Reaktion wird nur als positiv bezeichnet bei einem Durchmesser der Schwellung und Rötung von mindestens 0,5 cm, etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Impfung, beginnend als weiße Erhebung oder Urticariaquaddel. Dann folgen Hautproben mit abgestuften Verdünnungen, um den Empfindlichkeitsgrad festzustellen. *Die Verdünnung, die eben keine positive Reaktion mehr gibt, wird als therapeutische Anfangsdosis genommen*. Andere Autoren, wie z. B. BLACK⁶ ziehen die *Intracutanmethode* als zuverlässiger vor, sie verursacht allerdings unter Umständen auch stärkere Allgemeinreaktionen. Nach den Erfahrungen von PINESS⁷ ergibt übrigens die *Scarifizierungsmethode* ebenso gute Resultate wie die Intracutanprobe. Die Pollen sollen nach BERNTON⁸ *völlig ausgereift* sein. BLACK⁹ gibt übrigens nicht viel auf cutane Reaktionen, für am zuverlässigsten hält er die Prüfung der *Nasenschleimhaut*. Demgegenüber erzielten PASTEUR VALLÉRY-RADOT und BLAMOUTIER¹⁰ mit der Cutanprobe gerade beim Heuschnupfen die besten Ergebnisse, von 26 Kranken reagierten 20 positiv, wenn auch die Hautprobe nicht streng spezifisch verlief. Es sei noch erwähnt, daß die WIDALSche *hämoklasische Krise* nach LERMOYEZ¹¹ auch beim Heuschnupfen sehr deutlich in Erscheinung tritt. Wegen des schnellen Verlaufs müssen nach Impfungen die Leukocyten allerdings alle 2—3 Minuten gezählt werden.

Wir führen die Hautproben mit Pollenextrakten wie überhaupt mit allen Allergenen *prinzipiell zuerst mit der cutanen Scarifikationsmethode* aus, und nur

¹ SELLERS u. ADAMSON: J. Allergy 3, 166, 171 (1932).

² FARMER-LOEB: Klin. Wschr. 1930 II, 1539—1540.

³ HAAG: Klin. Wschr. 1933 II, 1091.

⁴ BERGER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 458—469 (1931).

⁵ SCHEPPEGRELL: Med. Clin. N. Amer. 4 (1921).

⁶ BLACK: Siehe S. 237.

⁷ PINESS: Siehe S. 251.

⁸ BERNTON: Siehe S. 244.

⁹ BLACK: J. Labor. a. clin. Med. 10, Nr 5 (1925).

¹⁰ PASTEUR VALLÉRY-RADOT u. BLAMOUTIER: Presse méd. 1925, No 24, 385.

¹¹ LERMOYEZ: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1921, No 26.

im Falle ungenügender Ergebnisse mit der Intracutanmethode. Sofortige Anwendung der Intracutanmethode kann unter Umständen gefährlich sein.

PESHKIN¹ empfiehlt für die Fälle von *Pollenallergie*, bei denen die Hautreaktionen mit Pollenextrakten versagen, Einbringen von *trockenem Pollenpulver in den Bindehautsack*. Eintritt der Reaktion schon nach 5 Minuten, dann Instillation von Suprarenin 1 : 1000 1—2 Tropfen. Kontraindikation: Entzündungen der Augen. Der Wert der Reaktion wird auch von anderer Seite bestätigt.

Über die Pollenallergie der Haut bzw. die Beteiligung der einzelnen Gräser an den *Hautreaktionen* ist in den letzten Jahren viel geschrieben worden. Gegenüber der erwähnten meist so hochgradigen Empfindlichkeit ist es bemerkenswert, daß KERN² (Philadelphia) einwandfrei Heufieberfälle ohne jede Hautempfindlichkeit feststellte, die er aber trotzdem mit Pollenextrakten desensibilisieren und heilen konnte. BENJAMINS, IDZERDA und UITTEN³ untersuchten näher, ob die wirksamen Substanzen der einzelnen Pollenarten wirklich *qualitativ* oder nur *quantitativ* verschieden sind. Dazu benützten sie die PRAUSNITZ-KÜSTNERsche Methode. Sie stellten tatsächlich für eine Anzahl von Arten die gleichen, aber oft quantitativ verschieden stark vorhandenen Allergene fest, merkwürdigerweise ohne Beziehung zur systematischen Verwandtschaft der Gräserarten. Daraus leiten die Autoren die Möglichkeit einer *Vereinfachung polyvalenter Pollenextrakte* ab (vgl. S. 237).

Mit Beziehung auf die S. 235—237 gebrachten Tabellen wird es interessieren, welche Ergebnisse einige *neueren* Autoren mit der *Hautreaktion* bei Verwendung verschiedener Pollenarten erhielten: BAAGÖE⁴ stellte seine Untersuchungen in Dänemark an. 6 Grasarten wurden von ihm verwandt (*Avena elatior*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Lolium perenne*). Auf alle reagierten die Heufieberkranken stark positiv. Ferner reagierten *Roggenpollen* so stark wie die Graspollen, während die Pollen von *Gerste*, *Weizen* und *Hafer* an Bedeutung zurücktraten. Von 10 verschiedenen Blütenpflanzen gaben nur *Tausendschön* und *Ranunkel* häufig, wenn auch meist schwache Reaktionen. Andere Blumenpollen lieferten selten Reaktionen, ebenso wie die Pollen von 10 untersuchten Baumarten nur ausnahmsweise und stets schwach reagierten. BERGER⁵ (Innsbruck) verwendet zur cutanen (Scarifikations)- Reaktion *Pollenpulver* (in der Verdünnung 1:100 mit Talkum) und erhält bei Heufieberkranken sehr charakteristische Reaktionen mit Quaddelverbreiterung und Ausläufer- (Pseudopodien-) Bildung. Das Material stammt von HANSEN⁶ (Heidelberg), das dieser ebenfalls ausgedehnt verwendet. Auch wir verdanken ihm solches Material und hatten ebenfalls gute diagnostische Resultate. BERGER⁷ untersuchte 11 Grassorten an 9 Heuschnupfenkranken. *Anthoxanthum odoratum* war stets, *Phleum pratense* und *Alopecurus pratense* waren siebenmal positiv. *Testuca ovina*, *Dactylis glomerata* und *Holcus lanatus* waren häufiger, *Secale cereale*, *Lolium perenne* und *Plantago medicinalis* seltener positiv, *Typha latifolia* und *Bromus mollis* stets negativ. Bei unserem eigenen geringen Material sahen wir in der Regel positive Reaktionen mit *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Holcus lanatus*, *Secale cereale*, doch haben wir lange nicht alle Arten geprüft. Von Interesse erscheinen mir auch die Mitteilungen, die BROWN⁸ über das Heufieber im Distrikt Columbia U.S.A. gibt. Während er anfangs jeden Heufieberkranken mit einer großen Anzahl von Pollenextrakten prüfte, beschränkt er sich jetzt im wesentlichen auf 5 verschiedene Grasarten, die sich ihm bei den Hautproben als die wesentlichsten erwiesen: *Anthoxanthum odoratum*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba* oder *palustris*. BLACK und DURHAM⁹ machen darauf aufmerksam, daß nicht wenig Heufieberkranke auch gegen *Ulmepollen* empfindlich sind, was bei der Desensibilisierung zu berücksichtigen wäre.

¹ PESHKIN: J. Allergy 3, 20—29, 99—102 (1931).

² KERN: Ann. clin. Med. 5, 371 (1926).

³ BENJAMINS, IDZERDA u. UITTEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 70, 1. Hälfte, 935; 2. Hälfte, 18 (1926).

⁴ BAAGÖE: Acta med. scand. (Stockh.) 67, H. 4 (1927).

⁵ BERGER: Wissenschaftl. Ärzte-Ges. Innsbruck 1927.

⁶ HANSEN: Neue dtsch. Klin. 1, 2 (1928).

⁷ BERGER: Wissenschaftl. Ärzte-Ges. Innsbruck 1927.

⁸ BROWN: Ann. int. Med. 1, Nr 3 (1927).

⁹ BLACK u. DURHAM: J. Allergy 1, 501—505 (1930).

Wie soll man die *Extrakte herstellen*? Nach PINESS werden die gesiebten Pollen mit Äther behandelt, getrocknet und dann nochmals gesiebt. Das Extrakt wird nach den Erfahrungen dieses Autors am besten mit der Glycerin-Salzmethode von CLOCK hergestellt, und zwar in einer Konzentration, daß 1 ccm 1 mg Stickstoff enthält. Die bekannten Pollenextrakte der Firma *Lederle, New York*, werden ebenfalls nach der Glycerin-Salzmethode von CLOCK hergestellt. Die reifen Pollenkörner werden mit Glycerin und *gesättigter Kochsalzlösung* extrahiert. Die Extrakte dann mit Hilfe der Komplementbindungsmethode gegen Antipollenserum standardisiert.

Es seien hier noch einige Angaben ROTHENHEIMS¹ über Extraktbereitung angeführt:

Jede Pflanzensorte wird kurz vor dem Ausreifen der Blüten gepflückt, auf Gläser aufgesteckt oder in flache Schalen gelegt. Nach kurzer Zeit können dann die Pollen auf Glanzpapier ausgeklopft werden. Mikroskopische Durchmusterung auf Reinheit. Nach KAMMANN werden die trockenen Pollen in der Porzellankugelmühle gemahlen, mit destilliertem Wasser angerieben, die Stärke entfernt, extrahiert und zentrifugiert. Dann Fällungen der wirksamen Substanz mit Alkohol, Selbstverdauung durch die beigemengten Fermente. Dadurch soll es zu Endprodukten kommen, die hundertmal wirksamer sind als das Ausgangsmaterial. Amerikanische Autoren entfetten die Pollenkörner mit Äther, trocknen, sieben und stellen dann mit Glycerin und Kochsalzlösung die Extrakte her. Am einfachsten ist die Methode STORM VAN LEEUWENS, der ohne jegliche Vorbehandlung das Ausgangsmaterial mit physiologischer Kochsalzlösung bei Körpertemperatur extrahiert, filtriert, das Extrakt durch ein BERKEFELD-Filter schiebt und ein Konservierungsmittel zusetzt. — ROTHENHEIM verwendet für je 100 g Flüssigkeit 1 g Ausgangsmaterial. Von der genannten Stammlösung enthält also 1 g = 10000 Polleneinheiten nach NOON (s. u.).

JOLTRAIN und DIARD² betonen, daß wäßrige Extrakte den alkoholischen und ätherischen vorzuziehen sind und daß man wäßrige Extrakte ruhig auf 120° im Autoklaven erhitzen kann, ohne sie in ihrer Wirkung abzuschwächen.

Als *Standardpolleneinheit* gilt in Amerika teils 0,001 mg Proteinstickstoff, teils auch die Pollengrammeinheit, d. h. die Menge, die aus 1 g Pollen extrahiert wurde. In England ist nach NOON³ 1 Einheit gleich derjenigen Menge Pollen-toxin, die aus einem millionstel Gramm Pollen extrahierbar ist. Es scheint, daß die *Noonsche Einheit* am meisten verwandt wird. Schließlich noch eine kurze Übersicht über die von COOKE und STULL⁴ ausgearbeitete Extraktbereitung:

1. Die Pollen werden mit wasserfreiem Petroläther im SOXHLET-Apparat entfettet.
2. Die entfetteten Pollen werden dann etwa 1 Tag in Salzwasser (0,5% NaCl, 0,27% NaHCO₃, 0,4% Phenol) extrahiert, etwa 10 g Pollen auf 100 ccm Flüssigkeit.
3. BERKEFELD-Filtrierung, Sterilitätsprüfung. Zur Standardisierung bestimmt man den Totalstickstoff und den Reststickstoff, die Differenz ist der Proteinstickstoff. 1 Einheit = 0,00001 mg Proteinstickstoff, d. h. die kleinste für besonders empfindliche Patienten noch erforderliche Dosis.

Atypische Verlaufsarten der Pollenallergie.

ADELSBERGER und MUNTER⁵ weisen darauf hin, daß Pollenallergie in der Heufieberzeit auch in Form von *Darmstörungen, Bauchkoliken* u. dgl. in Erscheinung treten könne. Sie sprechen von *Äquivalenten des Heufiebers*.

¹ ROTHENHEIM: AUS M. J. GUTMANN, Die Pollenallergie. München: Otto Gmelin.

² JOLTRAIN u. DIARD: Presse méd. 1930 I, 793—797.

³ NOON: Lancet 1, 1572 (1911).

⁴ COOKE u. STULL: J. Allergy 4, 87 (1933).

⁵ ADELSBERGER u. MUNTER: Med. Klin. 1932.

Zur Erkennung solcher Zustände weist KENNEDY¹ auf die Wirksamkeit von *Suprarenin* ($\frac{1}{10}$ ccm der Lösung 1 : 1000) hin. ADELSBERGER und MUNTER erwähnen auch die starke Empfindlichkeit mancher Pollenallergischen gegen Alkohol während der Heufieberperiode (vgl. auch M. J. GUTMANN²).

An *atypischen* Verlaufsarten der Pollenallergie kommt nach WILMER³ vor: Saisonasthma ohne Heuschnupfen, Ausbleiben von Haut- und Bindehautreaktionen, an Stelle von Heuschnupfen generalisiertes Ekzem mit positiver Pollenhautreaktion, in der Heufieberzeit Blasenentzündung und Harndrang, Heuschnupfen, der nur gegen sehr seltene Pollen positive Hautreaktionen zeigt usw.

BROWN, MILFORD und COCA⁴ gehen der Frage nach, wodurch die manchmal an Stelle oder mit dem Heuschnupfen auftretenden *Ekzeme* zustande kommen und glauben den schuldigen Faktor in den *öligen Bestandteilen* der Pollen erkennen zu müssen.

WOLFF-EISNER⁵ macht wohl zuerst auf die „*Heufieberneuritis*“ aufmerksam, die GANDLITZ⁶ als Kontraindikation gegen eine desensibilisierende Pollenextraktbehandlung erwähnt (ebenso OTTO).

Diagnostische Prüfung der Pollenallergie (New Yorker Vorschrift, Clock).

Da so sehr viel verschiedene Pollen in Betracht kommen können, muß jeder Prüfung eine *genaue Anamnese* vorausgehen, die insbesondere nach den Monaten der Anfälle, der Gegend und besonderen örtlichen Verhältnissen (z. B. besonderen Anpflanzungen) zu fragen hat. Es muß herausgebracht werden, welche der bekannten Heufieberpflanzen an dem Aufenthaltsort des Patienten die häufigsten sind. In Amerika werden hierzu die erwähnten *Pflanzentabellen* verwendet, auf die wir in Deutschland vorläufig noch verzichten müssen. *Hautprobe*: Cutan oder intracutan. Man desinfiziert die Beugeseite des Vorderarms mit Alkohol und Äther und bringt einen Tropfen des Pollenextrakts auf die gereinigte Haut. Man hält dann eine Nadel annähernd parallel der Haut und setzt einige oberflächliche Stiche im Bereich des Tropfens durch die Epidermis. Auch ein oberflächlich scarifizierendes Impfschnittchen in den Tropfen hinein ist zweckmäßig. Bei positiver Reaktion entsteht in 15—30 Minuten eine *Urticariaquaddel*, um die sich meist ein mehr oder weniger ausgedehnter roter Hof bildet. Je größer die Unregelmäßigkeit in der Begrenzungslinie der Quaddel ist — es kommt oft zu sogenannter Pseudopodienbildung —, desto größer ist die Pollenempfindlichkeit des Patienten. Da man bei Verwendung von Einzelpollenextrakten mehrere Extrakte der anamnestisch verdächtigsten Pflanzen injizieren muß, ist schließlich für die therapeutische Verwendung auch die Reaktionsstärke der im einzelnen verwandten Pollenantigene von Bedeutung.

Therapie.

Aus der vorhergehenden Darstellung der Diagnose ergibt sich schon, daß *eigentlich eine wirklich wirksame Therapie nicht mit einem willkürlich zusammengesetzten Pollenextraktgemisch, sondern nur mit den für jede Gegend wechselnden, auf den jeweiligen Kranken allergisch wirkenden Pollenextrakten erreicht werden kann*. Die Extrakte sind die gleichen wie für die diagnostische Hautprobe, die Verdünnung richtet sich nach dem Grade der Empfindlichkeit. Wurde mit quantitativen Abstufungen geprüft, so beginnt man mit der Verdünnung, die

¹ KENNEDY: Brit. med. J. **25** (1932).

² GUTMANN, M. J.: Fortschr. Ther. **1931**; Münch. med. Wschr. **1932**, 149.

³ WILMER: Med. Clin. N. Amer. **13**, 1047 (1930).

⁴ BROWN, MILFORD u. COCA: J. Allergy **2**, 301 (1931).

⁵ WOLFF-EISNER: Siehe S. 232.

⁶ GANDLITZ: Zbl. Landärzte **12** (1933).

eben keine Reaktion mehr ergab. PINESS¹ gibt als Anfangsdosis 0,1 ccm dieser Verdünnung. Bei Verzicht auf eine quantitative Prüfung fängt man mit hoher Verdünnung an, z. B. nach dem Schema von J. CH. WALKER mit 0,15 ccm einer Verdünnung von 1 : 10000. Aber die Methoden der einzelnen Autoren sind entsprechend ihren verschiedenen praktischen Erfahrungen sehr verschieden. Zunächst stehen sich als Extreme gegenüber: Injektionen mit nur einer oder zwei Pollenarten und Injektionen mit allen Pollenarten, gegen die sich der Kranke in ausgedehnten Hautprobenreihen als allergisch erwies. In der letzten Zeit geht das Bestreben der Forscher jedenfalls dahin, die Injektionen möglichst auf *jene Arten zu beschränken*, die weitaus in der *Mehrzahl der Kranken* und fast ausschließlich in Betracht kommen, ferner *Mischextrakte* anzuwenden. Nach BERTON² ist es *nicht notwendig gegen sämtliche Pollenextrakte* zu desensibilisieren, mit denen eine positive Hautreaktion erzielt wurde. RACKEMANN³ betont als wesentlich für den Erfolg: Ein *Optimum* der Dosierung, der Extraktstärke, der Injektionszahl, Überdosierung könne schlechte Ergebnisse zeitigen. Auch DETWEILER und HURST⁴ sind bestrebt, die Heufieberdesensibilisierung zu vereinfachen.

Fabrikmäßig hergestellte *Extrakte* sind zu beziehen in Deutschland von den Sächsischen Serumwerken in Dresden, von der Germaniaapotheke in Leverkusen (I.G.-Farbenindustrie), von Dr. Ch. Brunnengräber in Rostock, Natterer in München, Dr. Richard Weiß, Berlin (vgl. S. 131). Von ausländischen Firmen, die über zahlreiche Präparate von Einzelpollen verfügen, sind mir folgende bekanntgeworden: Parke Davis und Cie., London; Arlington Chemical Company in Jonkers U.S.A.; Lederle, New York; E. R. Squibb and sons, New York.

SCHEPPEGRELL⁵, COCA, ESKUCHEN⁶ u. a. sind der Ansicht, daß prophylaktische Behandlung *allein mit Extrakt von Phleum pratense* für alle Formen der Pollenidiosynkrasie genüge. BROWN⁷ ist anderer Meinung, da die einzelnen Gräser zu *verschiedenen Zeiten blühen*, Phleum pratense z. B. in Columbia erst in der zweiten Juniwoche. So nimmt BROWN in der Regel eine *Mischung der 5 vorn genannten* (S. 241) *Grasarten* zu gleichen Teilen vor und verwendet Glycerinextrakte (67% Glycerin und 33% gepufferte Salzlösung nach COCA, vgl. S. 133). Er unterscheidet die prophylaktische von der erst während der Blütezeit auszuführenden Desensibilisierung. Die Behandlung besteht in allmählich ansteigenden subcutanen Injektionen. Die Intervalle ergeben sich aus der Dauer der lokalen Reaktion, von 1 Tage bis zu 1 Woche. Die Einzeldosen hängen natürlich von der Pollenextraktverdünnung und von den Ergebnissen der Reaktionsprüfung ab, über diese Einzelheiten muß auf das Original verwiesen werden.

Es erscheint mir jedoch zweckmäßig, kurz die *Methode von COCA* anzuführen, die nur mit einem *einzigsten Extrakt von Phleum pratense* ausgeführt und die zur Zeit im ROBERT KOCH-

¹ PINESS: Siehe S. 251.

² BERTON: Ann. clin. Med. 4, 231 (1925); J. amer. med. Assoc. 84, Nr 13 (1925).

³ RACKEMANN: J. of Immun. 11 (1926).

⁴ DETWEILER u. HURST: J. Allergy 1, 334—345 (1930).

⁵ SCHEPPEGRELL: Publ. Health Rep. 1926. — Hayfever and asthma. Lea u. Febiger 1922.

⁶ ESKUCHEN: Klin. Wschr. 5, Nr 16, 686 (1926).

⁷ BROWN: Ann. clin. Med. 3, 494 (1925).

Institut in Berlin unter Leitung von Geheimrat OTTO¹ erprobt wird, nachdem COCA selbst eigens zur Übermittlung seiner Methoden längere Zeit in diesem Institut tätig gewesen war: In dem stark wirkenden Extrakt von Phleum pratense- (Timothee-) Pollen (Toluolzusatz) wird der *Stickstoffgehalt* bestimmt. Dieser ist für alle vorzunehmenden Verdünnungen maßgebend. Enthält das Originalextrakt also z. B. 0,23 mg N in 1 ccm, so bedeutet im folgenden 0,01 nichts anderes als 0,01 mg N in 1 ccm. Die Verdünnung der Originallösung ist also dementsprechend vorzunehmen. Zur Feststellung der Empfindlichkeit injiziert man zuerst dem Patienten intracutan $\frac{1}{50}$ ccm (also eine sehr kleine Quaddel) einer Verdünnung von 0,001 mg N, Kontrolle der Reaktion nach 10 Minuten. Ist sie positiv, dann $\frac{1}{50}$ von 0,0001. Nach 10 Minuten Reaktionskontrolle; ist 0,0001 negativ, dann Injektion mit $\frac{1}{50}$ von 0,01, nach 10 Minuten Kontrolle. So erhält man drei Klassen der Reaktionsstärke: A = 0,0001, B = 0,001, C = 0,01.

Behandlungsschema
(das ursprüngliche Cocasche etwas abgemildert nach OTTO).

Klasse des Kranken	A	B	C	Klasse des Kranken	A	B	C
Woche 1	0,00005	0,0001	0,0001	Woche 8	0,001	0,0025	0,007
„ 2	0,0001	0,0002	0,0002	„ 9	0,001	0,0035	0,01
„ 3	0,0002	0,0003	0,0004	„ 10	0,001	0,005	0,0125
„ 4	0,0003	0,0005	0,0007	„ 11	0,001	0,007	0,015
„ 5	0,0005	0,0007	0,001	„ 12	0,001	0,01	0,02
„ 6	0,0007	0,001	0,002	„ 13	0,001	0,01	0,025
„ 7	0,001	0,0015	0,004	„ 14	0,001	0,01	0,025

Also, wie leicht ersichtlich, in jeder Woche eine Spritze der angegebenen Verdünnung. Wegen der oft sehr starken Reaktivität wird für die Dosen der Klasse C zur Vorsicht gemahnt! An der Berliner I. medizinischen Klinik nahmen FARMER-LOEB und PETOW² Desensibilisierungsversuche mit *Mischpollenextrakten* der Firma Arlington vor, die *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, *Anthoxanthum odoratum* enthalten. Desensibilisierung mit nur einem Gras erwies sich nicht als ausreichend. Mit diesem Mischpollenextrakt (12—15 prophylaktische subcutane Injektionen) waren die therapeutischen Erfolge jedoch sehr gut. BENJAMINS, JDZERDA und UTTIEN³ sind allmählich von einem Mischpollenextrakt, der 40 verschiedene Arten enthielt, zu einem Mischextrakt gekommen, der sich aus zwei Teilen *Festuca rubra*, einem Teil *Arrhenatherum elatius*, *Holcus lanatus*, *Secale cereale*, *Alopecurus*, *Cynosurus* und *Lolium perenne* zusammensetzt. Zur Einschränkung der Artenzahl kamen sie unter anderem auf Grund ihrer S. 239 erwähnten Untersuchungen. Der Erfolg sei durchaus günstig. SCHEPPREGRELL hat einen in Amerika anscheinend sehr wirksamen *monovalenten* Glycerinpollenextrakt beschrieben, der nur *Ambrosia artemisiifolia* enthält. Das Extrakt wird vom Hygienic laboratory of the United States, Public Health Service in Washington ausgegeben und wurde in 536 Fällen mit Erfolg angewandt: 72% geheilt, 23% wesentlich gebessert. Die Injektionen werden schnell ansteigend in kurzen Zwischenräumen appliziert. Die Ambrosiaarten spielen in Deutschland keine besondere Rolle. Aber vielleicht wäre die SCHEPPREGRELLsche Methode, auf die wichtigsten deutschen Pflanzen angewandt, ähnlich erfolgreich?

Die *Desensibilisierungsmethoden* von CLOCK, der die Pollenantigenbereitung der New Yorker Fabrik Lederle überwacht, erfreuen sich in Amerika, wie es scheint, verbreiteter Anwendung, weshalb ich kurz einiges über sie berichten möchte. Die *prophylaktische* Desensibilisierung muß 6—8 Wochen vor Beginn der Heufieberzeit angefangen werden, nachdem zuerst diagnostische Hautproben (vgl. S. 243) über die Art der Empfindlichkeit Aufschluß gaben. Nach Maßgabe dieser Ergebnisse erfolgt die Behandlung mit den Antigenen, gegen die der Heufieberkranke allergisch ist, besonders gegen die, gegen welche er die stärkste Reaktion gab.

¹ OTTO: Z. Hyg. 95 (1922).

² FARMER-LOEB u. PETOW: Klin. Wschr. 1927, 57.

³ BENJAMINS, JDZERDA u. UTTIEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 70, 1. Hälfte, 935; 2. Hälfte, 18 (1926).

Im allgemeinen soll die Kur 1 Woche vor Beginn der Heufieberzeit beendet sein. Es wird durchschnittlich eine *Serie von 15 Dosen* subcutan injiziert. Die Dosierung der fertigen *Lederleschen* Präparate erfolgt nach *Polleneinheiten*. Die Polleneinheit wurde von NOON festgesetzt, der sie bekanntlich als das Äquivalent von ein millionstel Gramm Pollen definierte (vgl. S. 242). Das Pollenantigen für die Therapie wird von der Fabrik *ungelöst* geliefert. Jedes Gläschen enthält eine genau abgewogene Menge des Glycerin-Salzzantigens, zu jedem gehört ein Gläschen mit Lösungsmittel. Dieses wird mit einer sterilen Spritze kurz vor der Injektion in das Antigengläschen gebracht.

Die Dosierungen sind folgende:

Dosis	I	enthält	2 $\frac{1}{2}$	Polleneinheiten	Dosis	IX	enthält	100	Polleneinheiten
„	II	„	5	„	„	X	„	150	„
„	III	„	10	„	„	XI	„	250	„
„	IV	„	20	„	„	XII	„	375	„
„	V	„	25	„	„	XIII	„	500	„
„	VI	„	30	„	„	XIV	„	750	„
„	VII	„	50	„	„	XV	„	100	„
„	VIII	„	75	„	„	XVI	„	1500	„

Das Intervall zwischen den Injektionen beträgt durchschnittlich 48 Stunden, oder man injiziert dreimal wöchentlich. Maßgebend für das Intervall ist natürlich die Stärke der Reaktion nach der letzten Einspritzung.

Ebenfalls in Amerika geben neuerdings COOKE, VAN DER VEER und BARNARD¹ eine therapeutische Dosierungsvorschrift an. Bekanntlich ist nach COOKE (vgl. S. 242) 1 Polleneinheit = 0,00001 mg Eiweißstickstoff. Zur Behandlung werden Extrakte mit 10, 100 und 1000 Einheiten in 1 ccm benutzt. Die Kranken werden in 3 Empfindlichkeitsgrade eingeteilt:

1. Positive Hautreaktion mit Extrakt von 10 Polleneinheiten in 1 ccm.
2. Positive Hautreaktion mit Extrakt von 100 Polleneinheiten.
3. Positive Hautreaktion mit Extrakt von 1000 Polleneinheiten.

Die Anfangsdosen der Behandlung betragen dementsprechend 50 und 10 und 5 Polleneinheiten. Erstdosis zwischen 1000 und 20000 Einheiten.

Auch STERLING² gibt neuerdings eine genaue Anleitung über die quantitativen Verhältnisse seiner desensibilisierenden Heufiebertherapie.

Den vielfachen Mangel an Erfolg der Behandlung führt STERLING auf das Fehlen *standardisierter Präparate* zurück, auch sei die Höchstdosis der Handelspräparate ungenügend. Der Autor beginnt die Behandlung mit weniger als 14 Polleneinheiten und strebt eine Höchstdosis bei zu 15000 Einheiten an. Dazu seien etwa 35—40 Einspritzungen nötig, wobei anfangs täglich oder jeden 2. Tag injiziert wird, möglichst intracutan. Je höher die Dosis, desto größer die Abstände. Bei der sich über das ganze Jahr erstreckenden *Dauerbehandlung* (vgl. S. 247) wird die Höchstdosis alle 3—5 Wochen wiederholt.

BROWN³ beschäftigt sich mit den für die Heufieberdesensibilisierung geeigneten *Maximaldosen der Pollenextrakte*. Er bedient sich neuerdings der *Glycerinpollenextrakte*, die sich stabiler als alkoholisch-salzig Extrakte erwiesen. Nach seiner Ansicht liegt der Hauptfehler der Behandlung darin, daß noch während der Heufieberperiode große Extraktmengen injiziert werden, wodurch eine Summation mit den inhalierten Allergenen und dadurch Überdosierung eintritt. Er hält die Ergebnisse der Heufieberbehandlung für direkt proportional der größten Extraktosis, die vor der Heufieberzeit injiziert wurde. Diese Dosen sollen bis zu 60000—100000 Einheiten betragen.

STREBEL⁴ verwendet zur Heufieberbehandlung ein *Dialysat zahlreicher Gramineenarten*, und zwar *der Gesamtgräser* — Pollysat — genannt. Teils per os,

¹ COOKE, VAN DER VEER u. BARNARD: J. Allergy 4, 163—168 (1933).

² STERLING: Ann. int. Med. 6, 400—405 (1932).

³ BROWN: J. Allergy 3, 180—191 (1932).

⁴ STREBEL: Klin. Mbl. Augenheilk. 89, 65—84 (1932). — Stuttgart: Ferdinand Enke 1933, S. 29.

teils subcutan. Er berichtet von sehr guten Erfolgen. STREBEL weist mit Entschiedenheit darauf hin, daß die *Pollenextrakte der engeren Heimat* gewählt werden müßten, da offenbar *lokale Verschiedenheiten* bestehen. STREBEL konnte sich bei seinen Patienten von der Unwirksamkeit der Extrakte aus anderen Gegenden überzeugen.

Ein Nachteil der Desensibilisierungsmethode ist die *kurze Dauer des Heil-effektes*. Nach KAHN¹ beginnt die Unempfindlichkeit gegen Pollen schon nach 5—6 Tagen abzuklingen und ist in einigen Wochen verschwunden. Wird jedoch die einmal erzielte höchste Injektionsdosis jeden 6. bis 7. Tag *wieder eingespritzt*, so kann der Heilungszustand *beliebig lang* erhalten werden.

UNGER² empfiehlt sehr die *ganzjährige Behandlung* des Heufiebers, bei der man bessere Ergebnisse und geringere Allgemeinreaktionen sehe. Die Abstände zwischen zwei Injektionen sollten aber nicht mehr als 14 Tage betragen. Die desensibilisierende *Behandlung durch das ganze Jahr* hindurch wird in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren, besonders von BROWN³ sehr gerühmt. Mit diesem „*perennial treatment*“ sollen die besten statistischen Ergebnisse erreicht werden. Die Behandlung kann vor der Heuschnupfenzeit, wie gewöhnlich, aber auch während dieser Zeit beginnen. Nach der Heufieberzeit werden die Einspritzungen fortgesetzt, und zwar alle 4 Wochen eine Injektion. Die Erfolge sollen meist 90—100% ig sein.

Nach VAUGHAN⁴ ergebe die Behandlung während der Heufieberzeit die schlechtesten, die ganzjährige Desensibilisierung die besten Ergebnisse.

Erfolgstabelle nach VAUGHAN.

Behandlungsart	Besserung				
	hervorragende	gute	genügende	schwache	sehr schwache
Vor der Blüte . .	38,1%	33,3%	71,4%	14,3%	14,3%
Während der Blüte	40,0%	20,0%	60,0%	26,7%	13,3%
Das ganze Jahr . .	95,2%	4,8%	100 %	0 %	0 %

Von manchen Autoren wird darauf hingewiesen, daß besonders nach mehrmaliger desensibilisierender Heuschnupfenbehandlung auch *Dauerheilungen* vorkommen können. Die Akten sind darüber noch nicht geschlossen, sicher ist jedenfalls, daß auch *Spontanheilungen* und Besserungen der Pollenallergie ohne jede Behandlung beobachtet werden.

FIGLEY⁵ befürwortet ebenfalls eine *Dauerbehandlung* des Heufiebers. Sein Vorgehen ist im wesentlichen folgendermaßen: Beginn mit Injektionen von Pollenextrakt in der gewöhnlichen Weise, bis die zum Schutz notwendige Dosis erreicht ist. Dann erhält der Kranke monatlich eine Injektion mit verminderter Dosis. Einige Wochen vor der Heufiebersaison wird wieder bis zur Schutzdosis angestiegen. Die Resultate sollen viel besser, ja völlige Heilung möglich sein.

FREEMAN⁶ verwendet neuerdings zur Desensibilisierung eine *beschleunigte Impfmethode*, wobei der Kranke 14 Stunden lang alle 1½—2 Stunden eine

¹ KAHN: J. Labor. a. clin. Med. **13**, 77 (1927).

² UNGER: J. Allergy **3**, 548—551, 606—609 (1932).

³ BROWN: J. of Immun. **13**, 273 (1927).

⁴ VAUGHAN: J. amer. med. Assoc. **97**, 90 (1931).

⁵ FIGLEY: J. Allergy **2**, 39—42 (1930).

⁶ FREEMAN: Lancet **1930 I**, 744—747.

Injektion erhält und die Desensibilisierung schon nach 4—8 Tagen vollendet ist. Die Ergebnisse sollen sehr befriedigend sein.

Auch in *Deutschland* hat die Behandlung mit Pollenvaccine in den letzten Jahren Fortschritte gemacht.

In München ließ ESKUCHEN eine Pollenmischvaccine¹ herstellen, die allerdings nur aus zwei Arten, *Phleum pratense* und Roggenpollen, besteht. Daß sie infolgedessen für sehr viele Fälle nicht ausreichen wird, liegt auf der Hand, auch fragt es sich, ob sich die Lösungen in den Ampullen wirklich halten. Auch hier wird mit Polleneinheiten gearbeitet, 1 Million Einheiten = 1 Extrakt mit 1 g Pollensubstanz. Jede Ampulle enthält 1 ccm. Man beginnt durchschnittlich mit 10 Einheiten und endigt nach etwa 10 Injektionen mit 5000 Einheiten. Ich selbst habe in allerdings nur wenigen Fällen nicht sehr Befriedigendes von dieser Vaccine gesehen. Der Prospekt der Firma spricht aber von 60% vollständigem Erfolg, weshalb sich weitere Versuche doch wohl empfehlen dürften. Von den beiden in der ESKUCHEN-NATTERERSchen Vaccine verwendeten Arten ist, nach den vorn dargestellten amerikanischen Erfahrungen, Roggenpollen als Allergen nicht einmal sehr wesentlich. Man wird daher schon bei der diagnostischen Probe viel negative Reaktionen erwarten dürfen.

HANSEN² empfiehlt für die *Heufieberbehandlung* neuerdings ein Mischextrakt (*Helisen*), das aus Pollen von 14 Gräserarten hergestellt wurde. Individuell spezifische Behandlung sei meist nicht nötig, in der Regel nur bei Pollinose gegen Nichtgräser. Auch er empfiehlt für resistente Fälle die BROWNSche *Dauerbehandlung*.

Die Ergebnisse, die HANSEN bei 645 Kranken im Jahre 1933 mit dem Helisen hatte, sind folgende:

völlig symptomfrei	19%
wesentlich gebessert	57,7%
mäßig gebessert	15%
nicht gebessert	8,5%.

Die Technik der Desensibilisierung mit Helisen ist die folgende:

Prinzip der Behandlung. Durch *subcutane* Injektion steigender Mengen des Helisen-Pollenmischextraktes wird eine Unempfindlichkeit des Patienten gegen die heufieberauslösenden Pollen hervorgerufen.

Anwendung und Dosierung. Die Dosierung hat sich nach der Reaktionsfähigkeit des einzelnen Patienten zu richten. Dies gilt in besonderem Maße für die Einleitung der Behandlung. Einen Anhaltspunkt für die anfangs zu wählende Konzentration gewinnt man aus der Stärke der diagnostischen Cutanreaktion.

Man wird also mit der *subcutanen* Injektion von 0,05—0,1 ccm derjenigen Extraktverdünnung beginnen, bei der der Patient bei *intracutaner* Injektion eben noch positiv reagiert hat.

Zuweilen tritt am Ort der Injektion oder in den Augen und der Nase eine leichte Lokalreaktion auf (Rötung, Schwellung, Juckreiz), die manchmal erst 12—24 Stunden nach der Injektion einsetzt. Fällt diese besonders stark aus, so steigert man bei der nächsten Injektion nicht, sondern bleibt bei derselben Injektionsdosis.

Häufig führt auch schon eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung zum Ziel. Es hat sich verschiedentlich gezeigt, daß Anzeichen einer Unverträglichkeit nur dann eintreten, wenn den Patienten zu konzentrierte Extrakte injiziert werden, und daß die gleichen Extraktmengen bei entsprechender Verdünnung ohne weiteres vertragen werden.

¹ ESKUCHEN: Chemisch-pharmazeutische Fabrik *Wilhelm Natterer*, G. m. b. H., München 19.

² HANSEN: Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 2131—2133.

Andernfalls dürfen als nächste Dosis 0,2 ccm der gleichen Verdünnungen injiziert werden. Die Dosen werden dann weiter um jeweils 0,1 ccm bzw. bei guter Verträglichkeit um 0,2 ccm der gleichen Konzentration gesteigert bis zur Erreichung von 0,9 ccm, worauf man mit 0,1 ccm der nächst stärkeren Konzentration fortfährt. Auch hier wird dann von Dosis zu Dosis um 0,1 ccm bzw. 0,2 ccm gesteigert und in analoger Weise auf die stärkeren Konzentrationen übergegangen.

Die Behandlung ist so durchzuführen, daß möglichst Anfang April die Verdünnung 1:10 und Anfang Mai die Verdünnung 1:2 angewandt werden kann.

Kommt der Patient also frühzeitig genug zur Behandlung, so wird man *mit zwei Injektionen pro Woche auskommen.*

Erscheint der Patient jedoch erst kurz vor Beginn seiner Heufieberperiode, so kann man auch täglich injizieren (bei bereits ausgebrochener Krankheit sogar mehrmals täglich, doch ist hierbei Vorsicht am Platze).

Es ist bemerkenswert, daß die Patienten in der Regel bei ausgebrochener Krankheit höhere Extrakt Dosen vertragen als vorher.

Die beste Wirkung der Helisenbehandlung ist dann zu erwarten, wenn dem Patienten möglichst große Extraktmengen verabfolgt werden konnten. Abgesehen von denjenigen Patienten, die erst mit Heufiebersymptomen zur Behandlung erscheinen, empfiehlt es sich, auch allen anderen Patienten noch während der Heufieberzeit Helisen zu injizieren. Es genügt in diesem Falle wöchentlich eine Injektion.

Die *Sächsischen Serumwerke* in Dresden stellen unter der bisherigen Leitung von STORM VAN LEEUWEN ebenfalls Pollenextrakte her, und zwar in 3 Packungen: F, G, H (Therapeutische Pollenallergene).

Nach Ermittlung der Allergie gegen Pollenallergene durch die cutane Probe mit Packung A beginnt die spezifische Therapie mit den therapeutischen Extrakten aus gemischten Pollen.

Die therapeutischen Injektionen werden alle subcutan (cave intravenös) ausgeführt. Im allgemeinen kann man den ganzen Ampulleninhalt (0,5 ccm = Ampulle braun) injizieren. Bei besonders empfindlichen Personen empfiehlt es sich, die Menge entsprechend zu verringern.

Man beginnt mit der schwächsten Injektion (Injektion 1, Packung F) und läßt die höherkonzentrierten aus Packung F, G und H folgen bei zunächst dreimaliger Injektion wöchentlich. Auf diese Weise tastet man sich möglichst schnell und vorsichtig bis zu einer Dosierung empor, die leichte allergische Erscheinungen hervorruft. (Rötung an der Injektionsstelle, Nasenkitzeln, Augentropfen.) Dabei ist es im Interesse des Zeitgewinnes statthaft, einzelne Injektionsnummern zu überspringen. Ein Schema läßt sich nicht aufstellen. Hat man diese eben erwähnte Reizdosis erreicht, dann geht man auf eine etwas niedrigere zurück und bleibt bei dieser, d. h. der Dosis tolerata, zunächst stehen und setzt die Therapie über Monate, in besonderen Fällen Jahre sowohl außerhalb als auch während der Heufiebersaison fort, und zwar wie folgt:

Die Injektionen werden zunächst jede Woche, später in Abständen von 14 Tagen, später nur noch monatlich verabfolgt. Dabei ist es zweckmäßig, gelegentlich zu versuchen, ob man zu höheren Konzentrationen übergehen kann. — Es ist im Auge zu behalten, daß eine ausreichend wirksame Therapie erst mit der Verwendung der Dosis tolerata einsetzt und erst bei hinreichend langer Applikation derselben einen genügenden Erfolg verspricht. Die vorhergehenden Injektionen sind als unterschwellig nur in geringem Maße therapeutisch in Anschlag zu bringen.

Sollten im Anschluß an eine Impfung zu starke allergische Symptome auftreten, so ist sofort einzuschreiten, das heißt Abbinden des Armes proximal von der Injektionsstelle, Injektionen von 0,5—1 ccm Adrenalin 1:1000 in die Gegend der Allergeninjektion, Injektion von 0,5—1 ccm Adrenalin 1:1000 subcutan oder im Notfalle intravenös in den anderen Arm vornehmen.

Während der Therapie soll es der Patient vermeiden, durch Einatmen von Pollen Krankheitssymptome auszulösen.

Jede gewünschte Konzentration ist zu wenigstens 3 Ampullen beim Sächsischen Serumwerk Aktiengesellschaft erhältlich. (Angabe des gewünschten Inhalts, Serie und Injektionsfolge und Stückzahl.)

Cutanmethode nach PASTEUR VALLERY-RADOT und HAGUENEAU¹:

Zunächst werden 15 therapeutische Cutireaktionen durchgeführt, dann versuchsweise Installationen verdünnten Extraktes in die Nase, bzw. Einschnupfen von pulverförmigen *Pollenextraktgemischen* oder Pollenextraktinhalationen. Kombination von Cutireaktionen und Pollenextraktinhalationen habe sich gut bewährt.

URBACH² hat seine an anderer Stelle (s. S. 159) angeführte *Propeptantherapie* auch auf Heufieberkranke ausgedehnt. Er läßt artspezifische Pollenpropeptane herstellen und behandelt damit Pollenranke peroral. Wenn hierdurch wirklich eine Desensibilisierung möglich ist, worüber bis jetzt Nachuntersuchungen nicht vorliegen, so könnte die Behandlung auch während der Anfallsperiode durchgeführt werden.

Interessieren mag, was VOSS-Frankfurt über die Erfahrungen seiner Klinik mit der spezifischen Heufieberdesensibilisierung in einem Vortrag erwähnte. Mit dem Präparat *Helisen* der Höchster Farbwerke waren die Ergebnisse in diagnostischer Hinsicht fast stets negativ. Daraufhin *Selbsterstellung* der Extrakte, worauf diagnostisch überwiegend positive Reaktionen. Mit diesen Extrakten wurde daraufhin therapeutisch in kleinsten Dosen *intracutan* behandelt, und zwar *während* der Heufieberzeit: Ergebnis meist ausgezeichnet. Voss³ denkt an lokale Unterschiede und empfiehlt an jedem Ort die Extrakte selbst herzustellen.

Sollen *lokale Reaktionen* bei den Einzelinjektionen vermieden werden? Ich habe schon mehrfach hervorgehoben, daß die Heilungsaussichten bei allergischer und Proteinkörperbehandlung im allgemeinen besser sind, wenn eine kräftige lokale oder auch allgemeine Reaktion vorausging. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß es auch beim Heufieber nicht anders sein wird. Tatsächlich erwies sich auch BERNTON⁴ eine stärkere lokale Reaktion nach der therapeutischen Einspritzung als ein günstiges Zeichen und wurde vom Autor mit Absicht herbeigeführt. So berichtet auch PINESS⁵, daß Patienten, die während der Behandlung Reaktionen aufwiesen, in sehr vielen Fällen vorzügliche Besserung gezeigt hätten. Die Aussichten einer Heilung sind natürlich nicht für alle Fälle gleich gut.

Neuerdings erzielten einige Autoren eine weitere Verbesserung der desensibilisierenden Therapie, indem sie *subcutane Injektion* und *lokale Applikation der Extrakte* an die erkrankten Schleimhäute *kombinierten*. MACKENZIE⁶ behandelt seine Fälle prophylaktisch, vor der Blütezeit, mit einem *Spray*, der aus ansteigenden Konzentrationen eines Pollenextraktes besteht (0,01—0,1—1,0—10,0 mg) und auf den *Nasenrachenraum* appliziert wird. Bei einer anderen Anzahl von Kranken wurden lokales Sprayverfahren und Subcutaninjektionen kombiniert und gerade bei diesen Kranken die besten Ergebnisse erzielt, an zweiter Stelle der Erfolgsskala standen die nur lokal desensibilisierten Patienten. Auch CAULFIELD⁷ vereinigt *Lokal- und Subcutanbehandlung*, die örtliche Therapie besteht in Einreibung einer *Pollensalbe*. Auch hier bessere Erfolge als bei nicht kombinierter Behandlung. Schließlich erreichte auch DUKE⁸ die besten Ergebnisse mit dem *kombinierten* Verfahren. SUTTON⁹ empfiehlt *ölige Suspension* der Pollen. STREBEL¹⁰ ein *Pollendialysat* (s. S. 246).

¹ PASTEUR VALLERY-RADOT u. HAGUENEAU: Vgl. S. 176.

² URBACH: Klin. Wschr. 1931 I, Nr 12, 534.

³ VOSS: Acta oto-laryng. (Stockh.) 15, H. 2—4, 140.

⁴ BERNTON: Siehe S. 244.

⁵ PINESS: Siehe S. 251.

⁶ MACKENZIE: J. amer. med. Assoc. 78, Nr 11 (1922).

⁷ CAULFIELD: J. amer. med. Assoc. 79 (1922).

⁸ DUKE: Amer. J. med. Sci. 166, Nr 5 (1923).

⁹ SUTTON: Med. Clin. N. Amer. 7 (1923).

¹⁰ STREBEL: Schweiz. med. Wschr. 1924.

Der Versuch einer *passiven Immunisierung* mit Heufieberseren hat so gut wie völlig versagt und eigentlich nur noch historisches Interesse. DUNBAR ließ Pferde mit Pollen-toxin immunisieren, das gewonnene Serum, das *Pollantin*, wird in Pulverform oder flüssig auf Nasenschleimhaut und Conjunctiva gebracht. Ähnlich das *Graminol*, das WEICHARDT einfuhrte und das weiter nichts als durch Dialyse salzfrei gemachtes und im Vakuum getrocknetes Serum von Wiederkäuern (in der Voraussetzung, daß diese an sich schon viel Pflanzensubstanz mit der Nahrung aufgenommen und auch inhaliert haben) darstellt. Anwendungsweise wie beim Pollantin. Die beiden Seren mögen bei manchen Kranken die Beschwerden etwas lindern, im allgemeinen ist der Erfolg sehr gering, ja manchmal wirken sie reizend.

Auch *unspezifische Injektionsbehandlungen* wurden von verschiedenen Autoren gegen Heuschnupfen empfohlen. ACHARD und FLANDIN¹ hatten bei 5 Fällen von schwerem Heuschnupfen mit *Autoserumtherapie* sehr gute Ergebnisse. STORM VAN LEEUWEN² wandte die für Asthma von ihm so warm empfohlene *Tuberkulinbehandlung* auch mit guten Heilresultaten bei Heuschnupfen an.

PASTEUR VALERY-RADOT und BLAMOUTIER³ loben wie für Asthma so auch für Heuschnupfen intracutane Injektionen einer 50%igen *Peptonlösung* $\frac{1}{10}$ bis $\frac{3}{10}$ ccm. Sie sahen beim Heuschnupfen sehr gute Erfolge, wenn sie am zweiten oder dritten Tage *der Erkrankung* begannen und 20 Tage lang täglich injizierten. FARMER-LOEB und PETOW⁴, die eine 4%ige Peptonlösung in ansteigenden Dosen benützten, waren von diesem Verfahren nicht so befriedigt wie von der spezifischen Desensibilisierung.

Nach GUTMANN⁵ brachte Omnadin (2—5 ccm) oft schlagartige Besserung.

Medikamente. Eine Bereicherung des Arzneischatzes auch für Heufieber ist zweifellos das *Ephetonin*-Merck (bzw. *Ephedrin*). BERGER⁶ hält es für das zur Zeit beste symptomatische Mittel. Die Wirkung sei sicher und dauerhaft. Einträufelung einer 5%igen Lösung ins Auge oder Verwendung eines 5%igen Schnupfpulvers. Auch die interne Anwendung bewährte sich ihm. Nach PINESS⁷ reizt Ephedrin weniger als Adrenalin bei lokaler Anwendung (3%ige Lösung), seine Wirkung halte länger an, dagegen befriedigte ihn die orale Anwendung bei Heuschnupfen nicht sehr. GAARDE und MAYTUM⁸ loben wieder mehr die stomachale Einnahme als den Spray, glauben aber, daß man die Bedeutung des Mittels nicht überschätzen dürfe. Im Bericht (1928) des Heufieberbundes referiert KREITMAIR⁹ sehr anerkennend über Ephetonin. Ein ebenfalls wohl vielen Heuschnupfenpatienten nützendes Mittel ist eine von der Firma Schering-Kahlbaum hergestellte Substanz, das *Salvamin*, ein Gallussäureäthanolaminchlorhydrat. Es steht ebenfalls dem *Adrenalin* nahe, ist aber nach den Untersuchungen von LÖWE¹⁰ etwa hundertmal weniger toxisch als dieses. Nach HIRSCH¹¹ eignet es sich zu anhaltendem Gebrauch in Tablettenform (bis zu 6 Tabletten

¹ ACHARD u. FLANDIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **36**, No 18 (1920).

² STORM VAN LEEUWEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1921**, Nr 10.

³ PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **43**, 527 (1927).

⁴ FARMER-LOEB u. PETOW: Siehe S. 245.

⁵ GUTMANN: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 258—262.

⁶ BERGER u. EBSTER: Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 26.

⁷ PINESS u. MILLER: J. amer. med. Assoc. **89**, 515 (1927).

⁸ GAARDE u. MAYTUM: J. Labor. a. clin. Med. **12**, 1203 (1927).

⁹ KREITMAIR: Arch. f. exper. Path. **120** (1927).

¹⁰ LÖWE: Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 19.

¹¹ HIRSCH u. LOEWE: Dtsch. med. Wschr. **53**, Nr 19 (1927).

pro Tag) und bewirkt auch bei hartnäckigen Heuschnupfenanfällen häufig ein völliges oder fast völliges Verschwinden der Krankheitssymptome. Lästige Nebenwirkungen scheinen kaum eine Rolle zu spielen. GUTMANN¹ lobt sehr das *Quotientin* (Adrenalin, Hypophysin + Nebenschilddrüsensubstanz) (Nordmark) in Mengen von 0,2—0,4.

Nach einer Mitteilung HAMBURGERs² (Graz) hat sich auch *Sedobrol* gut bewährt, je ein Würfel vor- und nachmittags auf $\frac{1}{8}$ Liter heißen Wassers. Ist das richtig, so könnte man meines Erachtens vielleicht durch *Kombination* von *Salvamin* und *Sedobrol* (bzw. *Sedin*) eine noch bessere Wirkung erzielen.

Wichtig für die ärztliche Praxis in der Heufieberzeit sind schließlich noch die verschiedenen Ephetoninverarbeitungen der Firma Merck:

Ephetonin-Perlen 0,01, *Ephetonin-Tabletten* 0,05, *Ephetonin-Salbe* 3%, *Ephetonin-Hustensaft*, *Ephetonin-Ampullen* 0,05, *Ephetonal-Tabletten* 0,05.

Dazu zwei brauchbare Rezeptverordnungen:

Augentropfen zur Beseitigung der Conjunctivitis bei Heufieber. Rp. Ephetonin 0,3, (Novocain 0,1), Aq. dest. ad 10,0. M.D.S. Wenige Tropfen sofort nach dem Erwachen und weiterhin 3—4mal am Tage, eventuell stündlich, auf jeden Fall aber vor dem Aufenthalt im Freien ins Auge träufeln.

Schnupfpulver mit Ephetonin. Rp. Ephetonin 0,3—0,5, Sacch. lact. ad 10,0, M. f. pulv. S. Nach kräftigem Schneuzen 1—2stündlich halberbengroß hoch in die Nase aufschnauben.

Eine früher schon von BISHOP vorgeschlagene Medikation nimmt neuerdings angeblich mit großem Erfolg BECKMANN³ (Milwaukee) wieder auf: 10 Tropfen Acid. nitro-hydrochlorium auf 1 Glas Wasser nach jeder Mahlzeit und um Mitternacht. Erwähnen möchte ich nur noch die Anwendung *kleinster Joddosen* im Sinne von BIER, der zur Fabrikation einer Anzahl von fertigen Präparaten Veranlassung gab. Über die von STERNBERG und SUGAR⁴ auch für Heuschnupfen empfohlenen *subcutanen* kleinsten Joddosen vgl. S. 257. Auf *zahllose andere Mittel* und *Kuren* einzugehen, die von Ärzten und Nichtärzten jahraus jahrein für die bedauernden Pollenidiosynkrasiker empfohlen werden, kann ich hier nicht als meine Aufgabe ansehen.

LEICHSENRING⁵ bezeichnet als die einfachste und wirksamste Methode zur Behandlung des Heufiebers und der Rhinitis vasomotoria die Einspritzung von 1—2 cem 40—60%igen Alkohols in die Nervenendausbreitungen der Zweige des ~~P~~tmoidalis.

Nach RAPPAPORT und REED⁶ wurden Heufieberkranke sehr günstig durch *Viosterol* (mit Ultravioletlicht bestrahltes Ergosterol) beeinflusst, wobei eine Erhöhung des Blutkalkes mit Verminderung des Blutkaliums festgestellt wurde.

In der letzten Zeit scheinen auch für das Heufieber bestimmte diätetische Maßnahmen Geltung zu gewinnen.

BENJAMINS⁷ entwickelt eine neue Theorie über ein *alimentäres Entstehen* von Heufieber. Offenbar sind unter gewissen Bedingungen, wie etwa der allergischen Diathese heufieberdisponierter Menschen, *Antigene von Zerealien* imstande, *unverändert den Darm und die Lebersperre zu passieren* und sensibilisierend zu wirken. BENJAMINS konnte die Sensibilisierung Heufieberkranker durch Zerealien aus den positiven Hautreaktionen und vor allem aus dem Erfolg der *Enthaltungskur* von Gramineenmehl erweisen. Den Versuch mit einer gramineenfreien Diät möchte ich um so mehr empfehlen, als er mir in einem geeigneten

¹ GUTMANN: Siehe S. 251.

² HAMBURGER: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 20, 852.

³ BECKMANN: Amer. J. med. Sci. 174, 525 (1927).

⁴ STERNBERG u. SUGAR: Z. Hals- usw. Heilk. 15, H. 2—4 (1926).

⁵ LEICHSENRING: Z. Hals- usw. Heilk. 28, 220 (1931).

⁶ RAPPAPORT u. REED: J. amer. med. Assoc. 101, 105 (1933).

⁷ BENJAMINS: Z. Hals- usw. Heilk. 30, H. 4 (1932).

Fall erfolgreich zu verlaufen schien. BENJAMINS gibt zur Durchführung der nicht so leicht zu bewerkstelligen Diät folgende Vorschriften:

Verboten sind alle Brotsorten, Zwieback, Haferflocken, Grießmehl, Gerste, alle Arten Kuchen und Feingebäck, Torten usw., die Weizenmehl, Nudeln, Makkaroni, Maizena oder Reis enthalten. Ebenso die Wurst- und Fleischbereitungen, bei denen Mehlsorten Verwendung finden. Wohl aber kann Kartoffelmehl als Bindemittel für Suppen und für Pastetenkruste benutzt werden. Die jüdischen Konditoren verstehen die Kunst, aus Kartoffelmehl (wegen des beim Passahfest verbotenen Weizenmehls) schmackhafte Feinbäckereien herzustellen. Von rohen, durch eine Fleischhackmaschine gedrehten Kartoffeln können unter Hinzufügung von geschlagenem Eiweiß und Eidottern und etwas Kartoffelmehl gute Pfannkuchen gebacken werden. Buchweizen und Buchweizengrütze können Haferflocken ersetzen; ebenso können Sago und Tapioka, Arrowroot, Bananen, Linsen und eventuell Kastanien mehr Abwechslung in den Speisezettel bringen. Obst und Gemüse, Hülsenfrüchte sind erlaubt. Da auf Reisfeinmehl nur geringe Reaktion beobachtet wurde, kann auch dieses versucht werden.

Es seien noch einige weitere von BENJAMINS mitgeteilte Kochrezepte angeführt:

Fruchtbrot. Man läßt 100 g getrocknete Aprikosen eine Nacht in Wasser weichen, gießt das Wasser ab, wiegt sie nun und setzt $\frac{1}{4}$ ihres Gewichtes an Zucker zu. Darauf fügt man noch hinzu: etwas Citronensaft, getrocknete und entsteinte Pflaumen (von guter Qualität), Feigen, entkernte Datteln, Nüsse und Mandeln, Erdnüsse und Rosinen. Dies alles wird 2mal durch eine Fleischhackmaschine gedreht. Dann gibt man der Masse Brotform, indem man sie zu einer Rolle knetet, worauf man sie in einem lauwarmen Ofen trocknen läßt. Vor dem Servieren schneide man sie in dünne Scheiben. — *Makronen* (22 Stück). 125 g Zucker, 140 g Mandeln; geraspelte Schale einer halben Citrone, $\frac{1}{2}$ Deziliter Eiweiß oder 2 Eiweiß. Oblate. Man befreit die Mandeln von der Schale, trocknet sie und mahlt sie fein; darauf setzt man den Zucker, die geraspelte Citronenschale und zuletzt das sehr steif geschlagene Eiweiß hinzu. Von dieser Masse wird jedesmal ein Teelöffel voll auf die mit Oblaten belegte Backblechplatte gefüllt, worauf man die Makronen in einem warmen Ofen hellbraun werden läßt. Nachdem die Makronen von der Platte heruntergenommen sind, werden die hervorstehenden Oblatenstückchen abgebrochen. — *Kartoffelkuchen.* 500 g gekochte Kartoffeln, 40 g Butter; 2 Eier; Salz; 40 g Fett. Man zerdrücke die Kartoffeln zu feinem Brei und setze die beiden Eidotter, das Salz, die Butter und schließlich das steif geschlagene Eiweiß hinzu. Von dieser Masse werden entweder platte Kuchen gebacken oder runde Ballen geformt, die man einige Minuten in kochendem Wasser kochen läßt. — *Gebratene Buchweizengrütze.* In Wasser, Milch oder Buttermilch steif gekochte Buchweizengrütze läßt man erkalten, schneidet sie in Stücke und brät sie in Butter.

GLASSCHEIB¹ berücksichtigt bei seiner Heufiebertherapie ebenfalls die Möglichkeit einer *nutritio-allergischen Genese*. So vermeidet er Milch und Käse wegen der Gräserallergie, Honig wegen der Strauch- und Baumblütenallergie.

MAJES² empfiehlt möglichste Beseitigung des sauren Urins durch *alkalische Ernährung*, besonders Gemüse und Obst.

HAAG und SCHREUSS³ berichten neuerdings über Erfolge durch *Röntgenbestrahlung des Heufiebers*, besonders wenn prophylaktisch, bzw. sehr frühzeitig bestrahlt wird. Technik: bis zu 3 mal 120 r; 0,5 Cu = Filter; Feldgröße 6 × 8; Feld: die ganze Nase, 2—3 Tage Abstand zwischen den einzelnen Sitzungen. Bei Eintritt des Erfolges Abbruch der Behandlung.

Zum Schluß sei nochmals betont, daß bei uns in Deutschland die Heufieberbekämpfung immer noch methodischer in Angriff genommen werden sollte. Erfolg kann nur gemeinsame Arbeit von Ärzten und Botanikern bzw. Pharmazeuten bringen. Es sollten systematisch *die einzelnen Gegenden Deutschlands* zunächst einmal auf die in der Luft schwebenden wirksamen Pollen untersucht,

¹ GLASSCHEIB: Mschr. Ohrenheilk. 66.

² MAJES: Schweiz. med. Wschr. 23/32, 550.

³ HAAG u. SCHREUSS: Strahlenther. 42 (1931).

ihre Wirksamkeit an Kranken geprüft, die gefundenen Pflanzen der einzelnen Distrikte in Tabellen mit Angabe der Blütezeiten eingetragen werden. Darüber hinaus sollte man aber aus pharmazeutischen Fabriken oder dafür geeigneten Apotheken *Polleneextrakte von fast allen Blüten des Frühlings und Sommers*, besonders von Gräser- und Baumblüten, erhalten können. Pulverisierte Trockenextrakte sollten in einer für Diagnose und Therapie stets gebrauchsfertigen Form vorrätig gehalten werden.

Der *Deutsche Heufieberbund* (E. V., Geschäftsstelle: Köln-Mülheim, Buchheimerstr. 68) gibt alljährlich einen (neuerdings sehr umfangreichen) Bericht über die Neuerungen und Erfolge auf dem Gebiete der Heufieberbehandlung heraus, in dem so ziemlich über alles berichtet wird, was überhaupt an Heilverfahren irgendwo auftaucht: Es ist zu hoffen, daß der Bund unter der jetzigen tatkräftigen Leitung des Herrn Medizinalrat Dr. KEHR-Düsseldorf wesentlich zur Förderung der wissenschaftlichen Heufieberforschung beitragen wird. KEHR hat neuerdings über ganz Deutschland verbreitete Heufieberberatungsstellen und jährlich wiederkehrende Heufieberkongresse ins Leben gerufen.

XIII. Rhinitis vasomotoria.

Vorn S. 232 wurde schon darauf hingewiesen, daß wohl nicht selten hinter sogenannten Heufieberfällen eine „vasomotorische Rhinitis“ steckt, die mit Pollenallergenen nichts zu tun hat. Die *Nasenschleimhaut* kann infolge einer *Partialdisposition* vaseurotisch besonders erregbar sein, allgemeine *allergische Diathese* kann den Boden hierzu bereiten. Es kann aber auch in manchen Fällen ganz spezifische Ansprechbarkeit auf *bestimmte Allergene* sich hinter einem „nervösen Schnupfen“ verbergen, es fehlt hier noch sehr an Untersuchungen. — Plötzlich, scheinbar grundlos wird der Disponierte von seinem Schnupfen befallen, es wird reichlich glasiger nichteitriger Schleim abgesondert. Kombination mit *Migräne* ist nicht selten. Objektiv findet sich starke Rötung und Schwellung der Schleimhaut. Die Verwandtschaft mit Heufieber fiel den Autoren immer wieder auf, in der Aszendenz und Deszendenz der Pollenkranken ist die vasomotorische Rhinitis nicht selten vertreten (WOLFF-EISNER, GAREL). Auch die Kombination mit Asthma wird häufig hervorgehoben, ja TROUSSEAU beachtete den nervösen Schnupfen als einen „Vorläufer“ des Bronchialasthmas. Nach VOLLBRACHT¹ wirken als auslösende Agentien bestimmte Gerüche, Staub, extrarenale Reize, wie Kälte, sexuelle Erregung, Blick ins grelle Licht, Darmstörungen. Die amerikanischen Autoren WALKER, RAMIREZ, LONGCOPE, COCA, COOKE u. a. rechnen den vasomotorischen Schnupfen zu den *anaphylaktischen Erkrankungen*, bei dem *bestimmte* Allergene ebenso häufig die Ursache abgeben wie bei anderen Allergien. PASTEUR VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER² untersuchten 17 an vasomotorischer Rhinitis leidende Kranke mit *allergischen Hautproben*. Nur 3 gaben positive Reaktionen, 1 mit *Hühnerfedern*, 2 mit *Gänsefedern*. Entfernung dieser Substanzen aus der Umgebung brachte Heilung. Daß gerade Epidermisbestandteile (Hautschuppen, Haare, Federn,

¹ VOLLBRACHT: Wien. med. Wschr. 1924, Nr 2.

² PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER: Presse méd. 33, 1649 (1925); C. r. Soc. Biol. Paris 95, 1196 (1926); Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 527 (1927).

„Ausdünstungen“ von Mensch und Tier) eine besondere Rolle spielen könnten, wird aus diesem Ergebnis wahrscheinlich und erscheint mir besonders naheliegend. Ich kenne einen Herrn, der behauptet, sofort mit Schnupfen zu reagieren, wenn er sich auf ein bestimmtes Sofa seiner Wohnung setzt. Vielleicht gehören auch eine Reihe von akuten „Erkältungs“-Katarrhen, die für rein infektiös gehalten werden, zu diesem Krankheitsbild, dessen konstitutionelle Grundlage wohl eine besondere vasoneurotische Erregbarkeit der Nasenschleimhaut bzw. die auf dieses Organ beschränkte allergische Diathese ist. Zu den klassischen Symptomen der experimentellen Anaphylaxie rechnen wir ja bekanntlich auch den *Niesreiz* und *Niesanfalle*. Beschränken sich die Krankheitserscheinungen auf die Nasenschleimhaut, so kann, wie gesagt, eine *Partialkonstitution* dieses Gewebes vorliegen bzw. diese Schleimhaut kann bei allergischer Sensibilisierung das elektiv betroffene *Shockorgan* sein. Häufig ist die vasomotorische Rhinitis mit ebensolcher *Conjunctivitis* verbunden. Wir dürfen dieses Übel so sehr als eine *Teil- oder Vorerscheinung des allergischen Asthmas* ansehen, daß wir alles vorn über Asthma Gesagte mutatis mutandis auf den vasomotorischen Schnupfen anwenden können. Finden wir doch auch in dem meist reichlichen glasigen Schleim nicht selten Eosinophile oder CHARCOT-LEYDENSCHE Kristalle. Der Heuschnupfen müßte eigentlich als eine Unterart des allergisch-anaphylaktisch bedingten paroxysmalen Schnupfens angesehen werden, der nur durch die besondere Art des wirksamen Antigens an eine bestimmte Jahreszeit gebunden ist. Wenn manche Leute behaupten, das ganze Jahr an ihrem Heuschnupfen zu leiden, so steckt dahinter meist eine gleichzeitige Empfindlichkeit gegen andere Allergene. Die Hauptbedeutung haben wohl die *Luftallergene*, die auch im Staub vorhanden sind, wie Epidermis- und Federbestandteile, Schimmel- und andere Pilze, sonst allerlei organische feinst verteilte Zersetzungsprodukte. Hautprüfungen mit Extrakten, die solche Stoffe enthalten, dann mit *Staubextrakten*, sind von Wichtigkeit. Ferner Prüfung mit *Polleneextrakten*, denn wie gesagt, die verwandtschaftlichen Beziehungen zum Heufieber sind groß und nicht selten findet man bei nicht von Pollen abhängiger vasomotorischer Rhinitis in der Aszendenz oder Deszendenz Heufieberfälle. Bei Rhinitis besteht auch die Möglichkeit, die Allergieprüfung durch *Inhalation* vorzunehmen, so kann man durch Inhalation von Epidermisschuppen Nasenfluß und Niesreiz erzielen. Man kann es erleben, daß bei dem Versuch einer desensibilisierenden Asthmabehandlung — z. B. mit Schuppenextrakten oder Schimmelextrakten — dann vasomotorische Rhinitis auftritt, wenn man einmal etwas *überdosierte* hat. Man achte auf allerlei *Möbel- und Bettfüllungen*, auf *Milben*, versuche stets auch eine Hautreaktion mit dem eigenen Wohnungsstaub des Kranken. — Vor kurzem berichtete GOETZ¹ über einen sicheren Fall von Allergie gegen *Oxyuren*, die in Anfällen von nervösem Schnupfen in Erscheinung trat. Positive Hautreaktion mit Oxyurenextrakt, Verschwinden des Schnupfens nach erfolgreicher Kur. Es sei hier auch auf die klinischen Beobachtungen HEDDERICH² an 150 Fällen von Rhinitis vasomotorica verwiesen.

Der vasomotorische Schnupfen kann wohl auch mit der *Ernährung* zusammenhängen. STORM VAN LEEUWEN³ glaubt, daß meist nicht eine einzige Substanz

¹ GOETZ: Med. Klin. 1927, H. 47/48.

² HEDDERICH: Z. Hals- usw. Heilk. 33, 429 (1933).

³ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. 1928 u. a.

die Paroxysmen auslöse, sondern die Gesamtnahrung. Er lobt für solche Fälle die *orale Peptonverordnung*. Ich möchte noch empfehlen, im Wechsel rein animalische und rein vegetabilische Kost zu versuchen, auch Hungertage und vorwiegende Rohkosttage auszuprobieren.

ADLERSBERG und FORSCHNER¹ weisen auf den häufigen Zusammenhang zwischen Rhinitis vasomotoria und *Darmaffektionen* hin. Die Mehrzahl der Fälle von Rhinitis vasomotoria sei allergischen Ursprungs, andere enterogen, andere innersekretorisch bedingt, oft handeln es sich um *chronische Enteritis*, bzw. *Colitis*, Besserung der Darmsymptome bessere auch die Rhinitis.

Nach KOEBEL² sind Tuberkulose und Rhinitis vasomotoria bei dem gleichen Individuum selten, Beziehung der vasomotorischen Rhinitis und Obstipation bestehen nicht, dagegen scheint ein gewisser Zusammenhang mit *Hyperthyreose* nachweisbar zu sein. (Man vergleiche die Beziehung der Allergien zum sogenannten B-Typ.) Vielfach fanden sich Nebenhöhlenaffektionen.

K. M. MENZEL³ kommt zur Ansicht, daß die Rhinitis vasomotoria in manchen Fällen Folge einer *hyperthyreotischen Übererregbarkeit* des vegetativen Nervensystems sein kann. Durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse wurde Besserung erzielt.

URBACH und WIETHE⁴ beschreiben den Fall eines Bäckers, der an *nasaler Allergie gegen Roggenmehl* (und sekundär auch gegen Erbsen-, Bohnen- und Linsenmehl) litt, bei dem sie eine allergische Reaktion nur am Shockorgan, d. h. an der Nasenschleimhaut, erzielen konnten. Die Desensibilisierung gelang zum Teil durch artspezifische Propeptane, vollständig durch *intramuköse Injektion von Roggenmehlextrakt*. Sie halten eine *nasale Testung* bei allergischen Rhinopathien für notwendig, da das Allergen sowohl *epimukös*, d. h. am Schleimhautepithel, als *mukös-vascular*, d. h. an den Gefäßen, angreifen kann. Über Mehlallergie der Bäcker, die ja sehr häufig an Rhinitis leiden, siehe S. 84.

Es fehlt bei Kranken mit vasomotorischem Schnupfen noch an umfangreichen Prüfungen ihrer *Hautallergie*, doch ist anzunehmen, daß weitgehende Ähnlichkeit mit dem Asthma besteht. So glaube ich, daß auch für diese Störungen die Bezeichnungen: „*Spezifitätsverlust*“ und „*Reflexrhinitis*“ aufklärend für die multiple Reizbarkeit besonders länger dauernder derartiger Zustände wirken können. Oft sind ja allerlei Blumengerüche, Kälte, überhaupt Temperaturwechsel- und alles mögliche andere die auslösenden Momente. Aber wie beim Asthma, so glaube ich, können auch hier *infektiöse Zustände* der oberen Luftwege, besonders der *Tonsillen* und der *Nebenhöhlen*, nicht genug beachtet werden. Nicht als ob jeder vasomotorische Schnupfanfall etwa identisch mit einer Neuinfektion oder einem „*Aufflackern des Prozesses*“ wäre. Aber der chronische Infektionszustand kann: 1. die Ansprechbarkeit des neuro-vasomotorischen und exsudativen Mechanismus für multiple, unspezifische Reize erhöhen — *Reflexrhinitis* — entsprechend dem Reflexasthma; 2. die Schleimhaut unter Umständen durchgängiger für spezifische Allergene machen, wodurch Sensibilisierung möglich wird oder im Sinne des vorn S. 71 beschriebenen Falles KÖNIGSFELDS⁵ unmittelbar die Disposition für eine bestimmte Allergie schaffen; 3. es kann durch die Infektion eine bakterielle Sensibilisierung eingetreten sein, der zufolge bakterielle Luftallergene die lokalen Shocksymptome auslösen. Es könnten aber auch im Sinne KOESSLERS⁶ schubweise histaminähnlich wirkende bakterielle Spalt- bzw. Stoffwechselprodukte entstehen. Darum fällt bei allen

¹ ADLERSBERG u. FORSCHNER: *Med. Klin.* 1932 I, 779—783.

² KOEBEL: *Mshr. Ohrenheilk.* 66, 71 (1932).

³ MENZEL, K. M.: *Arch. Ohrenheilk.* 130 (1932).

⁴ URBACH u. WIETHE: *Münch. med. Wschr.* 1931 II, 1470—1473.

⁵ KÖNIGSFELD: *Z. klin. Med.* 102, H. 2/3 (1926).

⁶ KOESSLER: *Arch. int. Med.* 39, 188 (1927).

Zuständen vasomotorischer Rhinitis zunächst die Hauptaufgabe dem Hals-Nasen-Ohrenarzte zu. Er muß vor allem die *Infektionsherde in Tonsillen, Nebenhöhlen, Mittelohr* usw. auffinden und möglichst entfernen. Im übrigen ist bei Vermutung einer infektiösen Grundlage — und sie ist selten ganz von der Hand zu weisen — die desensibilisierende *Anwendung einer Autovaccine* (aus frischem Nasenschleim während des Anfalls) empfehlenswert. Sonst gilt alles, was S. 162 u. 173 über spezifische und unspezifische Therapie gesagt ist. STERNBERG und SUGAR¹ erprobten an der Wiener HAJEK'schen Klinik die Anwendung *kleinster Joddosen* durch *subcutane* Injektion. Die Wirkung war sehr gut und hielt meist 5—8 Tage an. Die Chemosanowerke Wien stellen ein fertiges Präparat, Rhinostop, in Ampullen zu 1 ccm her.

In Amerika wird vielfach von „*Perennial Hay Fever*“ — ganzjährigem Heufieber — gesprochen, es ist aber wohl dasselbe gemeint, wie mit Rhinitis vasomotorica, da für das ganzjährige Heufieber natürlich nicht nur Pollen, sondern alle möglichen Allergene in Betracht kommen. Ausführlich bearbeitet wurde das „*Perennial Hay Fever*“ von G. T. BROWN², der auch auf die teilweise *nicht-allergische* Bedingtheit dieses Heufiebers hinweist. Besonders von Bedeutung sollen *Tierschuppen und Tierhaare, Gesichtspuder* und andere kosmetische Substanzen (z. B. Veilchenwurzel, orrowroot), *Schimmelpilze, Bakterien* sein.

Auch der *einfache Husten*, der in Anfällen auftritt, kann allergischer Natur sein, wie COLMES und RACKEMANN³ in 3 Fällen mit der üblichen Methodik (Anamnese, Hautproben, Ausbleiben nach Allergenentfernung) nachwiesen.

Augensymptome. Beim Heufieber gehört die *Conjunctivitis* bekanntlich zu den charakteristischen Erscheinungen. Es liegt auf der Hand, daß auch andere Antigene wohl *Reizerscheinungen der Conjunctiva* veranlassen können, worüber besonders VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER und STÉHELIN⁴ Untersuchungen anstellten. Alle möglichen tierischen und pflanzlichen Substanzen kommen in Betracht. Jedenfalls ist von Wichtigkeit, bei isoliertem Auftreten von *paroxysmalem „Bindehautkatarrh“* an die Möglichkeit einer allergischen Ätiologie zu denken.

XIV. Angioneurotisches Ödem (QUINCKE).

QUINCKE beschrieb 1882 ein „*Oedema circumscriptum cutis*“. Bei dieser Affektion bildet sich ganz plötzlich, ausgesprochen paroxysmal, an irgendeiner Stelle der Haut, besonders gern im Gesicht, an Augenlidern, Genitalien eine Anschwellung. Die Ödeme sind meist scharf umschrieben, heben sich deutlich von der normalen Haut ab, treten im Gegensatz zu anderen Ödemen so gut wie niemals symmetrisch auf, sind von sehr verschiedener Größe. Die Schwellungen können außerordentlich rasch wieder vergehen, aber auch manchmal sehr hartnäckig sein, sie rezidivieren gewöhnlich sehr gern. Die einen Autoren rechnen sie ohne weiteres zur *Urticaria*, in anderen Lehrbüchern werden sie bei den

¹ STERNBERG u. SUGAR: Siehe S. 252.

² BROWN, G. T.: Arch. of Otolaryng. 15, 202 (1932).

³ COLMES u. RACKEMANN: J. amer. med. Assoc. 95, 192—194 (1930).

⁴ VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER u. STÉHELIN: Presse méd. 1929 I, 529.

Neurosen abgehandelt. Sie können unter Umständen *gefährlich* werden, wenn sie sich an den Schleimhäuten der oberen Luftwege lokalisieren.

Vor Jahren erhielt ich nachstehende Zuschrift: „Was kann man in folgendem Falle tun? In meiner Verwandtschaft habe ich einen Fall von QUINCKESCHEM ÖDEM, der bereits in der vierten Generation auftritt und in 2 Fällen durch Schwellung der Glottis und ihrer Umgebung zum Tode geführt hat. In dem in Rede stehenden Fall ist der Patient 54 Jahre alt, Professor am Gymnasium. In den letzten Jahren Schwellungen im Hals, zuletzt war Tracheotomie notwendig. Jede bekannte Therapie war fruchtlos...“

Dieser Fall illustriert trefflich, wie die allergische *Disposition eines bestimmten Shockgewebes* hereditär sein kann, wenn wir auch öfters einmal Wechsel sehen, dann aber, wie wichtig es wäre, könnte man solche Zustände zur Ausheilung oder Besserung bringen. Einen ganz ähnlichen Fall beschrieb KÄLLMARK¹. Es ist von vornherein klar, daß man in solchen Fällen *besonders vorsichtig bei der Anstellung von Hautproben* und bei der Desensibilisierung sein muß.

Einer meiner Patienten hob besonders das Zusammentreffen mit reichlicher Urinausscheidung hervor, was auch sonst oft beschrieben ist. Auch andere *Sekretionssteigerungen* und Reizerscheinungen, *Nasenfluß*, *Erbrechen*, sind nicht selten. Ja, auch *Blutungen* an Haut und Schleimhäuten, Hämaturie kommen vor, Übergang zu *hämorrhagischer Diathese* wurde beobachtet (vgl. Kap. XVII). Schon QUINCKE glaubte, daß manche Fälle von *Meningitis serosa* und *MENIÈRESCHE SYMPTOME* Äquivalente dieser flüchtigen Ödeme sein könnten. So beschreibt DEDERDING² Fälle mit QUINCKESCHEM ÖDEM, die zugleich an *MENIÈRE-ERSCHEINUNGEN* litten, welche in Übereinstimmung mit dem sichtbaren Ödem wechselten und auch vom Flüssigkeitsstoffwechsel beeinflußt wurden. Bekanntlich vermutete schon QUINCKE, daß es sich *beim MENIÈRESCHEN SYNDROM* um ein *flüchtiges Labyrinthödem* entsprechend dem nach ihm benannten Hautödem handle.

Die *Ätiologie* machte stets große Schwierigkeiten. Man hat immer wieder die nahen Beziehungen zur Urticaria festgestellt und den Übergang einer dieser Affektionen in die andere beobachtet. CASSIRER, CURSCHMANN³ u. a. sind jedoch der Ansicht, daß die „Prädilektionsursache“ der Urticaria, die Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel, beim umschriebenen Ödem keine ätiologische Rolle spiele, ja, CURSCHMANN fiel es auf, daß bei Vereinigung beider Symptome auf einen Patienten die Entstehung durch Idiosynkrasie gegen bestimmte Nahrungsmittel fehlte. Wir werden darauf zu achten haben, ob diese Ansicht zu Recht besteht.

Es ist kaum zu bezweifeln, daß die besondere *Bereitschaft des Gefäßnerven- und Muskelapparates*, eine vasomotorische „*Dyspraxie*“, eine konstitutionelle Neigung zu *Vasodilatation* und *Exsudation* in wohl den meisten Fällen den Boden für *exogene* Schädlichkeiten bereitet hat (vgl. das Kapitel allergische Diathese). Deshalb sieht man auch so häufig andere stürmische Gefäßalterationen und Sekretionszustände gleichzeitig auftreten.

Die *Heredität* ist von großer Bedeutung, aber auch hier sehen wir häufig nicht das gleiche Leiden, sondern *ähnliche Affektionen bzw. Syndrome der arthritischen Diathese* in der Aszendenz. Aber auch das QUINCKESCHE ÖDEM als solches vererbt sich nicht selten, das zeigt besonders drastisch eine von SCHUBIGER

¹ KÄLLMARK: Hygiea (Stockh.) 86, H. 22 (1924).

² DEDERDING: Arch. Ohr- usw. Heilk. 126, 121—124 (1930).

³ CASSIRER, CURSCHMANN u. a.: MOHR u. STAEHELIN, Handbuch der inneren Medizin, 1. Aufl.

beobachtete Familie, von der vier Personen infolge angioneurotischen Kehlkopfödems an Erstickung starben. Es ist hier nicht der Ort, die Theorien des Ödems im allgemeinen und die des QUINCKESCHEN im besonderen zu erörtern. Ich glaube aber, daß gerade der Zusammenhang dieser Erkrankung mit bestimmten anderen Gefäßalterationen, ihre unmittelbare Abhängigkeit von vasomotorischen Zuständen, in erster Linie an *Capillarschädigung*, an eine *erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßendothelien*, denken läßt und erst in zweiter Linie an eine Schädigung und damit erhöhte *Quellungsbereitschaft* der Gewebe. Allergisch-anaphylaktische Genese würde ebenfalls in diesem Sinne sprechen.

Auch nach TÖRÖK¹ ist die Bildung des urtikariellen, sowie im allgemeinen des entzündlichen Ödems vor allem auf eine Steigerung der *Permeabilität der Gefäßwände* zurückzuführen.

Als *Beispiele* möchte ich zunächst zwei eigene Fälle anführen:

I. 50jähriger Rechtsanwalt. Vater zuckerleidend, in der Familie Zuckerleiden und Fettleibigkeit. Hat selbst Neigung zu Fettleibigkeit. Bis 1922 litt er an *Asthma*, das durchaus vom Klima abhängig war, früher bekam er es nur in mäßigen Höhenlagen, später auch in hohen, in München hörte es stets sofort auf. Das Asthma ist verschwunden, aber seit 1923 setzten anfallsweise plötzliche Schwellungen an Gesicht und Hals ein. Der Eintritt dieser lokalen Ödeme wird durch heftige *psychische Erregung* signalisiert, schließt sich auch öfters an Überarbeitung an, geht mit starker Urinausscheidung einher. Während der Anfälle geringere Leistungsfähigkeit. Die ersten Anfälle stellten sich nach längerem Gebrauch von Schlafmitteln (Luminal) ein. Nach Aussetzen von Luminal zunächst Aufhören der Ödeme, so daß dieses Mittel für die Ursache gehalten wurde. Aber nach einigen Monaten kamen die Anfälle wieder. Eine bestimmte auslösende Ursache wurde bisher nie festgestellt, insbesondere kein Nahrungsmittel. Bei längerer Eiweißkost seien die Anfälle häufiger als bei Gemüsekost. In letzter Zeit scheint Obstgenuß (Apfelsinen) ungünstig gewirkt zu haben. Es bestehe außerdem Neigung zu Entzündung der Nasen- und Rachenschleimhaut, zu Bindehautkatarrhen, zu Juckreiz, Niesreiz, zu Verstopfung. — Die Untersuchung des Patienten ergibt außer mäßiger Fettleibigkeit und den charakteristischen Ödemen an Gesicht und Hals nichts Besonderes, jedoch findet sich 1% Zucker im Urin, im Blut 4,5% mg Harnsäure, 157 mg-% Zucker. Es wurden Hautproben angestellt, eine ziemlich starke Reaktion ergab sich gegen ein Extrakt aus Kopfkissenfedern, die sich aber als unspezifisch erwies: Entfernung der Bettfedern brachte keine Besserung.

II. 43jähriger Lokomotivführer. Vater hatte grauen Star. Die Kinder leiden an „Fraisien“. Er selbst: leichten Alkoholismus, nervös, stets *Verstopfung*. Seit dem 31. Lebensjahr öfters folgende Anfälle: Schüttelfrost, 3 Tage lang „fürchterliches Kopfwieh“ an Stirn und oberen Schädeldecke (vgl. das Kapitel Migräne!), gleichzeitig starke Anschwellung der Unterlippe. Die Schwellung „bricht auf“, meist an verschiedenen Stellen und entleert seröse Flüssigkeit, dann lassen die Kopfschmerzen nach, nur verspürt Patient noch starke Müdigkeit. Erst nach 8—14 Tagen geht die Schwellung wieder zurück und heilen die Excoriationen. In den letzten Jahren ist infolge der häufigen Anfälle die Schwellung nicht mehr ganz zurückgegangen. Meist treten die Anfälle im Frühjahr und Herbst auf. Im April Schwellung der rechten Wange, im Mai an der Nase. Eine sichere Ursache für die Anfälle weiß er nicht, glaubt heftige Erregungen könnten Schuld sein. Einigemal ganz plötzlich im Bett *heftiges Jucken*, das rasch wieder verging. — Die klinische Untersuchung bietet nichts Auffallendes. Erwähnenswert ist nur noch, daß wir *Hautproben* mit Eiereiweiß-, Rinder-, Pferde-, Ziegen-, Schweine- und Fischfleischextrakt, schließlich mit Pferdehaarextrakt anstellten. Nur mit dem letzteren hatte er eine schwach positive Reaktion. (Andere Extrakte fehlten uns damals.)

An beiden Kranken fällt auf, daß die Anfälle mit seelischen Erregungen in Zusammenhang gebracht werden, dann sind die Beziehungen zu Asthma, Migräne, paroxysmale Juckreiz bemerkenswert.

¹ TÖRÖK: Arch. f. Dermat. 147 (1924).

Interessante Zusammenstellungen von Fällen angioneurotischen Ödems, die uns besonders über hereditäre Beziehungen und Symptomatologie Aufschlüsse geben, verdanken wir SCHORER¹. Es wird für das Verständnis des eigenartigen Krankheitsbildes nützlich sein, wenn wir einige wesentliche Momente seiner Kasuistik kurz anführen.

Bei einem 17jährigen Mädchen stellen sich plötzliche Anschwellungen des Gesichts besonders nach seelischen Erregungen und geistiger Übermüdung ein.

Ein 60jähriger Mann leidet als Kind an *Urticaria*. Mit 35 Jahren, nach Aufhören der *Urticaria*, beginnt Neigung zu QUINCKESCHEM ÖDEM im *Frühjahr* und *Herbst*, wie er meint auf Kälteeinwirkungen hin. Mit 40 Jahren nicht mehr. Mit 49 Jahren nochmals *Urticaria*, seitdem nicht mehr. Sohn leidet an *Urticaria*.

65jähriger Herr als Kind *Urticaria*, ebenso mehrere Geschwister, Vater an *Migräne*. Auslösende Ursache der Ödeme sind *Diätfehler* (Eier, Tomaten, Meerfische), *Stuhlverstopfung*, körperliche *Ermüdung*.

18jähriges Mädchen erkrankt öfters plötzlich mit Müdigkeit, Lendenschmerzen, geringer Urinmenge, Schwindel, Übelsein. Parästhesien der Hände, Dyspnöe. Rote und blaue *Flecken* an den Händen. Plötzliches Hitzegefühl und bohrende *Magenschmerzen*, Schwellungen der Handgelenke. Im Urin kein Eiweiß. Diffuse Beinschwellungen. Alles geht auf Schilddrüsen-tabletten rasch zurück.

21jähriges Mädchen. Klagt über raschen *Wechsel des Taillenumfangs*, auch Beine und Arme von wechselndem Umfang, Schwellungen schmerzhaft. Rote Flecken an Armen und Beinen. Nachts im Bett oft heftige bohrende Magenschmerzen, dabei nicht selten Erbrechen und Durchfälle. Schon als Kind oft diese plötzlichen Anschwellungen. *Das Körpergewicht wechselt in wenigen Tagen oft um 4 kg*. Urin ohne Eiweiß. Während und zwischen den diffusen Körperschwellungen oft *Urticaria*. Nach den Anfällen starke Diurese.

Dieser letzte Fall ist besonders interessant, weil er ein Beispiel dafür darstellt, daß *angioneurotische Ödeme auch diffus über größere Partien des Körpers sich erstrecken können*. Ähnliches berichten DIETHLEN² in seiner Inauguraldissertation und E. BERNOULLI³. SCHORER lobt immer wieder den günstigen Einfluß von *Schilddrüsenpräparaten* bei solchen Zuständen. Interessant sind die *Magen-Darmstörungen*, die an Enteritis anaphylactica denken lassen, worüber im Kapitel XV noch zu reden sein wird. Schon früher hatte WIEHL⁴ über das Zusammentreffen mit *enteritischen Störungen* berichtet. Es handelte sich um 5 Fälle von Oedema angioneuroticum mit verschiedener Lokalisation. Bei sämtlichen Kranken waren gleichzeitig auch oft heftige Leibscherzen vorhanden, die ebenso plötzlich verschwanden. Schon WIDAL dachte an intestinale Lokalisation der Angioneurose. Die Vereinigung von flüchtigen Ödemen und Magen-Darmstörungen kennzeichnet auch einen Fall NEUDAS⁵. Bei einer neuropathisch schwer belasteten Patientin treten schon seit 14 Jahren alle 8—9 Tage umschriebene Schwellungen an verschiedenen Stellen der Haut auf; 12 Stunden später setzt Erbrechen und zuweilen auch Diarrhöe ein. Im Anfall dunkler Urin mit Eiweiß und Zylindern.

Auch in Zusammenhang mit *Malaria* (vgl. S. 71 infektiöse Ursachen) sieht man QUINCKESCHES ÖDEM manchmal auftreten. TENANI⁶ erwähnt eine 25jährige Frau, die bei jedem ihrer Malariaanfälle ein QUINCKESCHES ÖDEM der Haut am Kniegelenk zeigte, besonders stark zur Zeit der Menses.

¹ SCHORER: Schweiz. med. Wschr. 1925, Nr 16, 340.

² DIETHLEN: Über akutes angioneurotisches Ödem Inaug.-Diss. Zürich 1905.

³ BERNOULLI, E.: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1910, Nr 9.

⁴ WIEHL: J. amer. med. Assoc. 1912, 1246.

⁵ NEUDA: Mitt. Ges. inn. Med. Wien 1913, Nr 11, 159.

⁶ TENANI: Atti Accad. Sci. med. e natur. Ferrara 1912, 193.

Ja, auch die Lunge kann der Sitz eines QUINCKESchen Ödems sein, wobei dann die Beziehungen zum Asthma besonders sinnfällig werden. FEER¹ beschreibt einen Fall, bei dem zuerst ein ungeklärtes Lungenödem auftrat, das sich später, nachdem umschriebene ödematöse Schwellungen der Rachenwand, der Tonsillen und schließlich typische angioneurotische Ödeme an Wange und Unterarm aufgetreten waren, ebenfalls als QUINCKE-Ödem entpuppte.

Im Hinblick auf die nicht allzu große Häufigkeit des angioneurotischen Ödems schien mir die Mitteilung dieser Beispiele wünschenswert, sie werden wohl die symptomatische Wesensverwandtschaft mit den bisher beschriebenen allergisch-anaphylaktischen Zuständen hinreichend illustrieren. Haben wir nun Anhaltspunkte, daß wenigstens bei einem Teil der Fälle wirklich „Allergien“ vorliegen oder erschöpfen wir die Pathogenese der Erkrankung mit der Bezeichnung Neurose? Wir sehen an den obigen Beispielen, daß sich die flüchtigen Ödeme oft an seelische Erregungen, Übermüdungen usw. anschließen. Ist damit die rein psychogene, neurogene Entstehung — für solche Fälle wenigstens — hinreichend begründet? Ich glaube nicht, denn auch bei scheinbar jedesmal psychogen ausgelösten angioneurotischen Ödemen ist der primäre Einfluß der Erregung, Übermüdung usw. auf Organe zu bedenken, von denen aus „Shockgifte“ in die Zirkulation kommen könnten. Zunächst nur beispielsweise denke ich dabei an den Darm. Erregung, spastische Verstopfung, gesteigerte bakterielle Zersetzung des Darminhalts, reichlichere Entstehung von Shockgiften könnten einen Mechanismus darstellen, der bei gegebener allergischer Diathese die Symptome auszulösen vermöchte. Vorwiegendes Shockorgan wäre in diesem Fall das Unterhautzellgewebe. Es sind natürlich andere Wege auch denkbar, aber, wie wir sehen werden, spricht so manche Beobachtung für alimentär-enterale Entstehung eines Teiles der QUINCKESchen Ödemfälle.

Ein Beispiel TURRETINI²: Eine 52jährige Frau erkrankt jedesmal dann mit angioneurotischem Ödem, wenn sie Brot oder andere Mehlprodukte genießt. Es tritt nicht nur auf Milch, sondern auch auf Brotgenuß hämoklasische Krise ein. Brotextrakt gibt starke Hautreaktion. Auch Genuß von Hühnerfleisch veranlaßt gelegentlich QUINCKESches Ödem. PHILIPS³ berichtet von einem 37jährigen, an QUINCKESchem Ödem leidenden Mann, dessen Hautreaktion mit 11 verschiedenen Eiweißarten geprüft wurde und der nur gegen Schweinefleisch positiv reagierte. Sein Leiden kam nach Weglassen von Schweinefleisch fast zum Verschwinden. In der Blutsverwandtschaft dieses Falles fanden sich 3 Asthmakranke. Besonders bemerkenswert ist, daß PHILIPS auch 2 junge Hunde mit dem gleichen Leiden beobachten konnte. Ein junger Bulldog bekam Juckreiz, starke Ödeme und Durchfall auf gekochtes Schweinefleisch. Die Hautprobe mit Schweinefleischextrakt, 1 Jahr später vorgenommen, ergab sehr ausgesprochene allergische Reaktion. Ein zweiter Hund war allergisch gegen Fischfleisch, dessen Genuß angioneurotisches Ödem hervorrief. Unter seinen Nachkommen litt ein Hund an Asthma. STORM VAN LEEUWEN (allergische Erkrankungen) schreibt von Fällen, die überempfindlich gegen Schweinefleisch, Milch und Salicylsäure waren. PASTEUR VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER⁴ konnten Hautreaktionen an 17 Fällen von QUINCKESchem Ödem anstellen, 12 reagierten nicht. 5 Fälle gaben positive Reaktion, und zwar 1. gegen Eigelb und Eiweiß, 2. und 3. gegen Getreidemehl, 4. gegen das Mehlprotein Leukosin, 5. gegen Eiweiß, Eigelb, Kartoffeln, Roggen, Getreide.

Es ist also ersichtlich, daß es tatsächlich Fälle von angioneurotischem Ödem gibt, deren Grundlage ähnlich wie bei Urticaria in einer Nahrungsmittelallergie

¹ FEER: Schweiz. med. Wschr. 1931 I, 186.

² TURRETINI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1922, No 17.

³ PHILIPS: J. amer. med. Assoc. 78, Nr 7 (1922).

⁴ PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER: l. c.

besteht. Damit soll keineswegs gesagt sein, daß alle Fälle diese Genese haben. Die später (S. 266) noch näher zu erörternde häufige Verbindung mit *akuten paroxysmalen Magen-Darmerscheinungen* kann die Annahme einer enteralen Ätiologie nur stützen. Nach BOLTEN¹ hat man in allen akut exsudativen Erscheinungen, besonders auch den flüchtigen Ödemen, die Reaktion des Körpers auf irgendein noch unbekanntes *Gift* zu sehen. Es dürfte sich nach diesem Autor um *kolloidale Substanzen*, wahrscheinlich ungenügend abgebaute *Nahrungsbestandteile* oder *Produkte des Zellstoffwechsels* handeln. BOLTEN ist der Ansicht, daß seltener körperfremdes Eiweiß, häufiger *endogen gebildete Stoffe* in Frage kommen. Die Substanzen, die BOLTEN meint, stimmen wohl mit den oft hier erwähnten *Shockgiften* überein, denn er hält eine vorausgehende Sensibilisierung-Anaphylaktisierung nicht immer für notwendig, er denkt an verzögerten Abbau und Fermenthemmung im Stoffwechsel des Darmes, bzw. auch im intermediären Stoffwechsel. Auch VALLERY-RADOT, PASTEUR und BLAMOUTIER² und ähnlich LAUBRY, BROSE und VAN BONGAERT³ beschreiben Fälle von *QUINCKESchem Ödem*, die mit heftigen abdominellen Schmerzattacken einhergehen. Der Zusammenhang ist in der Reizung des Sympathicus zu suchen, einmal des peripher vasculären (Ödem), dann des Bauchsympathicus, bzw. des Plexus solaris.

Ist es also keineswegs unbegründet, daß Nahrungsmittelallergie und auto-toxische Shockgifte den Symptomenkomplex auslösen können, so besteht über andere Allergene und Eintrittspforten geringere Sicherheit. Doch ist es recht wahrscheinlich, daß *bakterielle Antigene* und *Infektionen* ebenfalls Bedeutung haben. Nach BARBER⁴ sind für die in späterem Alter auftretende Fälle von angioneurotischem Ödem und Urticaria eher *Bakterienstoffe* als Nahrungsproteine verantwortlich zu machen. Er konnte eine Reihe von urtikariellen und verwandten Zuständen durch Beseitigung von *Nebenhöhleneiterungen* bzw. durch *Ausschälung der Tonsillen*, durch Behandlung mit *Autovaccinen* (Streptokokken, Staphylokokken usw.) heilen oder bessern. Wie durch offenbar anaphylaktische Vorgänge bei bakterieller Infektion angioneurotische, toxische, lokalisierte Hautödeme zustande kommen können, zeigt eine Beobachtung FRASEYs⁵ an einem zur Immunisierung bestimmten Pferd. Das Tier erhielt 7 Monate lang regelmäßig subcutane Pneumokokkeninjektionen, die oft lokale Ödeme veranlaßten. Danach intravenöse Injektionen lebender Pneumokokken. Nach 9 Monaten traten 12 Tage nach intravenöser Injektion einer Kultur *unregelmäßige zirkulatorische Ödeme* an den alten subcutanen Injektionsstellen auf, die nach einigen Tagen wieder verschwanden. Man erkennt hier die Bedeutung *lokalisierter Gewebsallergie* — in diesem Fall durch bakterielles Allergen. DORST und HOPPHAN⁶ lieferten der Allergielehre einen in doppelter Hinsicht interessanten Beitrag, einmal hinsichtlich der Ätiologie des QUINCKESchen Ödems, dann bezüglich der Bedeutung der Bakterien für allergische Vorgänge.

¹ BOLTEN: Nederl. Mschr. Geneesk. 1924, Nr 7.

² PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 47, 459—468 (1931).

³ LAUBRY, BROSE u. VAN BONGAERT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 47, 378—385 (1931).

⁴ BARBER: Brit. J. Dermat. 35, Nr 6, 209 (1923).

⁵ FRASEY: C. r. Acad. Sci. Paris 1912, 72.

⁶ DORST u. HOPPHAN: J. Labor. a. clin. Med. 18, 7—11 (1932).

3 Fälle von QUINCKESCHEM Ödem zeigten zwar Hautüberempfindlichkeit gegen bestimmte Nahrungsmittel, wurden aber durch Weglassen nicht gebessert. Bei allen 3 Fällen konnten nun in mühsamen Untersuchungen *Bakterien als die Ursache* festgestellt werden, deren *Vaccinen* bei den Kranken *starke Intracutanreaktionen* gaben. Vorsichtige, langsame *Desensibilisierung* brachte in allen 3 Fällen Heilung. Im 1. Fall war es ein *Staphylococcus albus haemolyticus* aus einer Sinusitis gezüchtet. Im 2. Fall wurden aus dem Stuhl 5 Bakterienarten isoliert, von denen ein *Bacillus coli haemolyticus* sehr stark reagierte, und im 3. Fall wieder Darmbakterien, von denen ein *Bact. coli commune* die stärkste Hautreaktion gab. SIEBEN¹ schildert einen Fall, bei dem im Anschluß an eine schwere *Grippe* angioneurotische Ödeme an verschiedenen Körperstellen auftraten. SIEBEN glaubt, daß die Ödeme durch die Grippetoxine veranlaßt waren, da sie nach Ausheilung eines bronchopneumonischen Herdes verschwanden.

Für eine große Zahl von Fällen angioneurotischen Ödems gelang bisher eine Aufklärung durch allergische Vorgänge nicht, aber man beginnt ja auch erst in den letzten Jahren die Patienten in dieser Richtung genauer zu befragen und zu untersuchen. Es besteht noch keinerlei Sicherheit darüber, ob man für alle oder nur den größeren Teil dieser Erkrankung allergische Genese wird annehmen dürfen, aber die Notwendigkeit, in allen Fällen nach *Allergenen* zu suchen, besteht, und zwar auch nach anderen als den hier erwähnten. Für die allergische Genese spricht auch der von GÄNSSLEN² erhobene Befund von *Eosinophilie*. Bei einem Patienten, der an wechselnd auftretenden Ödemzuständen an Auge, Gesäß, Genitalien, Zunge, Kehlkopf usw., ferner an Migräne und Kolikanfällen litt, stellte der Autor 20% *Eosinophilie* und mehr fest und spricht diese Eosinophilie als anaphylaktische an.

MORAWITZ³ teilt einen Fall mit, bei dem *Tabakrauch* das Ödem auslöste, es schienen aber nicht das Nicotin, sondern andere Verbrennungsprodukte die schuldigen Substanzen zu sein. STERN⁴ beschrieb Überempfindlichkeit gegen *Kautschuk* als Ursache von *Urticaria* und QUINCKESCHEM Ödem und GRIMM⁵ empfiehlt, *Gummi* und *Kautschuk* als allergene Substanzen mehr als bisher zu beachten. Es ist, wie gesagt, fraglich, ob alle angioneurotischen Ödeme allergisch bedingt sind. Es ist nicht wahrscheinlich, auch MORAWITZ ist dieser Ansicht. SCHULZ⁶ beschreibt neuerdings einen Fall von QUINCKESCHEM Ödem, der sicher ausschließlich durch *echte Neurose* verursacht war. Auch sei an das *Oedème blanc* oder *Oedème rouge* erinnert, das die Franzosen als *hysterisches Symptom* beschrieben. Trotzdem möchte ich die entschiedene Mahnung aussprechen, sich nicht so schnell mit der Diagnose Neurose zu beruhigen, sondern nach einer allergischen Ätiologie eifrigst zu suchen. Besonders bei Neigung zu Glottisödem sollten wegen der großen Vorsicht, die notwendig ist, *Hautproben nur als Scarifikationen* ausgeführt werden.

Für die Entstehung des QUINCKESCHEN Ödems ist es vielleicht nicht unwichtig, daß nach TAINTER, JAMES u. VANDEVENTER⁷ Zufuhr von *p-Phenylendiamin* bei allen Tierarten zu charakteristischen Kopf- und Nackenödemen führte. *p-Phenylendiamin* ist bekanntlich identisch mit *Ursol* (s. dieses).

¹ SIEBEN: Med. Klin. 1933 I, 678.

² GÄNSSLEN: Med. Klin. 1921, Nr 40.

³ MORAWITZ: Fortschr. Ther. 2, 417.

⁴ STERN: Klin. Wschr. 1927, Nr 23.

⁵ GRIMM: Klin. Wschr. 1927, 1479.

⁶ SCHULZ: Med. Klin. 1926, H. 15.

⁷ TAINTER, JAMES u. VANDEVENTER: Aroh. internat. Pharmacodynamie 36, 152—162 (1929).

KRETZ¹ behandelte mehrere Fälle von QUINCKESchem Ödem mit *Parathyreoideaextrakt* sehr erfolgreich (dreimal täglich 2 Parathyreoidea-tabletten). Für die Wirkung kommt wohl nicht nur eine Erhöhung des *Kalkspiegels*, sondern auch noch ein *spezifischer Einfluß* in Betracht. Bezüglich der Heredität ist von Interesse, daß einem dieser Kranken 4 Geschwister an Glottisödem gestorben waren.

Bezüglich der sonstigen Therapie verweise ich auf Kapitel VIII.

XV. Allergisch-anaphylaktische Magen- und Darmstörungen.

Zu den typischen Symptomen der experimentellen Anaphylaxie, in erster Linie der Carnivoren, gehören *Erbrechen* und *Durchfälle*. SCHITTENHELM und WEICHARDT² sensibilisierten Hunde mit Eiereiweiß, reinjizierten diese Substanz nach entsprechendem Intervall und erhielten eine *Enteritis anaphylactica* mit schweren *hämorrhagischen Entzündungserscheinungen*. Die Hunde erbrachen unter heftigen Würgebewegungen, entleerten stark blutigen, dünnflüssigen Kot. Bei der Sektion war der Darm mit blutig-schleimiger Flüssigkeit gefüllt, in der Schleimhaut fanden sich zahlreiche *miliare Hämorrhagien* von der Analgegend bis zur Magenschleimhaut hinauf. Die Autoren stellten sich vor, daß *beim Menschen* auch durch *stomachale* Aufnahme von Proteinsubstanzen anaphylaktische Durchfälle dann entstehen könnten, wenn bei *besonderer Durchlässigkeit des Darmes* Nahrungseiweiß unverändert in die Zirkulation gebracht würde und dadurch eine Sensibilisierung zustande käme. Wiedereinnahme des gleichen Eiweißkörpers würde die anaphylaktischen Darmerscheinungen auslösen.

Schon vor diesen Untersuchungen beschrieben O. NEUBAUER und STÄUBLI³ „*eosinophile*“ *Darmkatarrhe*. Sie meinten damit nicht die Eosinophilie, die man im Blut und Darmschleim bei Darmstörungen infolge von *Helminthen* sieht. Die Autoren beschreiben zunächst zwei ganz ähnlich verlaufene Fälle von akutem Brechdurchfall: ganz akuter Beginn, schwer gestörtes Allgemeinbefinden mit kleinem Puls, kein Fieber, Diarrhöen, Erbrechen, Albuminurie, im Urin reichlich Indican, rasche Genesung. In beiden Fällen auf der Höhe der Erkrankung neben der *Eosinophilie* (bzw. CHARCOT-LEYDENSchen Kristallen) des Darminhalts völliges *Fehlen der Eosinophilen im Blut*. Die Deutung der Autoren ist einleuchtend, daß dieses Verschwinden im Blut analog den HEINEKE-DEUTSCHMANNschen⁴ Befunden beim Asthma durch das Auswandern der acidophilen Zellen an den Ort der Erkrankung zu erklären sei. — Bei einem weiteren Fall bestand Verdacht auf Dysenterie, ohne daß diese sichergestellt wurde, ein dritter war bemerkenswert durch die Kombination mit *nervösen Erscheinungen*, „wie sie auch bei anderen nichtenteritischen eosinophilen Erkrankungen beobachtet werde“. Der fünfte Fall war durch die auch im Blute reichlich, *bis zu 15% vorhandenen eosinophilen Zellen* bemerkenswert, in den reichlich

¹ KRETZ: Wien. med. Wschr. 1932 II, 1256—1258.

² SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Dtsch. med. Wschr. 1911, Nr 19.

³ NEUBAUER, O. u. STÄUBLI: Münch. med. Wschr. 1906, Nr 49.

⁴ HEINEKE-DEUTSCHMANN: Münch. med. Wschr. 1906, 792.

schleimigen Auflagerungen der Darmwand befanden sich zahlreiche Eosinophile und CHARCOT-LEYDENSche Krystalle; die Natur der rectalen Affektion schien „auf eine *eigenartige Erkrankung*“ hinzuweisen. Bei drei weiteren ähnlichen Fällen wurde *rektoskopiert* auf der lebhaft geröteten samtartig aufgelockerten Rectalschleimhaut fanden sich linsen- bis erbsengroße, gelblich-weiße, leicht abstreifbare Auflagerungen, die bei der mikroskopischen Untersuchung eosinophile Leukozyten, Granulahaufen, und CHARCOT-LEYDENSche Krystalle enthielten. Nach dem Abstreifen des Belags blieb eine stark gerötete, leicht blutende, aber nicht deutlich vertiefte Schleimhautstelle (Erosion) zurück. Nirgends waren tiefere Geschwüre oder Narben zu sehen. NEUBAUER und STÄUBLI bezeichnen weiterhin als charakteristisch für das Leiden, daß es *in einzelnen, mitunter sehr heftigen, Wochen bis Monate andauernden Schüben* auftritt mit meist völlig freien Intervallen. Damals stand die Lehre von der Anaphylaxie noch in ihren Anfängen. Aber den Autoren fiel die *große Wesensverwandtschaft mit dem Bronchialasthma* naturgemäß auf, bei zwei ihrer Patienten konnten sie auch häufig sich wiederholende *Hautausschläge in der Kindheit* feststellen. Die Ähnlichkeit dieser Zustände beim Menschen mit der Enteritis anaphylactica des Hundes wird niemand bestreiten können.

Einige Jahre später hielt v. STRÜMPELL¹ einen Vortrag über die Beziehungen des Asthmas zur „*exsudativen Diathese*“. Neben anderen Erscheinungen wie Urticaria, intermittierenden Gelenkschwellungen usw., die wir jetzt auch als allergische bezeichnen, spricht er von *Magen-Darmstörungen*, die dem Bronchialasthma entsprechen. Für den Magen denkt er besonders an gewisse Zustände von *Supersekretion*, an die ROSSBACHSche *Gastroxyntosis*, gewisse mit Sekretionsstörungen verlaufende *Gastralgien*. Viel klarer erscheint ihm aber der Zusammenhang mit gewissen *Darmstörungen* zu sein, in erster Linie der *Colica mucosa*. Anfallsweise auftretende Sekretionsstörungen der Dickdarmschleimhaut, fast ausnahmslos bei „*nervösen*“ Menschen, mit *heftigem Kolospasmus* (analog dem Bronchospasmus der Asthmatiker!) verbunden, bei denen auch die *lokale Eosinophilie* im Sekret der Darmschleimhaut nicht selten nachweisbar ist. v. STRÜMPELL glaubt die Colica mucosa in gewissem Sinne als „*Darmasthma*“ bezeichnen zu dürfen. AKERLAND² stellte schon vor geraumer Zeit Eosinophilie bei Fällen von *Enteritis membranacea* fest. H. J. WIENER³ setzte die Untersuchungen über die Eosinophilie des Darmschleims fort und kam zu dem Ergebnis, daß das Vorkommen von eosinophilen Zellen im Darmschleim *nicht als häufig zu bezeichnen* sei, daß ihr Auftreten jedenfalls *auf etwas Besonderes* hinweise und wohl Krankheiten *einheitlichen Charakters* kennzeichne. Auch WIENER weist in einem Fall auf den Zusammenhang mit *Asthma bronchiale* hin.

Schon aus dem bisher Mitgeteilten ist unter Berücksichtigung unserer jetzt erweiterten Kenntnisse die Wahrscheinlichkeit eine außerordentlich große, daß wir in den sogenannten *eosinophilen Darmkatarrhen* tatsächlich nichts anderes zu sehen haben als Fälle von *Enteritis anaphylactica*. Vielleicht sagen wir jedoch besser *Enteritis allergica*. Denn es ist nicht anzunehmen, daß stets *typische Anaphylaxie* mit *Sensibilisierung* vorliegt, sondern es ist hier wie bei allen

¹ STRÜMPELL, v.: Med. Klin. 1910, Nr 23.

² AKERLAND: Arch. Verdgskrkh. 1 (1896).

³ WIENER, H. J.: Berl. klin. Wschr. 1912, Nr 6.

in diesem Buch besprochenen Erkrankungen mit den *verschiedensten Allergenen*, mit *allergischer Bereitschaft* und auch mit *primären Shockgiften* zu rechnen.

Nun haben EPPINGER und HESS¹ in ihrer bekannten Arbeit über die Pathologie des vegetativen Nervensystems die Vermutung ausgesprochen, daß solche eosinophile Katarrhe sich vielleicht allein durch *erhöhten Vagustonus* erklären ließen. Sahen sie doch auf *Pilocarpin*, das Vagusreizmittel, bei Kaninchen Eosinophilie auftreten, während das den Sympathicas reizende *Adrenalin* die acidophilen Zellen verminderte. Sie führen auch einen Fall an, der neben Zeichen von Vagotonie Eosinophilie des Darmschleims aufwies. Ich glaube, wir dürfen heute ruhig sagen, daß *Vagotonie allein* nicht zur Herbeiführung dieses Syndroms ausreicht, sonst müßte bei der Häufigkeit vagotonischer Zustände der eosinophile Darmkatarrh viel häufiger sein, als er nach allgemeiner Beobachtung und den Feststellungen WIENERS tatsächlich ist. Andererseits schlägt uns jedoch der vagotonische Zustand die Brücke zur Anaphylaxie und gerade die neueren Forschungen SCHITTENHELMs und TONIETTIs haben die Bedeutung des Nervus vagus für allergisch-anaphylaktische Vorgänge in neue Beleuchtung gerückt. Man vgl. S. 17.

Für den Zusammenhang heftiger akuter Magen-Darmerscheinungen mit anderen allergischen Zuständen sind unlängst mitgeteilte Fälle SCHORERS² aus seiner vorn schon zitierten Arbeit von Interesse, von denen einige kurz angeführt seien:

1. 29jährige Frau erkrankt plötzlich mit Erbrechen und Durchfall ohne sicheren Diätfehler. Gleichzeitig *Jucken* in den Händen, deutliche *Urticariaquaddeln* und *Exanthem flecken*. Auf *Adrenalin* auffallend rasch Besserung.

2. 48jährige Dame leidet an *Asthma bronchiale*. Plötzliche Erkrankung mit *QUINCKESchem Ödem* im Gesicht, generalisierter *Urticaria*, heftigen bohrenden *Leibschmerzen* mit *Erbrechen* und *Durchfall*. Sämtliche Erscheinungen verschwanden wie abgeschnitten auf *Adrenalin*.

3. 23 Jahre alte Frau, *gravid*. Vor 3 Jahren *Anschwellungen der Arme* mit roten *Flecken*. Jetzt wieder Schwellungen und starkes Armreißen. Gelegentlich auch *Anschwellung der Lippen*. Nach einer Mahlzeit von Salat und kaltem Aufschnitt plötzlich *heftigste Leibschmerzen* und riesige *Entleerungen* breiigen Stuhls, große Blässe, sehr kleiner Puls. In der Frühe explosionsartige Entleerung großer *Schleimmassen*. Nach eintägigem Zwischenraum erschien ein *typisches Ödem der Oberlippe* zugleich mit riesigen *Urticariaquaddeln* am Gesäß und der Hinterseite der Oberschenkel. Nach 1 Tag war alles verschwunden. Es ist schade, daß bei dieser Kranken die Darmschleimmassen nicht auf Eosinophilie und CHARCOT-LEYDENSche Kristalle untersucht werden konnten. Man hat bei den SCHORERSchen Fällen den überzeugenden Eindruck, daß *Urticaria*, *QUINCKESches Ödem* und Gastroenteritis eine *gemeinschaftliche Ursache* haben.

Diese Beispiele mögen genügen als Hinweis und Aufforderung, bei akuten Magen-Darmsymptomen dunkler Genese auf diese Zusammenhänge zu achten. Noch einige Worte über das *isolierte periodische Erbrechen*, wie es bei Erwachsenen und besonders bei älteren Kindern häufig sich zeigt. Dieses Erbrechen hat wohl sicher *Beziehungen zur Migräne* und nicht wenige Migränekranke stellen bei der Beschreibung ihres Leidens das gleichzeitige „*Gallebrechen*“ in den Vordergrund. Auch KUTTNER³ konnte den Zusammenhang zwischen „*nerwösem*“ Erbrechen und Migräne bestätigen und führt beide Krankheiten auf

¹ EPPINGER u. HESS: Z. klin. Med. 68, 226.

² SCHORER: Schweiz. med. Wschr. 1925, Nr 16.

³ KUTTNER: Med. Klin. 1912, 809.

eine konstitutionelle Veranlagung zurück. KORYBAT¹ hält ebenfalls beim periodischen Erbrechen der Kinder wegen seines *familiären Auftretens* eine *Diathese* für naheliegend. Bei Kindern besonders ist das Symptom der *Acetonämie* häufig bei diesen Zuständen beobachtet worden, man kann ihm keine ursächliche Rolle, sondern nur die einer sekundären Folgeerscheinung zubilligen. BONDYTSHECK² weist auf die *neuroarthritische Konstitution*, das häufige Zusammentreffen mit *Enterocolitis membranacea* hin. Wegen der Unsicherheit über ätiologische Momente hat man an *Störungen der entgiftenden Funktion der Leber* gedacht (RACHFORD). Auch mit dieser Vorstellung wird wieder die Möglichkeit *enteral entstandener Shockgifte* nahegerückt. Es kommt dazu, daß sich vielen Autoren *vegetabilische Diät* gut bewährt hat. Hat man sich erst mit dem Gedanken vertraut gemacht, daß auch hier *alle möglichen Allergene* eine Rolle spielen könnten, so ist die Ansicht McCLEAVES³, es wäre in solchen Fällen stets irgendwo ein *Infektionsherd* (Adenoide, Tonsillen, Darm, Appendix) vorhanden, nicht ohne weiteres zu verwerfen. Könnten doch von solchen Herden aus *Sensibilisierungen* stattfinden und schließlich anaphylaktische Vorgänge ausgelöst werden.

Eine schon von SCHITTENHELM und WEICHARDT⁴ angenommene, jüngst auch von STORM VAN LEEUWEN⁵ vermutete *erhöhte Durchlässigkeit des Darms für Allergene* könnte eine weitere Grundlage solcher Bereitschaft darstellen.

So werden wir schließlich zu den *akuten Magen-Darmstörungen* geführt, die schon seit langem mit *Idiosynkrasien* in Zusammenhang gebracht werden. Bei den in Kapitel IV angeführten Beispielen ist des öfteren der Eintritt von *Erbrechen* und *Durchfall* erwähnt. Es ist jedem Arzte bekannt, daß von den Nahrungsmitteln besonders häufig gegen *Eier, Schaltiere* und *Fische*, dann gegen allerlei *Früchte*, wie *Erdbeeren* Idiosynkrasien zu bestehen scheinen. Über die Art dieser Allergene ist dem nichts hinzuzufügen, was früher schon gesagt wurde. Nur daß sie auch das besondere allergische Symptom heftiger gastrointestinaler Reizzustände auslösen können, sei hier noch einmal eigens betont. Und das gilt schließlich auch für *primär gebildete Shockgifte*. STORM VAN LEEUWEN⁵ u. a. haben beobachtet, daß anscheinend ein gewisser *Alterungs- und Zersetzungszustand der Nahrungsmittel* sie zur Auslösung allergischer Symptome besonders geeignet macht. Hier dürften *histaminartige Substanzen* eine Rolle spielen. Aber von der Güte der Nahrungsmittel abgesehen ist es denkbar, daß im Darm mancher Menschen *abnorm starke bakterielle Zersetzungen* vor sich gehen, deren Produkte durch eine vielleicht konstitutionell oder erworben *gestörte Entgiftungsfunktion der Leber* ungenügend abgebaut werden. So könnten dem Histamin ähnliche Substanzen ihre Wirkungen entfalten, die sich bei diesem Stoff bekanntlich ja auch auf die Darmschleimhaut erstrecken.

ROWE⁶ legt der *Nahrungsmittelallergie*, besonders auch hinsichtlich der Auslösung von *Magen-Darmsymptomen*, große Bedeutung bei. Die verschiedensten

¹ KORYBAT: Przegl. pedaytr. 1912. Zit. nach Zbl. inn. Med. 3.

² BONDYTSHECK: Zit. nach Zbl. inn. Med. 4.

³ McCLEAVE: J. amer. med. Assoc. 1913, Nr 20.

⁴ SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Siehe S. 18.

⁵ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

⁶ ROWE: Amer. J. med. Sci. 183, 529—537 (1932).

in diesem Buch besprochenen Erkrankungen mit den *verschiedensten Allergenen*, mit *allergischer Bereitschaft* und auch mit *primären Shockgiften* zu rechnen.

Nun haben EPPINGER und HESS¹ in ihrer bekannten Arbeit über die Pathologie des vegetativen Nervensystems die Vermutung ausgesprochen, daß solche eosinophile Katarrhe sich vielleicht allein durch *erhöhten Vagustonus* erklären ließen. Sahen sie doch auf *Pilocarpin*, das Vagusreizmittel, bei Kaninchen Eosinophilie auftreten, während das den Sympathicus reizende *Adrenalin* die acidophilen Zellen verminderte. Sie führen auch einen Fall an, der neben Zeichen von Vagotonie Eosinophilie des Darmschleims aufwies. Ich glaube, wir dürfen heute ruhig sagen, daß *Vagotonie allein* nicht zur Herbeiführung dieses Syndroms ausreicht, sonst müßte bei der Häufigkeit vagotonischer Zustände der eosinophile Darmkatarrh viel häufiger sein, als er nach allgemeiner Beobachtung und den Feststellungen WIENERS tatsächlich ist. Andererseits schlägt uns jedoch der vagotonische Zustand die Brücke zur Anaphylaxie und gerade die neueren Forschungen SCHITTENHELMs und TONIETTIs haben die Bedeutung des Nervus vagus für allergisch-anaphylaktische Vorgänge in neue Beleuchtung gerückt. Man vgl. S. 17.

Für den Zusammenhang heftiger akuter Magen-Darmerscheinungen mit anderen allergischen Zuständen sind unlängst mitgeteilte Fälle SCHORERS² aus seiner vorn schon zitierten Arbeit von Interesse, von denen einige kurz angeführt seien:

1. 29jährige Frau erkrankt plötzlich mit Erbrechen und Durchfall ohne sicheren Diätfehler. Gleichzeitig *Jucken* in den Händen, deutliche *Urticariaquaddeln* und *Exanthem flecken*. Auf *Adrenalin* auffallend rasch Besserung.

2. 48jährige Dame leidet an *Asthma bronchiale*. Plötzliche Erkrankung mit *QUINCKEschem Ödem* im Gesicht, generalisierter *Urticaria*, heftigen bohrenden *Leibschmerzen* mit *Erbrechen* und *Durchfall*. Sämtliche Erscheinungen verschwanden wie abgeschnitten auf *Adrenalin*.

3. 23 Jahre alte Frau, *gravid*. Vor 3 Jahren *Anschwellungen der Arme* mit roten *Flecken*. Jetzt wieder Schwellungen und starkes Armreißen. Gelegentlich auch *Anschwellung der Lippen*. Nach einer Mahlzeit von Salat und kaltem Aufschnitt plötzlich *heftigste Leibschmerzen* und riesige *Entleerungen* breiigen Stuhls, große Blässe, sehr kleiner Puls. In der Frühe explosionsartige Entleerung großer *Schleimmassen*. Nach eintägigem Zwischenraum erschien ein *typisches Ödem der Oberlippe* zugleich mit riesigen *Urticariaquaddeln* am Gesäß und der Hinterseite der Oberschenkel. Nach 1 Tag war alles verschwunden. Es ist schade, daß bei dieser Kranken die Darmschleimmassen nicht auf Eosinophilie und CHARCOT-LEYDENSche Kristalle untersucht werden konnten. Man hat bei den SCHORERSchen Fällen den überzeugenden Eindruck, daß *Urticaria*, *QUINCKEsches Ödem* und Gastroenteritis eine *gemeinschaftliche Ursache* haben.

Diese Beispiele mögen genügen als Hinweis und Aufforderung, bei akuten Magen-Darmsymptomen dunkler Genese auf diese Zusammenhänge zu achten. Noch einige Worte über das *isolierte periodische Erbrechen*, wie es bei Erwachsenen und besonders bei älteren Kindern häufig sich zeigt. Dieses Erbrechen hat wohl sicher *Beziehungen zur Migräne* und nicht wenige Migränekranke stellen bei der Beschreibung ihres Leidens das gleichzeitige „*Gallebrechen*“ in den Vordergrund. Auch KUTTNER³ konnte den Zusammenhang zwischen „*ner-vösem*“ Erbrechen und Migräne bestätigen und führt beide Krankheiten auf

¹ EPPINGER u. HESS: Z. klin. Med. 68, 226.

² SCHORER: Schweiz. med. Wschr. 1925, Nr 16.

³ KUTTNER: Med. Klin. 1912, 809.

des Weglassens und Wiedergebens exakt nachgewiesen wird, wobei Eosinophilie und Hautproben wesentliche Stützen sein können¹.

GUTMANN RENÉ² (Paris) führt an Symptomen, die durch Nahrungsmittelallergie beobachtet werden können, an:

Im Mund Schleimsekretion und *pseudomembranöse Auflagerungen, Quaddelbildung* in der Speiseröhre (z. B. nach Erdbeeren). *Erbrechen, heftige Oberbauchschmerzen. Gallenblasenkoliken, heftige Leibschmerzen mit Diarrhöen, Hämatemesis, blutig-schleimige Stühle* usw. KARRENBERG³ sah nach Genuß von Schweinefleisch *Herpes* der Mundschleimhaut. Für *spastische Obstipation*, sonstige Reizbarkeit des Colons, für *Colica mucosa* und ähnliche Zustände nehmen DORST und MORRIS⁴ eine Allergie des Darmkanals *gegen bestimmte normale Darmbakterien* an. Die Überempfindlichkeit wurde mit Hilfe von Vaccinen normaler Darmbakterien (Coli, Faecalis, Proteus, B. cloacae, B. nemos. capsul. usw.) untersucht, die intracutan injiziert wurden. Es ergaben sich lokale und Allgemeinreaktionen, positiv meist nur bei gastrointestinalen Störungen. Durch lang dauernde Vaccinierung sei auch eine Desensibilisierung möglich.

KENNEDY⁵, der von akuten, sowie subakuten und chronischen Fällen der Nahrungsmittelallergie spricht, ist unter anderem der Ansicht, daß Symptome einer *Colitis mucosa* und einer *chronisch erhöhten Peristaltik* stets an Allergie denken lassen sollten. Besonders sollen als Allergene in Betracht kommen: *Weizen, Eier und Milch*. Fernerhin: *Schokolade, Kraut, Tomaten, Orangen, Kartoffeln, Blumenkohl, Erdbeeren, Bananen, Nüsse, Gelbrüben, Schweinefleisch*. Diätproben seien wichtiger als Hauttests.

Von italienischer Seite wird sogar für das *Magengeschwür* eine allergische Ätiologie für möglich gehalten (AMOROSI⁶). Der Autor geht allerdings von der Hypothese aus, daß das Ulcus durch eine Gleichgewichtsstörung zwischen Magenferment und -antiferment zustande komme. Machte er nun Kaninchen und Hunde gegen Pferdeserum anaphylaktisch, so zeigten sie 12 Stunden nach dem anaphylaktischen Shock eine Verminderung des Antipepsins und Antilabs. Durch diese Verminderung des Blutantipepsins komme es zu Störungen in der Magenwand, die dann ihre Resistenz gegen das peptische Ferment einbüße.

Auch KERN und STEWART⁷ zogen das *Duodenalulcus* in den Bereich einer allergischen Betrachtungsweise mit ein. Sie fanden bei einem Geschwürspatienten, daß anscheinend immer wieder die gleichen Speisen Symptome auslösten. Sie prüften daher eine Anzahl von Ulcuskranken auf Allergiesymptome. Unter 32 Kranken fanden sie neunmal in der Familie und vierzehnmal (40%) bei den Kranken selbst eine Art allergische Diathese, d. h. Vorkommen von Asthma, Heufieber, Urticaria, Ekzem oder Migräne. Eosinophilie fehlte bei den meisten (nur bei 2%). Die Prüfung auf Nahrungsmittelallergie mit Hauttests und durch Ernährungsversuche ergaben jedoch kein eindeutiges Resultat.

Aus diesen Mitteilungen ist zu ersehen, daß die *allergische Grundlage des Magengeschwürs* eine noch sehr wenig gefestigte ist. Da aber allergische Vorgänge für so manches pathologische Geschehen eine größere Bedeutung haben, als wir uns im Augenblick vielleicht vorstellen können, mögen solche vortastende

¹ RICHET vgl. S. 270. — Vgl. auch KUTTNER: Fortschr. Ther. 1930.

² GUTMANN, RENÉ: Presse méd. 1932 II, 1654—1657.

³ KARRENBERG: 36. Bericht des Heufieberbundes 1933, 159.

⁴ DORST u. MORRIS: Amer. J. med. Sci. 180, 650—656 (1930).

⁵ KENNEDY: Brit. med. J. 1932, Nr 3729.

⁶ AMOROSI: Ann. ital. Chir. 9, 949—975 (1930).

⁷ KERN u. STEWART: J. Allergy 3, 51—57 (1931).

Arbeiten als Anregung dienen. So denken z. B. auch FODOR und KUNOS¹ (Pest) an die Möglichkeit einer allergischen Entstehung mancher mit Eosinophilie einhergehenden Anfälle im *Bereich der Gallenwege*. Eine ähnliche Hypothese vertritt SINGER² (Wien).

B. DATNER³ beschäftigt sich mit den nervösen Erscheinungen alimentärer Überempfindlichkeit. Als hervorstechendes psychisches Begleitsymptom erwähnt er unbestimmte Angst, die sich bis zu schweren depressiven Verstimmungen steigern könne.

Für alle diese Fragen ist vorläufig noch viel Kritik am Platz. So sei auch ein Autor wie MELLI⁴ angeführt, der die Häufigkeit der echten allergischen Erkrankungen des *Verdauungsapparates* als sehr gering einschätzt, auch sieht er sie nur als Teilerscheinung einer allergischen Allgemeinerkrankung an. Der Nachweis einer bestehenden Allergie an Haut oder Blut gelang ihm sehr selten.

Einer der ersten Autoren, der die nutritive Allergie besonders hoch bewertete und sie zum Hauptobjekt seiner Forschungen machte, war RICHEL. LAROCHE, RICHEL fils und SAINT GIRONS gaben ein Buch heraus, dessen englische Übersetzung von ROWE mir vorlag: *Alimentary Anaphylaxis* (Berkeley 1930). Auch ROWE veröffentlichte ein Buch: *Food Allergy* (Philadelphia: Lea und Febiger 1931). Von RICHEL stammt meines Wissens das Verfahren, das Nahrungsallergen in täglicher ansteigender Quantität zu verabreichen. Er unterscheidet 3 Allergieformen, eine schwere, eine leichte und eine chronische. „Die Nahrungsallergie ist häufiger als man denkt“, sagt RICHEL, darum ist es für den Arzt vor allem wichtig, an sie zu denken. RICHEL ist auch der Ansicht, daß man allergische Magen-Darmstörungen in der Regel nur bei Nahrungsmittelallergie findet.

In Deutschland setzt sich, wie schon erwähnt, seit Jahren mit Temperament C. FUNK⁵ für die große Bedeutung einer Allergisierung durch unsere alltäglichen Nahrungsmittel ein. Er räumt diesen so entstandenen Sensibilisierungen eine hervorragende Rolle für die Ätiologie aller möglichen Erkrankungen ein, wobei er wohl doch in mancher Hinsicht zu weit geht. Aber wir stehen auch hier noch am Anfang unserer Erkenntnisse. Für sehr beherzenswert halte ich FUNKS *allgemeine Diät* (von ihm auch *Basiskost* genannt) für Allergiekranke, sowie seine *Suchkost*, Näheres darüber S. 161. Seiner vor kurzem erschienenen monographischen Darstellung der „*nutritiven Allergie*“ kann viel Hypothetisches, aber auch heuristisch und praktisch-klinisch Wertvolles entnommen werden.

In Amerika hat besonders DUKE die alimentäre Allergie bearbeitet.

Eine neue kleinere Zusammenfassung über alimentäre Allergie erschien vor kurzem von L. ADELSBERGER und H. MUNTER⁶. Sie gruppieren die Allergene dieser Allergiegruppe in Nahrungsmittel, Arzneistoffe und Darmparasiten (Bakterien, Pilze, tierische Parasiten). Sie weisen darauf hin, daß die Wurmallergie anscheinend sehr verbreitet ist und offenbar gerade die *Oxyuriasis* der Kinder für so manche allergische Zustände die Ursache darstellt. — Wichtig ist ferner der Hinweis, daß die Resorption nutritiver Allergene anscheinend

¹ FODOR u. KUNOS: Arch. Verdgskrkh. 51.

² SINGER: Klin. Wschr. 1933, S. 1631 (Sitzung).

³ DATNER, B.: Nervenarzt 1931, H. 10.

⁴ MELLI: Arch. ital. Mal. Appar. diger. 1, 3—24 (1931).

⁵ FUNK: Siehe S. 157.

⁶ ADELSBERGER, L. u. H. MUNTER: Abh. Verdgskrkh. 12, H. 5 (1934).

durch *Alkoholgenuß* gesteigert wird (HAJÓS, KLEINSCHMIDT), ähnlich wirkt nach FUNK der Kaffee. Zustände von *Niereninsuffizienz* können vielleicht das Auftreten nutritiver Sensibilisierungen begünstigen. Leider versagen die Hauttests gerade bei der nutritiven Allergie nicht selten, was nach ADELSBERGER und MUNTER seinen Grund möglicherweise darin hat, daß die Nahrung nicht in der ursprünglichen Form resorbiert wird. Diätetisch gehen die Autoren folgendermaßen vor: Zuerst Entleerung des Darms, dann am 1. Tag nur Tee mit Zucker. Am nächsten Tag Kartoffeln in Püreeform und einzelne leichte Gemüse (Mohrrüben und Blumenkohl). Dann werden die Mehle und Schleime, sowie die Fette, die höchstens 2—3 Tage ausgeschaltet werden können, allmählich in Anlehnung an den klinischen und Testbefund zugefügt, wobei die rein pflanzlichen Fette bevorzugt werden. Wenn diese Kost beschwerdefrei vertragen wird, werden in Zwischenräumen von mehreren Tagen die tierischen Nahrungsmittel (Milch, Ei und Fleisch) versucht. Je langsamer und vorsichtiger der Aufbau, desto mehr Aussicht auf Erfolg.

XVI. Die Migräne.

Die Auffassung der Migräne oder besser gewisser Migränefälle als allergischer Zustände bietet der pathogenetischen Erkenntnis nicht geringe Schwierigkeiten, besonders da sie mit landläufigen bisherigen Vorstellungen über den biologischen Mechanismus dieses krankhaften Zustandes nicht harmoniert. Es ist daher notwendig etwas weiter auszuholen.

Der Name *Migräne* kommt bekanntlich von *Hemikrania*, halbseitigem Kopfschmerz, doch steht es fest, daß nicht alle Migräneanfälle sich auf die eine Kopfhälfte beschränken. Auch wird es niemand einfallen, jeden halbseitigen Kopfschmerz Migräne zu nennen, etwa einen solchen, der von einem Tumor oder einem eitrigem Ohrprozeß herrührt. Wesentlich für die Migräne ist, wie für das Asthma *das Paroxysmale*, das anfallsweise Auftreten heftiger, oft heftigster Schmerzen, sehr häufig begleitet von allerlei Nebenerscheinungen, vom einfachen Flimmerskotom bis zu Lähmungen, Sprachstörungen, ja psychischen Verwirrungen. Alles verschwindet wieder nach dem Anfall, der oft auch von einer Art *Aura* eingeleitet, von *Polyurie* und heftigen *Magen-Darmstörungen* begleitet wird¹.

Bezüglich der Magen-Darmstörungen, besonders des von den Migränekranken so oft erwähnten „*Gallebrechens*“ vgl. Kapitel XIII.

Gibt es bestimmte *körperliche Konstitutionen*, die zu Migräne disponieren, was schafft überhaupt eine *Prädisposition*, welche Rolle spielt die *Heredität*? HAHN und STEIN² finden ihr Material zum größten Teil dem *asthenischen* Konstitutionstypus im Sinne KRETSCHMERS angehörig, mit kleinem Herz und schmalem Gefäßband, Splanchnoptose, Blässe, Muskelschwäche. Sie sprechen von einem somatisch-degenerativen Typus mit Dyshormonie. Bemerkenswert ist auch, daß HAHN und STEIN in 65% hereditäre Lues annehmen zu dürfen glauben. Die *vagotonische* und *athyreotische* Konstitution war in LAUDENHEIMERS³

¹ Vgl. auch COHNHEIM: *Viscerale Migräne*. Jkurse ärztl. Fortbild. 1916.

² HAHN u. STEIN: 12. Jahresversammlung deutscher Nervenärzte in Halle 1922.

³ LAUDENHEIMER: *Ther. Gegenw.* 1922, H. 6.

Material vorherrschend. CURSCHMANN¹ spricht von der Zugehörigkeit zum *spasmophilen*, hypoparathyreoiden Typus. *Ich glaube nicht, daß sich die Migräne auf einen besonderen Typus beschränkt oder ihn nur bevorzugt.* Wir haben bei unserem Material neben Asthenikern auch nicht wenig kräftige Leute und Pykniker, ferner Kranke mit Kröpfen und thyreotoxischen Anzeichen. Bei der Betonung des Degenerativen mag man sich erinnern, daß die Migräne keine seltene Erscheinung bei geistig sehr hochstehenden Leuten ist, ich erinnere an berühmte Männer, wie MÖBIUS und DU BOIS-REYMOND.

Etwas ist jedoch sicher, die Migräne ist eine *ausgesprochen hereditäre Erkrankung*. SCHULTZE² nennt die Heredität sogar das pathogenetisch einzig Sichere. Man kann vielleicht mit ULRICH³ von der ZIEHENSCHEN Klinik von *hemikranischer Diathese* sprechen. Die Vererbung ist meist dominant.

Ein Zusammenhang mit *Gicht* ist immer wieder behauptet worden. TROUSSEAU nannte bekanntlich die Migräne eine Tochter der Gicht, HAIG⁴ spricht von „*Harnsäurekopfschmerz*“, CROFTAN⁵ fand die endogene Urinharnsäure vermindert, die exogene in der Ausscheidung verschleppt, ihm ist die Migräne eine atypische Gicht, purinarmer Ernährung die wichtigste Therapie. Das große, von M. ULRICH³ zusammengestellte Material der ZIEHENSCHEN Klinik ergab nur einen geringen Zusammenhang. ULRICH macht auch darauf aufmerksam, daß die Migräne im Alter meist abnehme, was man ja von der Gicht nicht behaupten könne. (Daran könnte allerdings vielleicht auch das verschiedene Erfolgsorgan schuld sein.) Die gichtisch-arthritische Anlage entspricht nun meist dem *pyknischen* Typus. HAHN und STEIN fanden bei Migräne vorwiegend *Astheniker*, man erkennt die *Unsicherheit hinsichtlich konstitutioneller Momente*.

Näher verwandt als mit der Gicht ist die Migräne vielleicht mit der *Epilepsie*. Schon MÖBIUS⁶ trat für einen Zusammenhang ein. Es ist nicht zu bestreiten, daß die motorischen und sensiblen Reizerscheinungen an Epilepsie erinnern (CAESAR⁷), manche Anfälle von Migräne verlaufen so schwer, daß nach BINSWANGER⁸ ihre Abgrenzung gegen epileptische Anfälle Schwierigkeiten bereitet, besonders wenn man noch leichtere epileptische Zustände, Äquivalente, in Betracht zieht. Auch bei unserem eigenen Migränematerial verfügen wir über einen Fall, bei dem neben Migräne Anfälle von Bewußtlosigkeit bestanden. Auch Verwirrtheit mit akustischen und optischen Halluzinationen kommt vor⁹. PASTROVICH¹⁰ hebt hervor, daß die hemikranischen Äquivalente oft ganz den epileptischen Dämmerzuständen gleichen und beschreibt einen Fall, bei dem der hemikranische Zustand sogar zu einem Mord führte. Eine andere Krankengeschichte teilt RANSOW mit, hier alternierten Migräneanfälle mit 4 Wochen

¹ CURSCHMANN: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 51.

² SCHULTZE: Erg. inn. Med. 21 (1922).

³ ULRICH: Mschr. Psychiatr. 1912, 31. Erg.-H.

⁴ HAIG, A. (London): Harnsäure als ein Faktor bei Entstehung von Krankheiten. Übersetzt von M. BIRCHER-BENNER. Berlin 1902.

⁵ CROFTAN: Internat. med. J. 1912, 19.

⁶ MÖBIUS: NOTHNAGELS Handbuch, Bd. 12, Teil 3.

⁷ CAESAR: Med. Klin. 1913.

⁸ BINSWANGER: Die Epilepsie. Wien u. Leipzig 1913.

⁹ Vgl. HOEFLMAYR: Neur. Zbl. 1903, Nr 3.

¹⁰ PASTROVICH: Giorn. Psychiatr. clin. 1913, 445.

lange dauernden Dämmerzuständen mit retrograder Amnesie. Nicht zum wenigsten sprechen auch die hereditären Beziehungen für einen Wesenszusammenhang. Darauf weist besonders BUCHANAN¹ hin, er sucht an einem großen Material zu beweisen, daß die Vererbung der Migräne den MENDELSchen Gesetzen folgt. Das Zahlenverhältnis der Geschwister mit Migräne zu jenen ohne Migräne erwies sich als 1 : 3,08. In den Familien, in denen Epilepsie mit Migräne vorkam, wurde für Epilepsie und Migräne zusammen das gleiche Verhältnis 1 : 3,09 gefunden. Von den 64 Kindern dieser Familie hatten 44 Epilepsie und 20 Migräne. BUCHANAN glaubt ohne weiteres, daß Epilepsie und Migräne durch die gleiche Erbanlage bedingt seien. In der Zusammenstellung STIEFLERS² waren 75 Fälle von Migräne verwandt mit Epileptikern. Er erzielte in allen 75 Fällen Besserung mit Luminal und führt auch diese auf die Verwandtschaft mit Epilepsie zurück. Aber auch vorsichtiger Äußerungen werden laut. So meint PETZ³, man dürfe wegen der Ähnlichkeit hemikranischer Dämmerzustände mit epileptischen nicht ohne weiteres eine Wesensgleichheit beider Erkrankungen annehmen und bezweifelt den Zusammenhang; auch nach PHILLIPS⁴ bestehen zwischen beiden Krankheiten keine inneren Beziehungen. Das ist allerdings nach den Ergebnissen der Erblichkeitsforschungen vielleicht zu viel gesagt. Ich möchte aber eines fragen: Was ist denn das Wesen der genuinen Epilepsie? Wir wissen es nicht und es ist sehr fraglich, ob sie eine einheitliche Pathogenese hat. Ich möchte noch weiter begründen, daß das auch für die Migräne fraglich ist und so haben wir allen Grund, über die Beziehungen der beiden Krankheitsbilder vorsichtig zu urteilen.

Geben uns so konstitutionelle Momente wenig sichere pathogenetische Anhaltspunkte, so wollen wir jetzt unsere Aufmerksamkeit auf den *biologisch-pathologischen Vorgang* beim Migräneanfall richten. Die älteste und wohl auch primitivste Anschauung, wie sie etwa TISSOT (1813) vertritt, ist die eines einfachen *Reflexes*. Ein sensibler Reiz würde von irgendeinem primär affizierten Organ, etwa dem Magen, dem Uterus auf direktem nervösem Reflexweg ohne Vermittlung von Gefäßen auf die entsprechenden Gegenden des Gehirns überspringen. Nach MÖBIUS und KRAFFT-EBING kommt nur die *Gehirnrinde* in Betracht. MÖBIUS ist ein erklärter Gegner der später zu besprechenden vasomotorischen Theorie. „Das Parenchym ist der Herr, die Zirkulation der Diener“— ist sein lapidarer Ausspruch.

Gibt es denn keine *pathologisch-anatomischen* Befunde von Migränefällen, die den Sitz des Leidens beweisen könnten? Es ist klar, daß bei einem nicht lebensbedrohenden und anscheinend rein funktionellen Leiden wie der Hemikrania kaum etwas Verwertbares vorliegt. Schon vor Jahren hat HILPERT⁵ in der Umgebung der Gehirnseitenventrikel Gliaverdickungen und Anhäufungen von Corpora amylacea gefunden. Also jedenfalls Veränderungen im Innern des Gehirns. Ich werde noch darauf zurückkommen.

Neuerdings gewinnt die Anschauung mehr und mehr an Boden, daß das Wesen der Migräne in einer *gestörten Funktion der Gefäße* zu suchen ist. Schon PEARRY und HALL

¹ BUCHANAN: N. Y. med. J. 1921, 45; Amer. J. med. Sci. 165.

² STIEFLER: Dtsch. Z. Nervenkrkh. 81 (1924).

³ PETZ: Z. Neur. Orig. 12 (1912).

⁴ PHILLIPS: J. amer. med. Assoc. 78 (1922).

⁵ HILPERT: Klin. Wschr. 1924, Nr 38.

vertraten diese Lehre, und mit Entschiedenheit setzte sich DU BOIS-REYMOND¹ für sie ein, der die Krankheit an sich selbst studieren konnte. Er beschreibt, wie bei seinen eigenen Anfällen sein Gesicht blaß wurde und einsank, wie auf der betroffenen Seite die Arteria temporalis als harter Strang zu fühlen war. Er dachte dabei an einen Weg über den Hals-sympathicus. MÖBIUS² und BROWN SEQUARD entgegneten, daß Reizung des Halssympathicus ja gar keine Schmerzen mache.

Aber trotz mancher Einwände brach sich die *Gefäßtheorie* Bahn, vor allem die Plötzlichkeit des Beginnes und Endes der Anfälle weist auf diesen Zusammenhang hin. Die Forschungen über die *Innervierung der Gehirngefäße* ergeben ein dichtes, mit dem Sympathicus zusammenhängendes Nervengeflecht bis in die feinsten Piagefäße. Es sind aber auch noch lokale Gefäßnervenzentren vorhanden, man denke nur an das Adrenalin, das ja auch bei Durchtrennung der langen Nervenbahnen wirksam wird. ODERMATTs Untersuchungen über die Schmerzempfindlichkeit der Gefäße stellten fest, daß die Innenfläche der Gefäße auf Schmerzreize nicht reagiert, wohl aber die Adventitia. Die Schmerzempfindlichkeit sei eine regionär verschiedene, und wenn wir hören, daß er die Carotis communis schmerzlos unterbinden konnte, steigen wieder Zweifel an der Richtigkeit der Gefäßtheorie auf. Kommt es vielleicht auf die *Stärke der Gefäßzusammenziehung* an? L. R. MÜLLER³ weist darauf hin, daß ganz allgemein glatt muskuläre Organe bei besonders heftiger Kontraktion Schmerzen auslösen, man denke an *Angina pectoris*, *Dysbasia angiosclerotica*. Aber warum stellen wir keine Schmerzen bei den Gefäßkontraktionen durch Adrenalin fest? Hier haben Untersuchungen von FRÖHLICH und MEYER manches geklärt. Sie fanden einen Unterschied zwischen den *präcapillaren Arteriolen* und den *mittleren Arterien*. Die Kontraktion jener, durch Adrenalin bewirkt, macht keine Schmerzen. Als ein Gift, das die mittleren Arterien kontrahiert, erwies sich das *Chlorbarium* und durch dieses werden heftige Schmerzen ausgelöst. Der Migränereiz müßte also an den mittleren Gefäßen angreifen. Einen recht instruktiven Fall beschreibt BARUCH⁴. Es handelte sich um einen Halsschuß, der nahe an der Carotis communis vorbeiging, sie aber nicht verletzte. Die Carotis communis fand sich 3 cm lang stark kontrahiert. Dieser Kranke hatte ganz typische Migränesymptome. Man mag solche Beobachtungen für beweisend halten oder nicht, die Gefäßtheorie würde vor allem die merkwürdigen Komplikationen der Migräne und ihre so flüchtige Natur, wie Erblindung, Doppelsehen, Sprachstörung usw. am zwanglosesten erklären. Die neueren Autoren stehen daher meist auf diesem Standpunkt. SCHULTZE⁵, L. BRUNTON, ULRICH⁶ nehmen eine funktionelle Arterienerkrankung an, HAHN und STEIN⁷ sprechen von Gefäßdyspraxie bzw. -ataxie, von cerebraler Gefäßkrise. Auch die Beziehungen zur *Arteriosklerose* sprechen für die Gefäßgenese. Es ist bekannt, daß Migräniker nicht selten an oft frühzeitiger Arteriosklerose erkranken und daß sich vielfach verwandtschaftliche Beziehungen zu Arteriosklerotikern feststellen lassen. Auch unser Material spricht in diesem Sinn. Sehr bemerkenswert sind die Untersuchungen von WEBER, MOSSO und BRUNS und die Parallele, die sie zwischen *Ermüdung* und *Migräne* ziehen. Durch die Arbeit der normalen, nicht-ermüdeten Organe werde ein vasodilatatorischer Reiz ausgelöst, der ja zweckdienlich ist. Dieser Reiz würde aber beim ermüdeten Organ in einen vasokonstriktorischen verwandelt. Als Spasmus auslösende Stoffe kämen wahrscheinlich die am Ort der Ermüdung entstehenden sauren *Stoffwechselprodukte* in Betracht. Nach der Auffassung dieser Autoren ist nun der Migräniker mit dem Ermüdeten zu vergleichen, schon Reize des normalen Lebens würden bei jenem die gleiche vasokonstriktorische Reaktion wie beim Ermüdeten bewirken. So würden hier z. B. sonst gefäßerweiternde infektiöse Toxine gefäßverengernd wirken.

Auf dem Kongreß für innere Medizin 1925 hat L. R. MÜLLER *gegen die vasospastische Theorie* eine entschieden ablehnende Haltung eingenommen. Hauptsächlich deswegen, weil die Gefäße der Gehirns substanz selbst weder über Gefäßmuskulatur noch Gefäßnerven verfügten, auch eine nur vorübergehende völlige Ischämie der Gehirns substanz rasch zur

¹ DU BOIS-REYMOND: Arch. f. Anat. 1860.

² MÖBIUS: J. de Physiol. 4 (1861).

³ MÜLLER, L. R.: Die Lebensnerven.

⁴ BARUCH: Zit. nach HELLMWIG, Arch. klin. Chir. 128 (1924).

⁵ SCHULTZE: Siehe S. 272.

⁶ ULRICH: Siehe S. 272.

⁷ HAHN u. STEIN: Siehe S. 271.

Nekrose führen würde. Nach Ansicht L. R. MÜLLERS lassen sich alle die mancherlei sensorischen Reiz- und Ausfallserscheinungen der Migräne und die visceralen Störungen restlos mit einem erhöhten *Liquordruck in den Hirnkammern* erklären, wobei er sich auf die von QUINCKE und SPITZER aufgestellte Migränetheorie einer *angioneurotischen Steigerung der Hirnwasserausscheidungen* in einem der Seitenventrikel bezieht.

Ich bemerkte damals in der Diskussion, daß es bezüglich der Gefäßspasmen wohl auf den besonderen Sitz der Gefäßkontraktion ankomme und wies dabei auf die eben erwähnten Versuche mit Chlorbarium und dessen starke Schmerzen auslösende Wirkung auf die mittleren Arterien hin. Es müssen ja nicht gerade die bereits in die Hirnsubstanz eingetretenen Gefäße sein, die schmerzhafte Kontraktion könnte doch auch weiter unten stattfinden. H. CURSCHMANN erwähnte, daß angiospastische Reize momentan Hemikranie erzeugen können. Aber die Theorie QUINCKES und SPITZERS, L. R. MÜLLERS, nach der ein erhöhter Liquordruck als Folge einer Angioneurose, also Transsudation, Exsudation, Ödem usw. vorliegt, rückt uns auch die *Möglichkeit einer allergischen Gefäßdilatation mit Exsudation* näher. OTTO MÜLLER¹ denkt ebenfalls an die Möglichkeit eines Hirnödems bei Migräne und sah Nutzen von dem Wasser anziehenden Decholin (vgl. S. 282). Auch KENNEDY² hält ein intrakranielles Ödem für die Grundlage der Migräne, das durch Allergie zustande kommt. DÖLLKEN³ ist ebenfalls der Ansicht, daß die reine Gefäßkrampfhypothese zu einseitig sei, um richtig sein zu können. Nach seiner Ansicht ist das Wesen der Migräne eine Störung im Spannungszustand der drei Blutgefäßkategorien, *Kontraktion der Arterien, Erweiterung und erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren, Erweiterung der Venen*. Er rechnet die Migräne daher ebenfalls zu den exsudativen Prozessen. Auch weist er darauf hin, daß echte Migränefälle *durch Histamin provoziert* werden können. Ich erinnere an die Untersuchungen von KLEE und GROSSMANN⁴, die Migräne durch *Cholininjektionen* hervorriefen. Auch nach FRIEDBERGER und PETOW⁵ findet sich bei der Migräne vermehrte Transsudation in die Umgebung der Gefäße, ausgelöst durch Shockgifte, die wohl hauptsächlich durch eine Störung des intermediären Leberstoffwechsels entstünden. Alle diese Momente lassen den Gedanken einer allergischen bzw. Shockgiftgenese begrifflicher erscheinen. L. R. MÜLLER sprach nichts von auslösenden Ursachen für solche angioneurotischen Zustandsänderungen. Die gerade erwähnten Versuche von WEBER, Mosso und BRUNS deuten auf *Stoffwechselprodukte* hin.

Fragen wir uns zunächst einmal, welche Rolle etwa *Stoffwechselprodukte* für die Auslösung eines Gefäßkrampfes spielen, bzw. was überhaupt ein Vasospasmus auszulösen vermag. Es könnte in Betracht kommen: 1. eine primäre Vasolabilität, eine konstitutionelle Vasodyspraxie, 2. eine spezifische Reizempfindlichkeit gegen ganz bestimmte Reize, 3. beides könnte auch kombiniert sein. Bei einer primären konstitutionellen Labilität könnten alle möglichen Reize verschiedenartigster Herkunft den Spasmus auslösen, nicht etwa nur Gifte oder gar nur endogen entstehende toxische Produkte. Intensive Sinnesreize, Nicotin, Kälte, Wärme, kurz alles mögliche, vielleicht im bunten Wechsel wäre bei dem gleichen Kranken anfallauslösend. Bezüglich des *Nicotins* sei eingeschaltet, daß es als Migränegift sicherlich keine spezifische Rolle spielt. Gerade die stärksten Raucher leiden in der Regel nicht an Migräne, auch überwiegend in der Statistik dieser Krankheit meist die Frauen (auch in unserem zuletzt zusammengestellten kleinen Material waren unter 16 Fällen nur 3 Männer), die in der Regel nicht rauchen. Für die *spezifische* Reizempfindlichkeit spricht in vielen Fällen die sogenannte *unobligate Manifestation* der Migräne, d. h. die oft langen Pausen zwischen den Anfällen, ohne daß die Lebensweise geändert würde. Hier hat man den Eindruck der Einwirkung eines ganz besonderen Giftes.

¹ MÜLLER, OTTO: Med. Klin. **29** (1931).

² KENNEDY: Internat. Clin. III. s. **41** (1931).

³ DÖLLKEN: Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 7.

⁴ KLEE u. GROSSMANN: Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 7.

⁵ FRIEDBERGER u. PETOW: Med. Klin. **1927**, H. 39.

Sprechen wir von konstitutioneller Vasolabilität, so denken wir zwangsläufig an *Vagus*, *Sympathicus* und *endokrines System*. Es ist in vielen Fällen jedenfalls sehr schwer, wenn nicht unmöglich, eine bestimmte endokrine Beziehung herauszubringen und SCHULTZE¹ warnt mit Recht vor der Aufstellung endokriner Romane. Einen Zusammenhang kann aber auch der ärgste Skeptiker nicht leugnen: die augenscheinliche Abhängigkeit vieler Migräneanfälle von der *weiblichen Genitalfunktion*, also wohl von Einflüssen ovarieller und placentarer Hormone. Wir stellen außerordentlich häufig fest, daß bei vielen Frauen die Migräneanfälle irgendwie mit der Menses verknüpft sind, daß sie während der Gravidität ausbleiben, mit dem Klimakterium ganz verschwinden. Man hat ja auch günstige Wirkungen von der Injektion von *Placentaextrakten* gesehen. LÜHRS² nennt die Migräne eine Dysfunktion des Ovariums, wird damit aber wohl kaum allen Migränezuständen gerecht. Die Bedeutung der *Schilddrüse* wird mir aus unserem eigenen Material nicht so sehr ersichtlich. Immerhin wollen ihr HAHN und STEIN³, LAUDENHEIMER⁴ u. a. eine besondere Rolle zuerkennen, bald im Sinne einer Über-, bald in dem einer Unterfunktion.

Toxische Stoffwechselprodukte werden von REMOND und ROUZAND⁵ in den Vordergrund gestellt, wenn sie von *hepatorener Insuffizienz* bei der Migräne sprechen. Daß die Insuffizienz der Nieren, die Retention von Stoffwechselschlacken ähnliche Zustände hervorrufen kann, lehren uns migräneähnliche Zustände bei der Urämie. REMOND beobachtete bei Migränekranken Erhöhung des Reststickstoffs und Cholesterinämie. HETENYI⁶ fand fast bei allen seinen Fällen Hyperbilirubinämie. Der Gedanke ist natürlich naheliegend, daß in solchen Fällen ernstere organische Erkrankungen zugrunde lagen. Aber immerhin ist die ja nicht neue Idee (man vgl. die Gichthypothese) einer Entstehung mancher Migränefälle durch Einwirkung *toxischer Stoffwechselprodukte* auf die Gefäße so einleuchtend, daß er besondere Beachtung verdient. Denken wir nur an die so häufig mit der Migräne verbundene *Verstopfung*, an die bei der Verstopfung gesteigerte *Darmfäulnis*, so scheint auch dieser Zusammenhang auf giftige Abbaustoffe hinzuweisen. Der Begriff der „*Autointoxikation*“, mit dem wir noch so wenig klare Vorstellungen verbinden, taucht auf. Was für Stoffe könnten wirksam sein, wenn endogene Entstehung und Wirkung auf die Gefäße Vorbedingung sind? Als Beispiel eines im Körper entstehenden gefäßreizenden Stoffes haben wir das *Adrenalin*. Aber wir hörten, daß das Hormon der Nebenniere keinen Schmerz bei der Gefäßkontraktion auslöst. Durch Fäulnis im Darm, wohl auch durch sonstige pathologische Vorgänge können aus dem Eiweißmolekül giftige Amine mit starker Gefäßwirkung entstehen. Man denke an das *Histamin* (wie vorn dargestellt S. 28), *Tyramin* (Oxyphenyläthylamin aus der Aminosäure Tyrosin). Ersteres wirkt gefäßerweiternd oder wenigstens capillarerweiternd, dieses gefäßverengend.

Der Gedanke an die Wirkung giftiger Eiweißabkömmlinge führt schließlich zur Frage, inwieweit bei der Migräne, sagen wir bei manchen Migräneanfällen, *aller-*

¹ SCHULTZE: Siehe S. 272.

² LÜHRS: Dtsch. med. Wschr. 1923, 150.

³ HAHN u. STEIN: Siehe S. 271.

⁴ LAUDENHEIMER: Siehe S. 271.

⁵ REMOND u. ROUZAND: Rev. Méd. 1921, 97.

⁶ HETENYI: Arch. Verdgskrkh. 31 (1923).

*gische Zustände*¹ eine Rolle spielen. Es ist interessant, daß schon v. STRÜMPELL² die Migräne zu den *exsudativen Prozessen* rechnet, sie der *Urticaria*, dem *angio-neurotischen Ödem*, dem *Bronchialasthma*, also neuerdings „allergisch“ genannten Krankheitserscheinungen an die Seite stellt. Ausgesprochen tun das WIDAL³, PASTEUR VALLERY-RADOT⁴ u. a., die wenigstens einen Teil der Migränefälle ähnlich wie das Asthma als *anaphylaktische Phänomene* auffassen und erfolgreich mit *Pepton* behandeln. Daß eine solche Beziehung keineswegs ganz von der Hand zu weisen ist, dafür spricht auch das *häufige Auftreten von Eosinophilie* bei Migräne. GAENSSLEN⁵ von der Tübinger Klinik fand bei 42 Migränefällen 31mal *Eosinophilie*. In der Literatur mehrt sich die Kasuistik von Fällen, bei denen der allergisch-idiosynkrasische Zusammenhang auf der Hand zu liegen scheint. So beschreibt PAGNIEZ und NAST⁶ einen Kranken, bei dessen Migräne als auslösende Ursache *Milchschokolade* festgestellt wurde, 0,5 g Pepton vor den Mahlzeiten schützte vor den Anfällen. Die Disposition zu den auf diese Weise bedingten Migräneattacken war übrigens nicht immer vorhanden. In der Zeit der vorhandenen Disposition veranlaßte Genuß von Milchschokolade Leukopenie an Stelle der gewöhnlichen Verdauungsleukocytose. Auch diese Autoren denken an eine dem Anaphylaxievorgang entsprechende Giftwirkung. Auch ALDA⁷ vertritt die allergische Pathogenese der Migräne und teilt einen angeblich glatten Heilerfolg durch antiallergische Behandlung bei einem sehr schweren Fall mit. Der Holländer LUBBERS⁸ teilt die Ansichten WIDALS, auch er spricht von einigen Migräneformen, die zu den anaphylaktischen Erscheinungen gehören und hämoklasische Krise mit „*insufficance proteopexique*“ aufweisen. Er beschreibt einen Migränefall mit *Überempfindlichkeit gegen weiße Bohnen*, die er ebenfalls mit Pepton erfolgreich behandelte. SCHLESINGER⁹ kommt zu den gleichen Schlußfolgerungen auch hinsichtlich der Peptontherapie. Auch MILLER und RAULSTON¹⁰ sehen das Vorhandensein deutlicher Eosinophilie als beweisend für den allergischen Charakter des Migräneanfalls an. Auch ihr Hauptmittel ist Pepton. Unter 25 damit behandelten Fällen blieben 9 mehrere Monate anfallsfrei, 12 wurden erheblich gebessert. Die Ähnlichkeit mit Asthma und die vielfach direkten Beziehungen zu diesem Leiden und verwandten Zuständen hebt dann besonders der Engländer FRANK COKE¹¹ in seinem Buch über Asthma hervor. Schon daß *Asthmatiker* häufig an Migräne leiden sei bemerkenswert. Viele Migränefälle würden völlig von den gleichen Behandlungsmethoden günstig beeinflußt wie Asthmaanfälle und COKE denkt dabei besonders an die *anaphylaktisierenden und desensibilisierenden Einwirkungen*. Er behandelte Migränefälle

¹ EGERMANN [J. Allergy 2, 106 (1931)] schlägt meines Erachtens nicht mit Unrecht vor, lieber von „allergischem Kopfweh“ als von „allergischer Migräne“ zu sprechen, da ja wohl der Begriff Migräne für die allergische Cephalalgie zu eng ist.

² STRÜMPELL, v. und SEYFERTH: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 29. und 30. Aufl. Leipzig: F. C. W. Vogel 1930.

³ WIDAL: Letzte Jahrgänge der Presse méd. u. Semaine méd.

⁴ PASTEUR VALLERY-RADOT: Presse méd. 1921, 1922 usw.

⁵ GAENSSLEN: Med. Klin. 1921, 1232.

⁶ PAGNIEZ u. NAST: Presse méd. 1920, Nr 26.

⁷ ALDA: Brit. med. J. 1920, 567.

⁸ LUBBERS: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1921, Nr 9, H. 2.

⁹ SCHLESINGER: Schweiz. med. Wschr. 1923, 77.

¹⁰ MILLER u. RAULSTON: J. amer. med. Assoc. 80 (1923).

¹¹ FRANK COKE: Asthma. Bristol: John Wright & Sons 1923.

angeblich sehr erfolgreich mit der S. 181 erwähnten DANYSZschen *Vaccine aus Darmbakterien*. Als Beispiel einer mit Vaccine und Pepton zusammen erfolgreich durchgeführten Behandlung führt er folgenden Fall an:

45jährige, seit 18 Jahren mit Migräne behaftete Frau. Die Attacken beginnen mit Strabismus, Hemianopsie und halbseitiger Neuralgie. Die Anfälle dauern von wenigen Tagen bis zu einer Woche. Die Kranke erhielt 0,5 Pepton dreimal am Tag und Injektionen von „gemischter Darmbakterienvaccine“ nach DANYSZ. Die Anfälle ließen an Schwere nach, einige waren abortiv, die Frau konnte wieder mehr arbeiten. Schließlich hatte sie innerhalb einiger Monate eine einzige gelegentliche Hemianopsie für 10 Minuten oder eine leichte Neuralgie für eine halbe Stunde.

VON PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT und NAST¹ liegt eine Arbeit vor: „Essai d'une thérapeutique préventive de certaines migraines“. Die Autoren suchen darzutun, daß gewisse Formen der Migräne zu den „anaphylaktischen Phänomenen“ gehören. 3 Fälle konnten sie durch die *Hautreaktion* aufklären. Einer war überempfindlich gegen *Eiereiweiß*, einer gegen *Sellerie*, ein dritter (der soeben bereits erwähnte) gegen *Schokolade*. PASTEUR VALLERY-RADOT und BLAMOUTIER² untersuchten 13 Migränekranke, einer davon war positiv gegen *Roggenmehl*. Sie zitieren eine Arbeit von HARKAVY, der bei einem Migränefall Allergie gegen *Getreidemehl*, bei einem anderen gegen *Fisch* feststellte. Ob schon STORM VAN LEEUWEN³ betont, wie schwer es oft ist, bei Migräne und Epilepsie einen allergischen Zustand nachzuweisen, hält er das Vorkommen von Fällen für zweifellos, bei denen der Genuß gewisser Nahrungs- oder Arzneimittel Anfälle von Migräne oder Epilepsie bei den mit diesen Krankheiten behafteten auslöst. Er erwähnt als Beispiele von Allergenen *Eier*, *Schokolade*, *Borsäure*. STORM VAN LEEUWEN glaubt, daß neben den *alimentären Faktoren klimatische Einflüsse* bei der Migräne sicher eine Rolle spielen. Der Autor schlägt vor, vorsichtige Versuche mit nichtspezifischen desensibilisierenden Methoden, nicht zuletzt mit *Tuberkulin*, anzustellen. Auch *Pepton* wird von ihm gelobt, vor allem schaltet er aber die als schuldig erkannten Nahrungsmittel aus.

Auch nach CURSCHMANN⁴ ist die Ätiologie der *Migräne*, wie anderer Organneurosen auch, eine polygene, sei sie thermisch, optisch, alimentär, psychisch, endogen oder exogen, toxisch oder schließlich *allergisch* bedingt. Man habe bisher besonders Allergie gegen *Nahrungsmittel* (weiße Bohnen, Eiereiweiß, Sellerie, Schokolade, Fisch, Getreidemehl usw.), selten *Klimaallergene* gefunden. CURSCHMANN sah auch Migräneanfälle beim *Ursolasthma* der Fellfärber. Die Cutanprüfungen erwiesen sich ihm als nicht zuverlässig, doch ist für die Frage einer allergischen Entstehung auf den Befund einer *Eosinophilie* Wert zu legen. Für manche Fälle hebt CURSCHMANN⁵ die große Wirksamkeit der *allergenfreien Kammer* hervor.

BALYEAT und RINKEL⁶ liefern wertvolle Beiträge für die Auffassung vieler Migränefälle als allergische Zustände. Bei 82% fanden sich unter den *Vorfahren* von Migränekranken Heufieber, Asthma, Urticaria, Ekzem usw. und 81% der Migränekranken waren gleichzeitig an einer oder der anderen dieser Allergien erkrankt. Meist scheint es sich bei diesen Migränefällen um eine spezifische

¹ PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT u. NAST: Presse méd. 1919, Nr 19.

² PASTEUR VALLERY-RADOT u. BLAMOUTIER: Siehe S. 277.

³ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. 2. Aufl.

⁴ CURSCHMANN: Nervenarzt 4, 71—75 (1931).

⁵ CURSCHMANN: Nervenarzt 4 (1931).

⁶ BALYEAT u. RINKEL: Ann. int. Med. 5, 713—728 (1931).

Sensibilisierung gegen bestimmte *Nahrungsmittel* zu handeln. Durch Intracutanprüfungen wurde gefunden, daß besonders *Milch, Eier, Nüsse, Bohnen* und *Fisch* auslösend wirken. Ausschaltung der betreffenden Nahrungsmittel ist die erfolgreichste Therapie. Die Autoren (BALYEAT und BRITAIN¹) halten sogar für wahrscheinlich, daß jeder Migränefall mit einer Allergie zusammenhängt, meist polyvalenter Natur. Sie empfehlen ausgedehnte Hautproben. Prädisponierende Momente kommen dazu. Entfernung der kausalen Allergene ist die Hauptsache. VAUGHAN² berichtet über 63 der 82 von ihm bis zu 11 Jahren beobachteten Migränekranken. Bei 43 (von den 63) ließ sich durch Hautreaktionen eine Allergie feststellen. 25 blieben bei Vermeidung des schädlichen Allergens völlig beschwerdefrei. Bei 33 Kranken wurden auch andere allergische Krankheiten, wie Asthma, Heufieber, Nesselsucht festgestellt.

GOWIN³ berichtet über 60 angeblich allergische Migränefälle, die er ausgedehnt mit Hautreaktionen prüfte und von denen er bei 14% Heilung erzielen konnte. Leider scheint die Beobachtungszeit für manche Fälle recht kurz zu sein, so daß kritische Einstellung der Arbeit gegenüber am Platz ist.

Die vorn bereits gestreifte Möglichkeit einer Migräneentstehung durch *im Darm unmittelbar entstehende Eiweißabkömmlinge*, hat neuerdings CURTIS BROWN⁴ in den Vordergrund gerückt. Jede stickstoffhaltige Nahrung enthält nach seiner Hypothese ein Gift, das jedoch nur dann wirksam werden kann, wenn dem Organismus die Fähigkeit zum weiteren Abbau dieses Giftes fehlt. Diese Störung des Eiweißstoffwechsels sei vererbbar. Je nach dem Erfolgsorgan würden die Eiweißgifte ganz verschiedene Krankheitsbilder veranlassen, wie z. B. Steindriese, Gicht, Asthma, Migräne, Epilepsie, Ekzem. Als akute Erscheinungen wären vor allem Urticaria, periodisches Erbrechen und Migräne zu nennen. Das Hauptsymptom des vererbaren ungenügenden Eiweißstoffwechsels sei jedenfalls die Migräne. Die praktische Folgerung aus dieser Anschauung ist naturgemäß *Empfehlung eiweißfreier, bzw. eiweißarmer Kost*. Die Fähigkeit des Organismus zur Entgiftung dieser Stoffe werde durch gleichzeitige Verminderung der Fett- und Kohlehydratzufuhr erhöht. Diese von CURTIS BROWN vertretenen Theorien entsprechen der vorn mehrfach geäußerten Anschauung, daß manche sogenannte Nahrungsmittelallergien auch durch unmittelbar im Darm entstandene „*Shockgifte*“ entstanden sein können. Ich möchte auch hier noch einmal erwähnen, daß KLEE und GROSSMANN (vgl. S. 36) nach *Cholininjektionen* typische Migräneanfälle sahen.

Auch der Symptomenkomplex, den HUNT⁵ als „*Billions attacks*“ oder „*abdominale Migräne*“ bezeichnet, ist wohl öfters durch Nahrungsmittelallergie bedingt.

Bei *Oxalurie* soll nach LAROCHE⁶ Migräne sehr häufig sein und manchmal auch durch *oxalsäurehaltige Nahrungsmittel*, wie z. B. Schokolade und Rhabarber, ausgelöst werden.

Einen eindrucksvollen Fall, der den Zusammenhang der Migräne mit anderen allergisch-exsudativen, bzw. vaneurotischen Zuständen, wie QUINCKESchem Ödem, Hydrops articulo-rum intermittens, ja Morbus Raynaud trefflich illustriert, beschreibt ASSMANN⁷.

¹ BALYEAT u. BRITAIN: Amer. J. med. Sci. 180, 212—221 (1930).

² VAUGHAN: Amer. J. med. Sci. 185, 821 (1933).

³ GOWIN: J. Allergy 3, 557—566 (1932).

⁴ CURTIS BROWN: Brit. med. J. 1925, Nr 3343, 155.

⁵ HUNT: Lancet 1930 II, 1001—1006.

⁶ LAROCHE: Nutrition (Paris) 3, 37—42 (1933).

⁷ ASSMANN: Krkh.forsch. 4, H. 4.

Die Annahme, daß bei der Migräne ähnlich wie beim Asthma, der Urticaria und der Epilepsie paroxysmal bestimmte Bereiche glatter Muskulatur gereizt werden, in unserem Fall die glatte Muskulatur der Gefäße, läßt an die Möglichkeit denken, in diesem Sinne wirksame Substanzen vielleicht im *Blute der Kranken nachweisen* zu können. STORM VAN LEEUWEN und ZEYDNER¹ stellten solche Versuche an. Sie ließen aus der Cubitalvene Migränekranker Blut in 96%igen Alkohol fließen, den Alkohol verdunsten, nahmen den Rückstand in physiologischer Kochsalzlösung auf. Diese Lösung ließen sie auf den isolierten Katzendarm einwirken. Das Blut aller Fälle von Migräne, wie auch von Asthma und Urticaria, zeigte eine *deutliche Einwirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes*, die etwa der des *Pilocarpins* entsprach, d. h. die Darmmuskulatur wurde zur Kontraktion angeregt. Bei leichten Fällen fanden sich geringere Mengen als bei schweren. Wenn diese Beobachtungen sich bestätigen, so wäre damit erwiesen, daß tatsächlich im Blut von Migränekranken in vermehrter Menge biologisch sehr wirksame Stoffwechselprodukte kreisen. Es kämen wohl in erster Linie *proteinogene Amine* in Frage.

Nochmals auf die Frage zurückkommend, ob für solche Stoffe eher eine vasodilatatorisch-exsudative Wirkung als eine vasokonstriktorische anzunehmen sei, möchte ich noch folgendes bemerken.

Schon v. STRÜMPELL² rechnete die Migräne zu den „*exsudativen*“ *Diathesen*, QUINCKE spricht von ihr als von einer „*angioneurotischen Sekretion*“. Alle die verwandten Affektionen wie Urticaria, QUINCKESches Ödem, Asthma, ferner die sensu strictiori eiweißanaphylaktischen Zustände gehen mit Exsudation, mit entzündungsartigen Erscheinungen einher. Der Entzündung entspricht lokale Gefäßerweiterung, so daß die genannten Vorgänge an den Gefäßen etwa solchen nach der Einwirkung histaminartiger Stoffe entsprechen würden. Warum sollte nicht manchen Migränefällen auch Gefäßerweiterung und Exsudation zugrunde liegen, warum sollte nicht eine rasch einsetzende und abklingende „Urticaria“ der betroffenen Gehirnteile die Flüchtigkeit der Erscheinungen, Schmerz (durch Exsudatdruck), Augensymptome u. dgl. geradeso gut als Gefäßspasmen erklären können? HILPERT³ stellt bei dem einzigen histologisch bearbeitenden Migränefall fest, daß die vorhandenen Veränderungen wahrscheinlich einer vorausgegangenen Transsudation in die Pialscheiden der Gefäße entsprach. Von W. HEUPKE⁴ werden neuerdings sehr bemerkenswerte Einwände gegen die vasospastische Theorie auf Grund von Versuchen über die Einwirkung von Coffein, Nitroglycerin usw. auf die Hirngefäße gemacht. Jedenfalls gehört zum Krankheitsbild anderer Angiospasmen wie Angina pectoris, Dysbasie usw. nicht das Auftreten von *Eosinophilie*, finden wir sie bei einem Teil der Migränefälle, so muß das immerhin zu denken geben.

So sollten wir eigentlich bei jedem Migränefall die *Spuren einer etwaigen allergischen Ätiologie* verfolgen. Als wesentliche Momente für die Beurteilung eines solchen Zusammenhanges sind zu nennen:

1. Eine sehr exakt geführte Anamnese über die Auslösbarkeit der Migräne durch bestimmte Stoffe, besonders Proteinkörper, seien es nun stomachal aufgenommene oder inhalierte Stoffe.
2. Auftreten deutlicher Eosinophilie.
3. Hämoklastische Krise: Blutdrucksenkung und Leukopenie.
4. Positive Hautreaktionen.
5. Günstige Wirkung von Pepton und Desensibilisierungsbehandlung.

Ich glaube nicht, daß die *Pathogenese der Migräne eine einheitliche ist* und eine Abschätzung, in welchem Ausmaß allergische Zustände beteiligt sind, ist noch völlig unmöglich.

Therapie. Es besteht hier keine Veranlassung, auf die allgemeine und medikamentöse Therapie einzugehen. Sorgfältige Beachtung der Diät, zeitweiliges

¹ STORM VAN LEEUWEN u. ZEYDNER: Brit. J. exper. Path. 3 (1922).

² STRÜMPELL, Siehe S. 277.

³ HILPERT: Siehe S. 273.

⁴ HEUPKE, W.: Z. exper. Med. 44.

Verbieten oder Einschränken der Eiweißzufuhr ist jedenfalls bei allen Fällen eines Versuches wert, ebenso wie die Regelung des Stuhlgangs. Neuerdings hat GERSON¹ den Wert diätetischer Maßnahmen für die Therapie der Migräne mit besonderem Nachdruck vertreten. Er weist auf Störungen der *Transmineralisation* bei der Hemikranie hin. Die *Chlorkurve* im Urin sinke vor dem Anfall und damit trete ein Zustand ein, den er als „prä migränös“ bezeichnet und in dem durch Hyperventilation ein Anfall ausgelöst werden könne.

Er² hält daher bei den *Migräneformen* von überwiegend toxisch-infektiöser Grundlage strenge *Durchführung ungesalzener und eiweißarmer Diät* für dauernd erforderlich. Zu Beginn rein vegetarisch; dann folgen einige rohe Eidotter, dann Leber, Bries, Hirn, bis 100 g in der Woche, dann Topfen, Milch, etwas Eiklar, zuletzt Fisch und Fleisch. Reichliche Mengen von Gemüse und Fruchtsäften sind unbedingt notwendig. Durch *Bromgaben* zu dem *Mineralogen* soll die Chlorwirkung zurückgedrängt und das Calcium wirksam gemacht werden.

LAMPÉ³ geht näher auf die diätetische Behandlung der Migräne ein, wobei er besonders die GERSON-Diät, die vegetabilische Kost nach BIRCHER-BENNER und die ovolacto-vegetabilische Diät erwähnt.

BARBORKA⁴ (Rochester) behandelte 50 *Migränefälle* mit ketogener Diät: fettreich und kohlehydratarm, individuell angepaßt. 39 Patienten sollen gebessert, 11 unbeeinflusst geblieben sein.

Bezüglich der Therapie mit endokrinen Präparaten habe ich schon früher⁵ betont, daß man solche doch nicht wahllos in jedem Fall, sondern nur nach strenger Indikation anwenden sollte, d. h. wenn deutliche Störungen eines endokrinen Organs nachweisbar oder zu vermuten sind.

CARNOT, CAROLI und CACHERA⁶ wandten gegen Migräne mit Erfolg *Hypophysenhinterlappenextrakt* an. Man könne auch nasal Hypophysenpulver einstäuben. KLAUSNER-CRONHEIM⁷ empfiehlt Hypophysenvorderlappenhormon in Gestalt von Proben mit Bezug auf die klinische Beobachtung, daß Migräneanfälle oft während der Schwangerschaft aufhören.

Wegen des erörterten Zusammenhangs der Migräne mit der Epilepsie möchte ich die von STRASBURGER⁸ (gleichzeitig von SCHELVEN, HARRIS, KURT MENDEL) besonders empfohlene *Luminaltherapie* anführen, die auch uns sehr gute Dienste leistete. Man gibt nach STRASBURGER das Mittel regelmäßig, wochen- und monatelang. Die Dosis von 0,1 pro die, abends vor dem Schlafengehen, braucht nicht erhöht zu werden, da eine Gewöhnung nicht einzutreten scheint. Nebenbei möchte ich noch erwähnen, daß in jüngster Zeit CHIRAY und TRIBOULET⁹ die Rolle einer Gallenstauung in ihren Ausführungsgängen und damit zusammenhängende Darmstörungen für die Entstehung mancher Migränefälle besonders bewerten. Möglicherweise läßt die Zunahme der Darmfäulnis mehr Shockgifte entstehen, was jedoch noch sehr des Beweises bedarf¹⁰. Jedenfalls besteht die

¹ GERSON: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1930, 127—133.

² GERSON: Wien. klin. Wschr. 1932 I, 744—748.

³ LAMPÉ: Münch. med. Wschr. 1933, Nr 25, 981.

⁴ BARBORKA: J. amer. med. Assoc. 95, 1825—1828 (1930).

⁵ KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 16.

⁶ CARNOT, CAROLI, CACHERA: Paris méd. 1932 II, 392—393.

⁷ KLAUSNER-CRONHEIM: Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1455, 1456.

⁸ STRASBURGER: Klin. Wschr. 1923, Nr 34.

⁹ CHIRAY u. TRIBOULET: Presse méd. 1925, No 20.

¹⁰ Über die hemmende Wirkung der Galle auf die Darmfäulnis vgl. KÄMMERER: Dtsch. Arch. klin. Med. 145, 277.

erfolgreiche Behandlung der beiden französischen Autoren in Drainage der Gallenwege mit der Magnesiumsulfat-Duodenalsondenmethode.

O. MÜLLER¹ berichtet von ausgezeichneten Erfolgen der Migränebehandlung mit *Decholin*, 1 Monat lang täglich 3 Tabletten, dann noch 1 Monat täglich 1 Tablette. Wahrscheinlich handelte es sich um eine unmittelbare Wirkung auf die Leber oder aber durch die dehydratisierende Wirkung auf das Hirnödem, bzw. durch die entlastende Wirkung auf den Hirngefäßspasmus. SCHWARTZ² lobt gegen *Migräne* sehr Injektionen von Impletol (Novocain + Coffein). Auch die Disposition zu weiteren Anfällen wurde angeblich durch die Injektion verringert.

KOLLE³ bewährte sich gegen *Migräne* am besten 2—4 Tabletten *Paracodin*, im Beginn des Anfalls zu geben. Nach MARBURG⁴ sind die Erfolge der *Röntgenbestrahlung* bei Migräne nicht günstig. Neuerdings empfiehlt DÖLLKEN⁵, dessen Theorien ich vorn erwähnte, auf diesen aufbauend in erster Linie *Injektionen von Nitrokörpern*, ferner innerliche Gaben einer Kombination von Nitrokörpern (*-Moloidtabletten*, Sächsische Serumwerke, sie enthalten 1 mg Nitrokörpermischung). Nach DÖLLKENs Erfahrungen vermögen Nitrokörper bei regelmäßiger Zufuhr mit großer Sicherheit Migräneanfälle zu beseitigen. FRIEDLÄNDER und PETOW empfehlen *Histaminbehandlung*, 0,01—0,001 mg jeden 2. Tag. KOTTMANN⁶ empfiehlt für die Migränefälle, die auf Sympathikotonie beruhen, das sympathicushemmende *Gymergen*, durch das aber auf alimentärer Allergie beruhende Fälle nicht zu beeinflussen seien.

Bezüglich der *antiallergischen Behandlung* der Migräne kann auf Kapitel VIII verwiesen werden. Ein Versuch mit desensibilisierenden Methoden auch bei nicht klar allergischen Fällen ist schon deswegen empfehlenswert, weil sie nicht nur momentane Wirkung, sondern Heilung auf längere Dauer in Aussicht stellen. Auch hier steht die Vermeidung eines vielleicht durch Hautreaktionen gefundenen allergieerzeugenden Stoffes an allererster Stelle. Sehr häufig wird man sich auf die unspezifische Desensibilisierung und die Peptonbehandlung beschränken müssen. WIDAL, PASTEUR VALLERY-RADOT empfehlen schon lange *Peptongaben* (0,5 g $\frac{3}{4}$ Stunden vor dem Essen), die sich auch anderen Autoren bewährten.

EISELSBERG⁷ berichtet über einen Fall von *alimentärer Allergie* mit *Migräne*, der mit Hilfe artspezifischer Peptone (Propeptane LUTHLEN-URBACH) erkannt und gebessert wurde.

Schwindelzustände. Hat man sich mit der Vorstellung, daß Fälle von Migräne, vasomotorischer Rhinitis, ja vielleicht auch Epilepsie manchmal allergisch-anaphylaktischer Natur sein können, erst vertraut gemacht, so wird man auch über gewisse Schwindelzustände, bzw. Erscheinungen des MENIÈREschen *Symptomenkomplexes* nachdenklich. DRURY⁸ (Boston) untersuchte die pathogenetischen Grundlagen des Symptoms Schwindel und stellte Untersuchungen an über 1000 Patienten an. Er kommt zu dem Ergebnis, daß der *N. acusticus* gegen *toxische Einflüsse* besonders empfindlich sei, dem Schwindel liege eine Stoffwechselstörung zugrunde. Nun „*toxische Einflüsse*“ und „*Stoffwechselstörung*“, diese Bezeichnungen lassen unsere Gedanken etwa den gleichen Weg gehen wie bei Migräne. Sind doch mit dem Symptom Hemikranie häufig

¹ MÜLLER, O.: Med. Klin. 1931 II, 1078.

² SCHWARTZ: Schweiz. med. Wschr. 1930 II, 1183, 1184.

³ KOLLE: Münch. med. Wschr. 1930 I, 487.

⁴ MARBURG: Wien. klin. Wschr. 1930 I, 609—615.

⁵ DÖLLKEN: Münch. med. Wschr. 1928, Nr 7.

⁶ KOTTMANN: Schweiz. med. Wschr. 1933 I, 572.

⁷ EISELSBERG: Wien. klin. Wschr. 1932 I, 332—334.

⁸ DRURY: J. amer. med. Assoc. 87, 26 (1926).

mehr oder weniger starke Schwindelzustände verbunden. Man muß also auch hier an Allergene, Shockgifte, Histamin usw. denken. Allerdings fehlen auf diesem Gebiet wohl noch alle Grundlagen, die in erster Linie aus den Kreisen der Ohrenärzte zu liefern wären. Allergische Hautproben, Untersuchungen auf Eosinophilie, genaue Anamnese bezüglich allergischer Zusammenhänge und andere entsprechende Methoden sollten einmal systematisch auf dieses Gebiet angewandt werden.

XVII. Epilepsie.

Es mag als Kühnheit erscheinen, wenn ich ein Kapitel „Epilepsie“ in diesem Buch bringe, bei unserer absoluten Unsicherheit der Pathogenese dieser Krankheit überhaupt und den mehr wie dürftigen Anhaltspunkten einer etwaigen allergischen Entstehung. Ein Vergleich drängt sich jedem auf: das experimentell anaphylaktische Meerschweinchen zeigt im Shock epileptiforme Krämpfe. Auch sollen ja in diesem Buch nicht zuletzt Probleme aufgezeigt und Möglichkeiten kritisch beleuchtet werden. Die Beziehungen der Epilepsie zur Migräne, das Paroxysmale der Anfälle, die Ähnlichkeit mit anaphylaktischen Shock-symptomen ließen jedenfalls manche Autoren an die allergisch anaphylaktische Entstehung denken.

Es verdient vor allem herausgehoben zu werden, daß wir nicht wissen, was genuine Epilepsie eigentlich ist und daß, was wir so nennen, wohl höchst wahrscheinlich *keine einheitliche Erkrankung*, sondern einen Symptomenkomplex darstellt mit verschiedenartiger Genese bei den einzelnen Fällen. Auch BUMKE schreibt in seinem Lehrbuch, daß sich die Epilepsie nicht scharf abgrenzen lasse und wohl keine einheitliche Erkrankung darstelle. Dagegen vertritt STERTZ¹, auf dessen zusammenfassende Darstellung hingewiesen sei, die Ansicht, daß es sich bei der Epilepsie um eine in sich geschlossene Krankheitsform handle.

H. FISCHER hebt hervor, wie individuell variabel die cerebrale Krampfbereitschaft schon bei Gesunden sei und hat dabei in erster Linie die *Abhängigkeit dieser Krampfdisposition vom vegetativen Nervensystem* im Auge. Es ist naheliegend an Beziehungen zu Spasmophilie und Tetanie zu denken. Die pathologische Anatomie gibt gerade für die eigentlich genuinen Formen nur sehr unzureichende Aufschlüsse. Es liegt mir ferne, hier alle Möglichkeiten der Epilepsiepathogenese erörtern zu wollen. Nur müssen wir zu zergliedern versuchen, welche Momente für oder gegen eine allergische Genese eines Teils der Epilepsiefälle sprechen könnten.

Wir stellen bei der genuinen Epilepsie häufig ihre *Vererbbarkeit* fest. Nach LENZ stammen 10% aller Epileptiker von epileptischen Eltern ab. Es ist Epilepsie bei eineiigen Zwillingen beobachtet worden. Man vergleiche über die Erbllichkeit der Epilepsie u. a. OBERHOLZER². So mag bei einer bestimmten Epileptikergruppe eine *gesteigerte Krampfbereitschaft* der Hirnrinde vererbt werden³. GELMA⁴ spricht von einer „besonderen konstitutionellen oder erworbenen Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde gegenüber größtenteils nicht faßbaren

¹ STERTZ: Münch. med. Wschr. 1933 I, 881.

² OBERHOLZER: Z. Neur. Orig. 16 (1913).

³ Vgl. BENEDEK: Mschr. Psychiatr. 53 (1923).

⁴ GELMA: Rev. Méd. 1913, 26.

humoralen Störungen des Organismus“. Diese Definition könnte vom Erfolgsorgan abgesehen, mit einiger Berechtigung auch für das Asthma angewandt werden. BINSWANGER¹ bezeichnet eine Epilepsiegruppe noch dunkler Ätiologie als „*dynamische*“ Form. Darunter ist eine Störung des dynamischen Gleichgewichts des Zentralnervensystems, ein pathologisch veränderter *Erregbarkeitszustand* zu verstehen. Auf diese erhöht erregbare Großhirnrinde könnten dann neben anderen Schädlichkeiten *auch toxische* einwirken.

Zur Diskussion stehen also weiterhin diese *fraglichen humoralen Störungen* und es ist nicht verwunderlich, daß hier vor allem wieder die *Blutdrüsen* erhalten müssen. An sie denkt GELMA vor allem und spricht besonders von einer *thyreogenen* Form der Epilepsie und von glänzenden Erfolgen der Schilddrüsenbehandlung. Das ist wohl sehr problematisch und ebenso ungenügend begründet wie der Einfluß anderer Blutdrüsen. Auch die so oft zur Erklärung mangelhaft erforschter Erscheinungen herangezogene *Vagotonie*, bzw. *Sympathicotonie* wurde für die Epilepsiegenese ins Treffen geführt. ORZECZOWSKI² schließt aus Versuchen mit Pilocarpin, Adrenalin und Atropin, daß sich in Fällen organischer Epilepsie, besonders im Anschluß an frühzeitige Encephalitis entstanden, eine Vagotonie entwickle. In einzelnen Fällen finde man auch sympathicotonische Reaktion.

Bis zu einem gewissen Grade könnte die *verwandtschaftliche Beziehung zur Migräne* und vielleicht auch eine *Störung des Harnsäurestoffwechsels* auf eine allergische Bereitschaft hindeuten. Von der Migräne als allergischem Symptom handelt das vorige Kapitel, dort sind auch die Beziehungen zur Epilepsie erörtert. Nach RÜDIN³ ist übrigens der Beweis eines wirklich inneren Erbzusammenhangs zwischen Migräne und Epilepsie noch nicht erbracht.

Jedoch nach ELY⁴ haben *Epilepsie* und Migräne eine nahe Verwandtschaft. Bei Migräne fand sich in der Aszendenz bei 71,1% Migräne und bei 5,7% Epilepsie. Bei 9% der Migränekranken war die Belastung doppelseitig. In der Aszendenz der Epileptiker fand sich in 60% Migräne, aber merkwürdigerweise nur in 14,03% Epilepsie. Von den 171 Epileptikern litten 15,2% auch an Migräne, von 104 Migränekranken 8,6% auch an Epilepsie. Verfasser ist der Ansicht, daß die Nachkommen der Migränekranken in einem viel höheren Prozentsatz der Epilepsie verfallen als die Nachkommen der Epileptiker selbst, die Migräne schaffe für die Nachkommenschaft eine Disposition zur Epilepsie.

Die Störung des *Harnsäurestoffwechsels* wird neuerdings von STORM VAN LEEUWEN als Symptom allergischer Disposition besonders bewertet (vgl. S. 302). Über die Bedeutung dieses Momentes für die Allergien haben wir uns an anderer Stelle geäußert (vgl. Kap. XX). Ist nun tatsächlich etwas über den Harnsäurestoffwechsel bei Epilepsie bekannt? HAIG, der bekannte Monograph der Harnsäure, hat diese als Ursache der Epilepsie angeschuldigt. RHODE und TINTEMANN stellten eine Vermehrung der endogenen Harnsäure nach dem epileptischen Anfall fest. GOUDBERG⁵ wies aber nach, daß diese erhöhte Ausscheidung nur der gesteigerten *Muskelarbeit* während des Anfalls zuzuschreiben sei und der Harnsäure keine ätiologische Bedeutung zukomme. Nach DE CRINIS⁶ schwanken die *Harnsäureausscheidungswerte*, doch sei der *Purinstoffwechsel als gestört* zu bezeichnen.

¹ BINSWANGER: Ref. an der 6. Jahresverslg Ges. dtsch. Nervenärzte Hamburg 1912.

² ORZECZOWSKI: Epilepsia, Bd. 4, Nr. 2/3. 1913.

³ RÜDIN: Z. Neur. 1924, 8.

⁴ ELY: Arch. of Neur. 24, 943—949 (1930).

⁵ GOUDBERG: Z. Neur. 89 (1924).

⁶ DE CRINIS: KRAUS-BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 10. 1924.

Aber man hat andere endogene toxische Stoffe angeschuldigt. BOLTEN¹ hält die echte Epilepsie für eine *Toxikose*. Als vermutliche Gifte bezichtigt er normale *Zersetzungsprodukte der Nahrungsstoffe* und normale *Stoffwechselprodukte der körpereigenen Zellen*. Unter normalen Bedingungen würden diese ihrer Art nach unbekanntem Stoffe durch Schilddrüse und Nebenschilddrüse neutralisiert, woran es bei der Epilepsie fehle. Die im Gehirn gefundenen Veränderungen seien Folgen dieser chronischen Intoxikation. Die therapeutische Konsequenz ist Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenbehandlung, angeblich erfolgreich. Auch PIERET² hält den Ursprung des Leidens für toxisch. BOLTEN³ sucht seiner Theorie entsprechend durch Ernährungsmaßnahmen den epileptischen Zustand zu beeinflussen. Wurden Gärungen im Darmkanal möglichst vermieden, so sah er keinen Einfluß auf die Zahl der Anfälle, ebensowenig konnten Purinbasen oder sonstige Eiweißabbauprodukte als Ursache bezichtigt werden. Traten jedoch bei einem Epileptiker abnorme Gärungen auf, so war die Zahl der Anfälle vermehrt. Es mag hier erwähnt werden, daß PFEIFFER und DE CRINIS⁴ die antiproteolytische Serumwirkung im epileptischen Dämmerzustand, sowie kurz vor und kurz nach epileptischen Anfällen wesentlich erhöht fanden und daraus auf eine *Anreicherung von Eiweißabbauprodukten* schließen. Toxische Eiweißspaltprodukte von Amincharakter sind ja für das Gehirn zweifellos sehr different, man denke an den Botulismus. BURR⁵ beschreibt einen Knaben, der im Anschluß an eine *Fischvergiftung* bei einem Zustand allgemeiner Stumpfheit etwa alle Monate einen epileptiformen Krampfanfall bekam. Hier liegt allerdings eine schwere chronische Beeinflussung durch das Gift vor, während es sich bei allergischen Zuständen um paroxysmale und flüchtige Gifteinwirkung handeln würde.

Neuere *Stoffwechseluntersuchungen* an Epileptikern haben für unsere Frage manches Bemerkenswerte, aber nicht viel Beweisendes zutage gefördert. Ich will nur einiges erwähnen. Daß man nach den Anfällen die *Acidität* des Harns vermehrt findet, ist auf die Zunahme der Phosphorsäure- und Milchsäureausscheidung zurückzuführen. Die Gesamtstickstoffausscheidung steigt mit den Anfällen an (vermehrte Muskelarbeit). Für unsere Frage der etwaigen Auslösung durch Shockgifte bedeutungsvoller sind Ergebnisse LOEWES⁶, nach denen nach dem Anfall im Urin peptidartige, undialysierbare, stickstoffhaltige Stoffe auftreten. Sie sollen aus dem Blut stammen und bei Tieren krampferzeugend wirken, LOEWE nannte sie „*Pesotoxine*“. Auch PFEIFFER und ALBRECHT⁷ fanden erhöhte *Toxizität des Epileptikerharnes* besonders nach den Anfällen. Ob dieser *Harngiftigkeit* wirklich eine besondere Bedeutung für die Pathogenese zukommt, bedarf weiterer Klärung. Es ist nicht wahrscheinlich, da sie auch bei JACKSONScher Epilepsie, Dementia praecox, Chorea, multipler Sklerose von den Autoren festgestellt wurde. KRAINSKY⁸ und später auch M. MEYER⁹ erhielten durch *Injektion defibrinierten Blutes* von Epileptikern toxische Wirkungen bei Meerschweinchen. Die Tiere bekamen *klonisch-tonische Krämpfe* meist sämtlicher Extremitäten. Die fraglichen Stoffe sollen sich im Plasma befinden. Vergleiche den Abschnitt *Serotoxine* S. 36. Der *Cholesteringehalt* steigt nach DE CRINIS¹⁰ vor dem Anfall an, sinkt

¹ BOLTEN: Mschr. Psychiatr. **1913**, 33.

² PIERET: Rev. méd. **1913**, No 7.

³ BOLTEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1**, H. 25 (1913).

⁴ PFEIFFER u. DE CRINIS: Z. Neur. Orig. **18** (1913).

⁵ BURR: J. amer. med. Assoc. **62** (1914).

⁶ LOEWE: Z. Neur. **7**, 73 (1911).

⁷ PFEIFFER u. ALBRECHT: Z. Neur. **4**, H. 8 (1912).

⁸ KRAINSKY: Allg. Z. Psychiatr. **54**, 612 (1898).

⁹ MEYER, M.: Mschr. Psychiatr. **1912**, 56.

¹⁰ DE CRINIS: Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge beim epileptischen Anfall. Berlin: Julius Springer 1920.

danach wieder ab, was der Autor mit *fermentativen Vorgängen* im Körper zusammenbringt. Nach DE CRINIS¹ wird vor dem Anfall Eiweiß retiniert, auch bestehe Grund zu der Annahme, daß vor dem Anfall *Eiweißspaltprodukte im Blut* vermehrt vorhanden sind.

Schon durch die von KAUFFMANN² und DE CRINIS angenommene *Oxydationsstörung* bei der Epilepsie können nach diesem Autor durch *mangelhafte Eiweißoxydation* toxisch wirkende Eiweißstoffwechselprodukte entstehen. So ist DE CRINIS schließlich überzeugt, daß toxische Produkte im Plasma vorhanden sind, besonders nachdem sich Epileptikerserum bei einer Anzahl von Autoren im Tierexperiment als giftig erwiesen habe. Dieser giftig wirkende Körper in der Blutbahn sei für die Anfälle verantwortlich zu machen.

Für die Wesensverwandtschaft des epileptischen Anfalls mit *anaphylaktischen Vorgängen* setzte sich besonders HARTMANN³ ein und wies auf die vielfachen Analogien hin. DE CRINIS⁴ glaubt, daß diese Anschauung durch neuere Ergebnisse der Epilepsieforschung gestützt werde, wobei er besonders an Harntoxizität, Blutbild, antitryptischen Titer, Gerinnungsfähigkeit, Verhalten des Lipoidstoffwechsels denkt. Auch die Verzögerung der Blutgerinnung vor dem Anfall will DE CRINIS auf Vermehrung hochmolekularer Eiweißspaltprodukte im Blut bezogen wissen, auch das Blutbild komme dem bei Anaphylaxie nahe. DE CRINIS ist ferner ebenfalls zu der Annahme geneigt, daß auch *vom Darm aus* — *Autointoxikation* — giftige Abbauprodukte den epileptischen Krampf auslösen könnten. STRAUSS⁵, ähnlich KRAUS⁶ bezeichnen sowohl den anaphylaktischen Shock wie den epileptischen Anfall als *Vagussturm*. Neuere Stoffwechseluntersucher kamen vielfach zu recht negativen Ergebnissen. LENNOX, O'CONNOR und WRIGHT⁷ untersuchten Gesamtrest-N, Harnstickstoff, Harnsäure-, Kreatinin und „Rest“stickstoff im engeren Sinn. Mit Ausnahme von einem Fall (von 129) waren alle Werte normal. Daraus schließen die Autoren, daß *keine Eiweißstoffwechselstörung* bestehe, ebensowenig wie eine Störung der Nierentätigkeit für Eiweißabbauprodukte. ALLERS⁸ legt in einem 1911 erschienenen großen Sammelreferat einer präparoxysmalen Stickstoffretention große Bedeutung bei, hält ferner eine Störung im Purinstoffwechsel für wahrscheinlich (vgl. auch MEYER und BRÜHL)⁹.

WUTH¹⁰ kommt auf Grund umfangreicher Untersuchungen zur Ablehnung beider Annahmen. Das Hauptergebnis der WUTHschen Untersuchungen ist die Feststellung *intervallärer Schwankungen*, besonders des Serumeiweißgehaltes, des Blutbildes, der Gerinnungszeit, des antitryptischen Titers, des Cholesterins, des Blutdrucks, des Blutzuckers usw. WUTH fand diese Schwankungen allerdings auch bei Krampfanfällen anderer Genese. Ich glaube nicht, daß neuere biochemische Untersuchungen an Epileptikern inzwischen etwas an dem Schlußsatz WUTHs änderten, der schreibt, „die bisherigen Resultate der Untersuchung der Körperflüssigkeit erlauben uns noch keine Schlüsse auf das Wesen und den Sitz der Grundstörung bei der genuinen Epilepsie zu ziehen“.

¹ DE CRINIS: Siehe S. 285.

² KAUFFMANN: Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels bei Psychosen, 2. Teil. Die Epilepsie. Jena: Gustav Fischer.

³ HARTMANN: Verh. dtsh. Nervenärzte. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1912, Nr 15.

⁴ DE CRINIS: Siehe S. 285.

⁵ STRAUSS: SALZMANN, Die Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. München: J. F. Lehmann 1923.

⁶ KRAUS: Dtsch. med. Wschr. 1920.

⁷ LENNOX, O'CONNOR u. WRIGHT: Arch. of Neur. 11 (1924).

⁸ ALLERS: Z. Neur. 4 (1912).

⁹ MEYER u. BRÜHL: Z. Neur. 75 (1922).

¹⁰ WUTH: Z. Neur. 97, S. 172 (1925).

Die Spuren etwaiger toxischer Wirkung weiter verfolgend, erinnere man sich an die *krampferzeugende Wirkung von Graviditätstoxinen*¹ und *Injektionsgiften*. Durch *Malaria* können epileptische Anfälle ausgelöst werden und bei *Malaria larvata* als Äquivalent der Fieberanfälle auftreten².

Nach SCHULZ sind die *Schwankungen der alkalischen Reaktion*, die das Blut bei Epilepsie erleidet, nicht wesentlich, nach anderen, z. B. LUI², LAMBRANZANI³ u. a. nimmt nach den Anfällen die Acidität beträchtlich zu. Nach PUGH⁴ ist die Alkaleszenz auch interparoxysmal herabgesetzt, was DE CRINIS bestätigt. Ganz anderes stellten neuere Forschungen fest. JARLOEV⁵ fand bei Epilepsie häufig, wenn auch nicht konstant erhöhte p_{H} -Zahlen, bis zu p_{H} 7,42. Diese „Alkalose“, die uns wegen der bei *anaphylaktischen* und *allergischen* Zuständen beobachteten Alkalose interessiert, verschwinde im epileptischen Anfall, die Reaktion werde stärker sauer. Der Autor denkt an die Möglichkeit, daß eine Vergiftung mit einer basischen Substanz vorliegt, die im Anfall durch die in den Muskeln produzierte Säure neutralisiert wird. BISGAARD und NOEWIG⁶ konstatierten eine *Erhöhung des Ammoniakgehaltes* im Blut während des psychoepileptischen Zustandes. Die höchsten Werte fanden sie vor den Anfällen, die niedrigsten nachher. Als Ursache werden Störungen in Abbau und Ausfuhr der Eiweißstoffe angenommen, welche die Autoren auf eine Hypofunktion der Nebenschilddrüsen zurückführen.

LARSEN⁷ setzte diese Untersuchungen fort, dehnt sie auf andere Krankheiten aus, möchte alle mit der gleichen Störung unter dem gemeinsamen Namen „*Dysregulatio ammoniaci*“ zusammenfassen. Auch NOERVIG⁸ findet Unregelmäßigkeiten im Ammoniakaus-tausch bei Epilepsie. Neuerdings vertrat VOLLMER⁹ die Auffassung, daß die Epilepsie als periodische Stoffwechselstörung aufzufassen sei, die im wesentlichen in einer bis zum Krampfanfall zunehmenden *Alkalose* bestehe. Die Alkalose bedinge eine Erregbarkeitssteigerung in Nervensystem und Muskulatur, die schließlich zum Anfall führe. Dieser stellt die Krisis und Selbstheilung dar, er führt zur Phosphatausschwemmung aus der Muskulatur, damit zur Azidose und Aufhebung der erhöhten Blutalkaleszenz. Nach BIGWOOD¹⁰ geht die Alkalose mit einem Abfallen der Calciumionen im Blut einher. Werde das Absinken der Calciumionen verhindert, so komme es nicht zu Anfällen (vgl. Eklampsie S. 291).

Auch nach FOG und SCHMIDT¹¹ ist *Epilepsie* durch Hyperventilation erzielbar wegen der entstehenden Alkalose.

Nach den Untersuchungen von RENZO und VITELLO¹² kann die Theorie nicht richtig sein, daß bei *Epilepsie* eine Alkalose die Krampfanfälle auslöst, da das günstig wirkende Luminal ebenfalls Alkalose im Blut erzeugt, während das säuernde Chlorcalcium die Anfälle steigert. Wieder andere Forschungsergebnisse stehen diesen Ansichten diametral gegenüber. So nimmt auch HOPKINS-DETRICK vor dem *epileptischen Anfall* eine Alkalose an und hält für den wirksamsten krampfhemmenden Faktor Herbeiführung einer Azidose in irgendeiner Form (Hungerdiät und Fettkost). Mit der Azidose gehe eine Transmineralisation Hand

¹ Vgl. Kapitel Schwangerschaftstoxikosen u. auch H. CURSCHMANN: Dtsch. Z. Nervenheilk. 75 (1922).

² LUI: Riv. sper. Freniatr. 24 (1898).

³ LAMBRANZANI: Riv. Pat. nerv. 1894.

⁴ PUGH: J. ment. Sci. 49, 71 (1903).

⁵ JARLOEV: C. r. Soc. Biol. Paris 84 (1921).

⁶ BISGAARD u. NOEWIG: C. r. Soc. Biol. Paris 84 (1921).

⁷ LARSEN: Hosp.tid (dän.) 1921, Nr 13.

⁸ NOERVIG: C. r. Soc. Biol. Paris 85, 27 (1921).

⁹ VOLLMER: Klin. Wschr. 1923, Nr 9. — Z. Neur. 84 (1923).

¹⁰ BIGWOOD: Siehe S. 16.

¹¹ FOG u. SCHMIDT: J. of Neur. 12, 14—23 (1931).

¹² RENZO u. VITELLO: Riv. Neur. 4, 1—32 (1931).

in Hand: Vermehrung des ionisierten Calciums, Ausscheidung von Natrium und Kalium, dadurch Zellentquellung und unspezifische Herabsetzung der Erregbarkeit¹.

ROSSIER und MERCIER² konnten bei ihren 36 *Epilepsiefällen* keine dekompensierte Alkalose nachweisen, es war nicht möglich den epileptischen Krampfanfall mit einem veränderten Säurebasengleichgewicht oder einer verminderten Ionisation des Calciums in Zusammenhang zu bringen. Ja es fand sich nach dem Anfall oft ausgesprochene Azidose, die wohl mit der Muskelanstrengung zusammenhängt.

BRIDGE und JOB³ vertreten entschieden die ausgezeichnete Wirkung der ketogenen Diät bei *Epilepsie*. Es scheint aber, daß Zahl und Heftigkeit der Anfälle nicht von der Azidose, sondern von der jeweiligen Wasserausschwemmung abhängen. Auch von BARBORKA⁴ wurde eine ketogene Diät bei Epilepsie mit Erfolg durchgeführt. Von 100 Epileptischen wurden 12 anfallsfrei, 44 erheblich gebessert. BRIDGE gibt viel Fett unter Weglassung der Kohlehydrate. Im Gegensatz hierzu kann FREISE⁵ die Erfolge amerikanischer Autoren mit *ketogener* Kost bei *Epilepsie* nicht durchaus bestätigen.

LUFTSCHITZ⁶ und PETERMANN befürworten für die *Epilepsie* eine ketogene Diät, fettreich, kohlehydrat- und eiweißarm. Die günstige Beeinflussung der Anfälle schrieben sie der Ketosis durch eine solche Nahrung zu. LUFTSCHITZ hatte aber bessere Erfolge mit kochsalzfreier Diät und Salzprot. HELMHOLZ und KEITH⁷ beschreiben ihre Ergebnisse mit ketogener Diät, bei 160 Fällen. Von diesen wurden 36% sehr gut („well“), 21% gebessert, 43% nicht beeinflusst.

Ich habe diese Beobachtungen über eine etwa vorhandene *Alkalose kurz vor dem Anfall* deswegen ausführlicher behandelt, weil ja, wie verschiedene Forschungen ergaben, auch kurz vor dem Asthmaanfall und anderen allergischen Paroxysmen Alkalose besteht (vgl. S. 72).

Vom modernen Standpunkt der *Erforschung allergischer Zustände* aus packen WALLIS, MACKENZIE und NICOL⁸ das Problem an. Sie sprechen vorsichtigerweise nur von einer „*besonderen Gruppe von Epileptikern*“ (a special group of epileptics), denn nur um eine solche könnte es sich ja handeln. Sie stellten zunächst *die üblichen Hautproben* bei Epileptikern an, und zwar prüften sie nur gegen *Nahrungsproteine*. Scarifizierungsmethode, Lösung der Testsubstanz unmittelbar vor dem Gebrauch in 1/10 n-Natronlauge, etwa 20 mg in 10 cm.

Sie prüften: Fleisch, Fisch, Eier, Milch, Vegetabilien, Getreide. Von 122 Epileptikern reagierten 70 negativ, 46 *jedoch mit irgendeinem der Extrakte positiv*. Auffallend war das *Schwanken* (man vgl. die intervallären Schwankungen WUTHs, s. S. 286) *der Hautallergie* bei den einzelnen Kranken und daß die Reaktionen am stärksten vor den Anfällen verliefen. Nach den Anfällen konnten die Reaktionen negativ werden. Behandlung: 1. Fortlassen der reaktionsauslösenden Nahrungsmittel. 2. Zweimal täglich 1 g Pepton. Die Autoren wollen gute Erfolge mit der Entfernung der schädlichen Stoffe aus der Nahrung gesehen haben, in einigen Fällen auch eine gewisse Besserung durch die Peptonbehandlung. Sie schlagen auch Desensibilisierung durch Zufuhr dosierter kleinster Proteindosen vor. Auch EDGEWORTH⁹ sah beträchtliche Besserungen bei Epileptikern durch

¹ HOPKINS-DETRICK: California Med. 34, 240—246 (1931).

² ROSSIER u. MERCIER: Arch. internat. Méd. expér. 6, 389—409, 411—424, 425—442 (1931).

³ BRIDGE u. JOB: Bull. Hopkins Hosp. 48, 373—389 (1931).

⁴ BARBORKA: Arch. of Neur. 23, 904—914 (1930).

⁵ FREISE: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, 2368.

⁶ LUFTSCHITZ: Mschr. ung. Mediziner 4, 283—285 (1930).

⁷ HELMHOLZ u. KEITH: Arch. of Neur. 29, 808 (1933).

⁸ WALLIS, MACKENZIE u. NICOL: Lancet 204 (1923).

⁹ EDGEWORTH: Brit. med. J. 1920 II, 78.

Peptoninjektion. Er spritzte 23 Epileptikern 5% Amours Peptonlösung intravenös ein. In 9 Fällen hörten die Anfälle nach den Einspritzungen für 1 bis 3 Monate auf, in 6 Fällen nahm die Zahl der Anfälle ab. Er gab meist 5—6 Injektionen (vgl. S. 163 über Peptonbehandlung). Man wird natürlich positiven Hautproben bei Epileptikern keine unmittelbare Beweiskraft für die ätiologische Bedeutung des betreffenden Allergens zusprechen dürfen. Auch das Ausbleiben von Anfällen ist bei einer meist so unregelmäßig verlaufenden Krankheit mit Kritik zu verwerfen. Aber Beachtung verdienen diese Forschungswege zweifellos und sollten weiterhin beschritten werden. COKE¹ macht auf die Ähnlichkeit zwischen Asthma und epileptischen Anfällen aufmerksam, bei beiden Periodizität, Plötzlichkeit der Anfälle usw., bemerkt allerdings, daß unter seinen 350 Asthmafällen nicht einer war, der gleichzeitig an Epilepsie litt. Nun ist ja allerdings Asthma wohl häufiger wie Epilepsie und es wäre vielleicht wichtiger nachzusehen, ob bei Epileptikern häufiger Asthma oder andere allergische Symptome vorkommen. Mir ist bis jetzt darüber nichts bekanntgeworden.

Ein Fall von PAGNIEZ und LIEUTAUD² (der übrigens schon S. 277 im Kapitel „Migräne“ zitiert wurde), verdient Erwähnung. Der Autor stellte bei einem Epileptiker Abhängigkeit der Anfälle von dem Genuß von *Schokolade* fest. Auch fand er konstant zwischen Schokoladefuhr und Anfall die Symptome der *hämoklasischen Krise*. Durch kleinste Schokoladegaben $\frac{3}{4}$ Stunden vor Einnahme einer größeren Schokolademenge konnte der Ausbruch von Anfällen verhindert werden. Wenn in diesem Fall wirklich alles Psychogene mit Sicherheit auszuschließen war, ist er Beispiel einer allergischen Epilepsie.

Über das Vorkommen hämoklasischer Krise bei Epilepsie sind noch einige andere Beobachtungen niedergelegt, deren Beweiskraft allerdings nicht sehr hoch einzuschätzen ist. TINET und SANTENOISE fanden nicht nur bei epileptischen, sondern auch bei manisch-depressiven Anfällen spontane und auch digestive Leukopenie und halten diese Anfälle dementsprechend für „hämoklasischer“ und anaphylaktischer Natur. In einer weiteren französischen Arbeit von TUDOREN³ wurde an 46 Epileptikern die WIDALSche hämoklasische Probe vorgenommen. Von 16 Kranken zeigten 12 hämoklasische Krise. Bei 23 Kranken trat nach der Milchgabe aber Hyperleukocytose mit gleichzeitiger Blutdrucksenkung auf, bei einigen wurde aber auch Blutdrucksteigerung beobachtet. Man sieht also, daß eine Regelmäßigkeit nicht vorhanden ist.

Man wird sich fragen, ob denn die *Beobachtung des Blutbildes* nicht vielleicht bei einer Anzahl von Epilepsiefällen *Eosinophilie* oder sonstige Anhaltspunkte allergischer Reaktion gibt. Nach J. H. SCHULTZ⁴ kennzeichnen sich die Anfälle echter genuiner Epilepsie durch *lymphocytäre Leukocytose* mit *Eosinopenie*, wobei die Blutveränderung vielfach dem Anfall vorausgehe. FALKENHAIN⁵ untersuchte 100 Epileptiker und fand bei 78% kurz vor und nach dem Anfall ebenfalls die Leukocyten erheblich vermehrt, und zwar besonders die großen Mononukleären (jedenfalls also auch einkernige Zellen).

HARTMANN und DI GASPERO⁶ fanden das Blutbild im epileptischen Anfall im großen und ganzen übereinstimmend mit dem anaphylaktischen Shock. WUTH fand in oder kurz nach dem Anfall *Leukocytose mit relativer Lymphocytose*,

¹ COKE: Siehe S. 193.

² PAGNIEZ u. LIEUTAUD: Presse méd. 1919, 693.

³ TUDOREN: C. r. Soc. Biol. Paris 87, No 27 (1922).

⁴ SCHULTZ, J. H.: Mschr. Psychiatr. 35, H. 1 (1914).

⁵ FALKENHAIN: Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1914.

⁶ HARTMANN u. DI GASPERO: Handbuch der Neurologie, Bd. 5.

Eosinopenie mit nachfolgender Eosinophilie. Nach V. SCHILLING ist die Lymphocytose im Anfall vielleicht analog der Schreilymphocytose der Säuglinge durch Muskeltätigkeit bedingt. *Immerhin erscheint mir der Befund von Eosinopenie und Eosinophilie auffallend* und bis zu einem gewissen Grad auf allergische Vorgänge hinweisend.

Nach STORM VAN LEEUWEN gibt es „*zweifellos*“ Fälle, bei denen der Genuß eines gewissen Arznei- oder Nahrungsmittels Anfälle von Migräne oder Epilepsie bei solchen Personen auslöst, die an einer dieser Krankheiten leiden. Er glaubt, daß ein primärer Faktor zentrale Zentren prädisponiert, und daß die allergische Reaktion als sekundärer Reiz wirke. „Die Tatsache, daß eine Allergie manchmal Anfälle von Migräne und Epilepsie verursache, könne nicht geleugnet werden.“ Ich weiß nicht, ob auch bezüglich der Epilepsie unsere Sicherheit wirklich schon so groß ist. STORM VAN LEEUWEN empfiehlt, unspezifische Desensibilisierungsmethoden, besonders Tuberkulin, zu versuchen. W. FRAENKEL¹ hebt die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen bei Epilepsie hervor. Ich führe diesen der Betätigung bedürftigen Befund nur an, weil damit eine weitere Parallele zum Asthma (vgl. S. 170) vorliegen würde und nach HAJÓS (s. S. 171) sich ja auch der anaphylaktische Anfall durch Röntgenstrahlen beeinflussen läßt.

Offenbar gibt es hie und da Fälle, die, ohne unmittelbar beweisend zu sein, doch den allergischen Entstehungsmodus wahrscheinlicher als jeden anderen erscheinen lassen. Solche Fälle sind neuerdings von KENNEDY² mitgeteilt: Bei einem 2jährigen Mädchen, das an häufigen Urticariaanfällen litt, treten im Anschluß an Urticariaeruption epileptiforme Krämpfe auf, die erst auf Lumbalpunktion verschwinden. Dieses Mädchen litt anscheinend auch an migräneartigen Kopfschmerzen. Weglassen der Milch befreite das Kind für 17 Monate von Nesselsucht, epileptiformen Krämpfen und Kopfschmerzen. Fall 2: Mann in mittleren Jahren hat gleichzeitig mit Urticaria passagere Hemiplegie und motorische Aphasie. Vorher wiederholte Anfälle von QUINCKESchem Ödem. In einem 3. Fall litt die Mutter an Fischurticaria, der Kranke selbst als Kind an Asthma, bekam dann häufige Anfälle von QUINCKESchem Ödem. Diese Anfälle gingen schließlich mit schweren paroxysmal-cerebralen Symptomen einher, wie Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sehstörungen bis 14tägige Blindheit. Schließlich schwere Taubheit, Aphonie, Zungenparese usw. In der Diskussion erwähnte GORDINIER³ einen Fall von Asthma bronchiale, der an JACKSONSchen Krämpfen litt. ROWE⁴ teilt neuerdings 2 Epilepsiefälle mit, deren Anfälle durch Desensibilisierung mit Pollen bzw. Pferdehaar dauernd verschwanden.

DATNER⁵ behandelt die nervösen Folgeerscheinungen alimentärer Allergie, hebt besonders diese Ätiologie für manche *Epilepsie-* und *Migräneformen* hervor. Er beschreibt einen allergischen Epilepsiefall. Aber auch eine Reihe abgeschwächter vegetativer Dysfunktionen sind so bedingt. Die Dauerfolgen öfterer allergischer Anfälle bezeichnet der Autor als chronischen anaphylaktischen Zustand und empfiehlt zur Behandlung unter anderem die URBACHSchen Propeptane.

Fassen wir alles über „*Epilepsie als Allergie*“ Bekanntgewordene zusammen, so ist das Resultat noch ein kärgliches. Immerhin bin ich mit einiger Ausführlich-

¹ FRAENKEL, W.: Zbl. Gynäk. 1924, Nr 37.

² KENNEDY: Arch. of Neur. 15, Nr 1 (1926).

³ GORDINIER: Diskussion zu KENNEDY.

⁴ ROWE: J. Labor. a. clin. Med. 13, 31 (1927).

⁵ DATNER: Nervenarzt 4, 573—582 (1931).

keit auf die hierhergehörigen Berichte eingegangen, um Richtlinien anzugeben, in denen noch Untersuchungen notwendig sind. Vielleicht darf man sagen: Es ist möglich, daß bei Menschen mit besonderer erbter Krampfbereitschaft des Gehirns auch allergische Noxen oder primäre Shockgifte Anfälle auslösen können. Sicher bewiesen ist dieser Zusammenhang bis jetzt noch nicht, er bedarf dringend weiterer Bearbeitung. Eine sorgfältige diesbezügliche Anamnese, Hautreaktionen, versuchsweise Entziehung mancher Nahrungsmittel, Beachtung der Eosinophilen und die Wirkung desensibilisierender Methoden würden hierbei besondere Beachtung verdienen.

XVIII. Schwangerschaftstoxikosen (besonders Eklampsie).

Die Ähnlichkeit des eklamptischen Anfalls mit dem epileptischen, gewisser toxischer Gestationssymptome mit allergischen Erscheinungen führt zur Frage, ob etwa auch die Eklampsie und überhaupt die Schwangerschaftstoxikosen unter die allergischen Erkrankungen zu rechnen seien. Wenn wir vorn die allergischen Erkrankungen als solche definierten, für die das paroxysmale Auftreten eines rudimentär, teilweise oder völlig ausgebildeten allergischen Symptomenkomplexes charakteristisch ist, bei denen insbesondere Wirkungen auf die Capillaren und glattmuskuligen Organe im Vordergrund stehen — so erscheint in Anbetracht der eklamptischen und sonstigen schwangerschaftstoxischen Symptome diese Frage berechtigt. Eine scharfe Trennungslinie zwischen den toxischen Erscheinungen der Gestationsperiode im allgemeinen und der Eklampsie im besonderen ist ja auch nach den neueren Autoren¹ nicht zu ziehen. Wir finden bei den Gestationstoxikosen eine Reihe von Störungen, die an Allergie erinnern, wie *Juckreiz*, *Urticaria*, *Erythema*, *Erbrechen*, *cerebrale Krämpfe*. Als Vergiftungssymptome dann Albuminurie, Ikterus, Neuralgien. Es dürfte sich erübrigen, in diesem Buche näher auf die Symptomatik einzugehen, die in jedem Lehrbuch nachgelesen werden kann.

Ich will nur die wesentlichsten Erscheinungen der Eklampsie hier anführen, an die wir unsere pathogenetische Betrachtung knüpfen wollen.

Selten treten wohl die eklamptischen *cerebralen Krämpfe*, die völlig den epileptischen gleichen, als *einziges Symptom* auf, meist sind sie von anderen Anzeichen *allgemeiner Toxikose* begleitet, vor allem von *Albuminurie*, *Ödemen*, *Blutdrucksteigerung*. 80% der Betroffenen sind Erstgebärende. Die Disposition zu den Krämpfen besteht zu jeder Zeit der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbetts. Die Paroxysmen werden oft durch *Kopfschmerzen*, *Erbrechen*, *Magenschmerzen* eingeleitet, dauern meist nur $\frac{1}{2}$ —2 Minuten, der *Blutdruck* ist meist, nicht immer *erhöht*. Das Sensorium bleibt oft tagelang getrübt. Die neueren Ansichten über die Genese der Gestationstoxikosen sind wohl darin einig, daß die letzte Ursache in der *Placenta* zu suchen sei. Die Placenta hat sich als ein Organ erwiesen, dem die Rolle einer *Drüse mit zahlreichen Fermenten* zukommt. Nach FREUND sind in ihr die Funktionen einer Reihe von Organen des extrauterinen Lebens zusammengedrängt wie etwa die der Lunge, des Darmes, der Leber, des Pankreas. Der Zweck ist die chemische Anpassung der mütterlichen Nährstoffe an den Organismus des Fetus. Das wesentlichste Forschungsergebnis für unsere Betrachtungen ist die Feststellung, daß das *Eiweiß der Placenta für die Gravide blutfremd ist*, und daß das *Schwangerenserum die Fähigkeit besitzt, Placentaeiweiß abzubauen*. Wird Placentaeiweiß der Schwangeren injiziert, so kann man die Bildung von *Immunkörpern* nachweisen. So könnte man sich vorstellen, daß Placentaeiweiß bei der Erstaufnahme in den mütterlichen Kreislauf die Bildung *anaphylaktischer Antikörper* anregt, und daß spätere Resorptionen nach Bildung dieses Antikörpers anaphylaktische Shockzustände zur Folge hätten. Aber so einfach scheinen die Dinge nicht zu liegen, die *rein anaphylaktische Theorie wird von den meisten Autoren abgelehnt*. Auch ist

¹ Vgl. insbesondere R. FREUND, Handbuch von KRAUS u. BRUGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 10, Teil 3.

ja zu bedenken, daß die pathologischen Erscheinungen der Eklampsie und der Schwangerschaftstoxikose überhaupt *sich nicht ohne weiteres mit den anaphylaktischen Shockzuständen decken*. Bei der Eklampsie gehen die cerebralen Krämpfe in der Regel mit *Blutdrucksteigerung* einher, während für den anaphylaktischen Shock *Blutdrucksenkung* und *Gefäßerweiterung* charakteristisch sind. Andererseits finden wir aber im Bereich der Gestationstoxikosen auch z. B. *Urticaria*, *Erytheme*, also Zustände, für die nur *Gefäßdilatation* und *Exsudation* in Betracht kommen können. So hat man den Eindruck, daß *nicht nur ein einziges Gift* für die Schwangerschaftstoxikosen verantwortlich ist. Daß *Vasokonstriktion* allein nicht alles erklärt, geht auch schon daraus hervor, daß ZÖLLNER¹ *Stauungsblutungen*, das RUMPL-LEEDESche Phänomen, bei Eklampsie und Schwangerschaftsnierne nachweisen konnte, was vor allem auf eine Schädigung der *Gefäß- und Capillarwand* hinweist. Dafür spricht ja auch die *Ödemneigung*. Daß übrigens tatsächlich bei der Eklampsie *allgemeine Gefäßkrämpfe* vorliegen, konnte HINZELMANN² mit der *Capillaroskopie* nachweisen. Er fand bei allen eklampischen *Angiospasmen*.

ZWEIFEL³ führte Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen aus, indem er Placentarsaft Tieren der gleichen Spezies einverleibte. Er konnte *keine anaphylaktogene Wirkung* dieser Preßsäfte nachweisen, sie wirkten nicht sensibilisierend. Kommt keine Sensibilisierung in Frage, so besteht aber, wie wir vorn vielfach auseinandersetzen, immerhin die Möglichkeit, daß irgendein „*Shockgift*“ die den dargestellten Allergiezuständen ähnlichen Symptome auslöst. Schon viel früher als ZWEIFEL hatten WEICHARDT und PILZ⁴ Preßsaft von Placentarzottentieren injiziert und je nach der injizierten Menge Krankheit oder Tod erzielt. Die Art der Symptome ließ *Vorhandensein mehrerer Giftstoffe* fermentartiger Natur vermuten. Nach LEVYSOHN und TZAUCK⁵ gelingt es auch *im Serum* von eklampischen Frauen Giftstoffe nachzuweisen, solches Serum tötete sofort Meerschweinchen unter Krämpfen. Diese Giftwirkung schwand durch Erhitzen des Serums auf 55° und wurde durch gleichzeitige Injektion von Pilocarpin völlig aufgehoben.

FREUND⁶ konnte nachweisen, daß man durch *frische Sera*, auch von Nichtschwangeren und Männern, diese Giftstoffe *neutralisieren* könne. Wenn diese Feststellung auch von großer praktischer Bedeutung war, so brachte sie doch keine Klarheit über die Natur dieser Giftstoffe. Da man an eine Eiweißerfalltoxikose denken muß und dachte, wurden mehrfach Versuche angestellt, ob der Urin eklampischer für Versuchstiere giftig sei. Es wurden z. B. von ZINSSER⁷ 0,5 ccm Urin Meerschweinchen in die Jugularis gespritzt. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Vorliegen einer Eiweißerfalltoxikose. Es fragt sich allerdings, ob solche negative Befunde im Urin wirklich genügende Beweiskraft besitzen. Auf die Möglichkeit, daß *ungenügend abgebaute Bruchstücke des Eiweißmoleküls* eine Rolle spielen könnten, wurden die Gedanken auch durch Feststellungen über gewisse *Stoffwechselvorgänge* bei der Eklampsie gelenkt. Zuerst wohl ZANGEMEISTER⁸, dann auch ZWEIFEL u. a. fanden bei den Schwangerschaftstoxikosen eine *Säurevermehrung des Körpers*, was sich unter anderem deutlich in der starken *Vermehrung des Harnammoniaks* ausdrückt. Diese *Azidosis* sucht wie jede andere Übersäuerung der Organismus durch *vermehrte Lungenventilation* auszugleichen und wir besitzen einen Ausdruck für den Sauerstoffverbrauch in der Lunge in der *bestimmbaren CO₂-Spannung der Alveolarluft*. Durch die Messung der alveolaren CO₂-Spannung läßt sich feststellen, ob ein azidotischer Zustand besteht und auch ob er kompensiert ist. Es ergab sich, daß bei Schwangerschaftstoxikosen, besonders Eklampsien, *unkompensierte Azidosis* vorliegt (vgl. auch Epilepsie S. 287 f.). Daß nun die Säuerung der Körpersäfte und Gewebe an sich etwa die cerebralen Krämpfe veranlassen können, ist mehr wie unwahrscheinlich, wenn wir uns an andere azidotische Zustände erinnern, wo solche Krämpfe fehlen, z. B. beim Diabetes. Da indes bei Übersäuerung und Sauerstoffmangel *mit einem vermehrten Eiweißerfall* zu rechnen ist, auch die Aminosäuren im Urin

¹ ZÖLLNER: Zbl. Gynäk. 1921, Nr 31.

² HINZELMANN: Arch. Gynäk. 116 (1903).

³ ZWEIFEL: Z. Immun.forsch. 31 (1921).

⁴ WEICHARDT u. PILZ: Dtsch. med. Wschr. 1906, 1854.

⁵ LEVYSOHN u. TZAUCK: C. r. Acad. Sci. Paris 177, No 2 (1923).

⁶ FREUND: Berl. klin. Wschr. 1909, Nr 15.

⁷ ZINSSER: Zbl. Gynäk. 37, 481 (1913).

⁸ ZANGEMEISTER: Zbl. Gynäk. 49, 92; 50, 394.

Eklamptischer vermehrt gefunden wurden, schien Vergiftung durch Eiweißzerfallsprodukte auf diesem indirekten Wege möglich zu sein. Doch läßt sich auch hier wieder einwenden, daß man ja bei anderen azidotischen Zuständen keine dementsprechenden Symptome feststellen kann.

Nach O. L. E. DE RAADT¹ gibt es keine Schwangerschaftstoxikose ohne Störung des Säurebasengleichgewichts. Das gesuchte Gift ist das bei renal unkompensierter Azidose extrarenal gebildete Ammoniak. Therapie daher Alkalisierung.

Man kommt so nicht weiter in der Aufspürung des hypothetischen Giftes, und da doch einmal der Angelpunkt für das Verständnis der Gestationstoxikosen in der *Placenta* zu suchen ist, bemühte man sich erneut, die giftigen Produkte in ihr selbst zu finden, wenn auch der Mechanismus eines anaphylaktischen Vorgangs unwahrscheinlich war. So stellte sich HOFBAUER² vor, daß die im Blut resorbierten *Fermente der Placenta* nach der Art von *Toxinen* schädigend auf die Organe, ganz besonders auf die *Leber*, wirken könnten. Die Folge seien *autolytische Vorgänge in der Leber* und dadurch Freiwerden autolytischer Zerfallsstoffe.

In allen Stadien der Gravidität schnüren sich von dem epithelialen Mantel der Chorionzotten vielfach syncytiale Ballen ab, die Träger hochaktiver Fermente sind und lösen sich allmählich in den umgebenden intervillösen Räumen auf. Aus dieser permanenten Einfuhr von körpereigenem, aber blutfremdem Eiweiß und seinen Spaltprodukten wird die Leber und das Capillarendothel geschädigt. Das Resultat davon ist die Hyperaktivität von Hypophysenhinterlappenhormonen, Nebenniere und Thyreoidea, was zu Störungen der inneren Oxydation und des Wasserhaushaltes, sowie zu Vasospasmen führt.

Meines Erachtens ist es aber auch sehr leicht denkbar, daß durch die lang dauernde Zufuhr blutfremden Eiweiß auch Gelegenheit zur Bildung von Reaginen und damit zu allergischen Vorgängen gegeben ist.

STROEBE³ stellt die Leberschädigung an die Spitze. Nach ihm ist die Schwangerschaftstoxikose in allen ihren verschiedenen Verlaufsarten als eine Stoffwechselstörung (SEITZ⁴) anzusehen, bei der in der Regel toxische Leberveränderungen vorhanden sind. Bei 24 Leberfunktionsuntersuchungen von Patientinnen mit Schwangerschaftstoxikose konnte 16mal eine Funktionsstörung nachgewiesen werden.

Wie HOFBAUER glauben auch ANSELMINO und HOFFMANN⁵ den Nachweis erbringen zu können, daß es sich bei *Schwangerschaftstoxikosen* um innersekretorische Störungen handelt. Sie wiesen nämlich eine nicht kompensierte Überfunktion des Hypophysenhinterlappens nach, manchmal von einer relativen Unterfunktion der Schilddrüse begleitet.

Wir werden uns an die Untersuchungen MANWARINGS (S. 23) erinnern, nach denen durch Schädigung der Leber *explosionsartig histaminartige Stoffe* in Freiheit gesetzt werden können. Nun ist jedoch zu bedenken, daß histaminartige Substanzen wohl vielleicht Urticaria und Exantheme, aber kaum Gefäßkrämpfe mit Blutdrucksteigerung herbeiführen können. Man hat auch aus anderen Gründen an Wirkung *multipler Gifte* gedacht. So führte der häufige Befund von *Hämolyse* bei schweren Schwangerschaftstoxikosen MOHR und FREUND⁶ dazu, in der *Placenta ölsaures Natron* nachzuweisen. Kommen für die gestationstoxischen Gefäßwirkungen histaminartige Substanzen nicht oder nur zum Teil in Frage, so muß doch die Gruppe der *biogenen Amine* als die mit am stärksten und auf die Gefäße wirkende besonders im Auge behalten werden. Als *blutdruckerhöhend* und *gefäßverengernd* kennen wir vor allem das *Tyramin* (Oxyphenyläthylamin, aus Tyrosin) und das vom *Leucin* sich ableitende *Isoamyläthylamin*. Nun hat man bei Gestosen gefäßverengernde Stoffe im Blut nachgewiesen, die sich bei normalen Schwangeren nicht vorfinden. Wegen der gefäßverengernden Wirkung sprach man auch von *adrenalinartigen Substanzen*. Da diese Stoffe auch den Meerschweinchendarm kontrahieren, dürfen sie vielleicht als *proteino gene Amine* angesehen werden, die dem Tyramin nahestehen. In neueren sehr exakten

¹ DE RAADT, O. L. E.: Arch. Gynäk. 151 (1932).

² HOFBAUER: Z. Gynäk. 61, 200.

³ STROEBE: Klin. Wschr. 1932, Nr 12, 495.

⁴ SEITZ: Siehe S. 296.

⁵ ANSELMINO u. HOFFMANN: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931 I, Nr 3, 136.

⁶ MOHR u. FREUND: Berl. klin. Wschr. 1908. — Mschr. Geburtsh. 33, 757.

und verfeinerten Versuchen konnten aber weder HÜLSE¹ an der VOLHARDSchen, noch HESS² an der MORITZschen Klinik solche adrenalintartige Stoffe im Blut Eklampstischer nachweisen. So bleibt ihr Vorhandensein hypothetisch und woher sie stammen würden — diese Frage ist bisher Objekt von allerlei Spekulationen, während Beweise noch ausstehen. Man denkt zunächst wieder an die *Placenta*, besonders da GUGGISBERG und LUDWIG³ in ihr *wehen-erregende Stoffe* feststellen konnten.

Wir haben vorn (S. 34) schon von der *Bildungsmöglichkeit proteinogener Amine im Darm durch bakterielle Fäulnisvorgänge* gesprochen. Man hat auch an diese Möglichkeit bei der Eklampsie gedacht. Warum aber sollten sich solche Darmzersetzungserzeugnisse gerade bei den Gestosen besonders geltend machen? Vielleicht könnte das die erwähnte, für schwerere Schwangerschaftstoxikosen charakteristische *Azidosis* ermöglichen, die jedenfalls ein Hindernis für den völligen Abbau von Eiweißbruchstücken darstellt und wohl auch die Entgiftungsfunktion der Leber schädigt. Wenn HOFBAUER⁴ als Ursprungsstätte solcher adrenalintartig wirkenden Substanzen ein *hyperplastisches Hypophysen-Nebennierensystem* bezichtigt, so bedarf seine Theorie ebenfalls der Stütze durch die *Azidosis*. Nach seiner Vorstellung werden diese adrenalinhaltigen, vasokonstriktorischen Substanzen im normalen alkalischen Blut der Graviden mit intakter Entgiftungsfunktion von Leber und Placenta zerstört, während sie bei *Azidosis* erhalten bleiben und dann Gefäßkrämpfe auslösen können. Ich möchte mich der Ansicht VOLHARDS⁵ anschließen, daß die Vorstellung *einer vielseitigen Herkunft* der hypothetischen proteinogenen Amine für die Genese der Gestosen wenig befriedigend und überzeugend ist.

Nun findet man bekanntlich bei Eklampsie in der Regel *Albuminurie* und andere Anzeichen akuter *Nierenerkrankung*. So lag die Frage in der Luft, ob nicht vielleicht die Nierenerkrankung *primär* sei und diese Zurückhaltung vasokonstriktorischer und sonstiger Giftstoffe bedinge. HERMANNDÖRFER⁶ verlegt auf Grund von Parabioseversuchen die Entstehung des Eklampsiegiftes in die Nieren. Nach HÜSSY⁷ ist aber die „Nephropathie“ nur eine Teilerscheinung der Gestationstoxikose und auf diese selbst sei das Vorhandensein vasokonstriktorischer Stoffe zurückzuführen, die wahrscheinlich zu den biogenen Aminen gehörten. Die Eklampsie, ebenfalls ein Symptom der allgemeinen Schwangerschaftstoxikose, hänge mit der Nierenerkrankung nicht zusammen. VOLHARD⁸ hat sich im Zusammenhang mit der Nephritis auch eingehend mit dem Eklampsieproblem beschäftigt und stellt 1924 fest, daß unser Wissen über diese Erkrankung immer noch bescheiden sei. Von seiner oft geäußerten Ansicht ausgehend, daß die Krampfurämie keine echte Urämie sei, stellt er sie mit der Eklampsie auf eine Stufe und führt beide auf eine *angiospastische Zirkulationsstörung*, auf *Hirnanämie* und *Hirndruck*, zurück. Kardinalsymptome beider seien *Blutdrucksteigerung* infolge allgemeiner Gefäßkontraktion und *Ödembereitschaft* infolge abnormer Gefäßdurchlässigkeit. Was erzeugt die Gefäßkontraktionen? Hyperadrenalinämie oder Vorhandensein entsprechender biogener Amine hält er nach den vorerwähnten Untersuchungen HÜLSES für völlig unbewiesen. Für seine weiteren Untersuchungen richtunggebend waren Ergebnisse STORM VAN LEEUWENS, nach denen *den Peptonen* die Eigenschaft zukommt, *die Empfänglichkeit der Gefäße für vasokonstriktorische Reize zu steigern*. An VOLHARDS Klinik fanden nun HÜLSE und STRAUSS⁹ sowohl bei Eklampsie als bei Nephritiden *Peptone im Blute deutlich vermehrt*, was VOLHARD auf ungenügenden oxydativen Abbau der Eiweißkörper zurückführt. Diese *Anhäufung krampffördernder Stoffe (Peptone)* bezeichnet VOLHARD als das ursächliche Moment für die vasokonstriktorische Ansprechbarkeit der Gefäße, während als auslösendes Moment alles Mögliche in Frage käme, was beim Normalen kaum wirksam, die Spannung im gesteigert empfindlichen Gefäßsystem zu erhöhen vermöge. Zum Beispiel Ureterenkompensation, Überdehnung des Uterus usw. Die Vorstellung einer *placentaren Fermentintoxikation* lehnt VOLHARD ab. — Ob wirklich die Anhäufung

¹ HÜLSE: Dtsch. med. Wschr. 1920, Nr 45. — Z. exper. Med. 30, 240; 39, 413.

² HESS: Zit. nach VOLHARD: Mschr. Geburtsh. 46, 79.

³ GUGGISBERG u. LUDWIG: Z. Gynäk. 76.

⁴ HOFBAUER: Zbl. Gynäk. 1918, Nr 43.

⁵ VOLHARD: Mschr. Geburtsh. 66 (1924).

⁶ HERMANNDÖRFER: Dtsch. Z. Chir. 178 (1923).

⁷ HÜSSY: Schweiz. med. Wschr. 1921, Nr 37, 38, 39.

⁸ VOLHARD: Mschr. Geburtsh. 66 (1924).

⁹ HÜLSE u. STRAUSS: Z. exper. Med. 35, 426.

von Peptonen genügt, um Vasokonstriktion auf alle möglichen auslösenden Reize hin zu veranlassen, bedarf noch des endgültigen Beweises. Ein solcher Einfluß müßte sich im Tierversuch durch künstliche Anreicherung des Blutes mit Peptonen ja leicht demonstrieren lassen.

Wir erkennen also, daß wir tatsächlich noch weit von einer völligen Aufklärung der Genese der Schwangerschaftstoxikosen entfernt sind. Haben wir nun tatsächlich irgendwelche Anhaltspunkte für die Möglichkeit *allergischer Vorgänge*? Ich möchte auf Grund der hier mitgeteilten Beobachtungen und wissenschaftliche Ergebnisse nochmals die Vermutung aussprechen, daß *keine einheitliche Giftwirkung* vorliegt. Urticaria und Erythem lassen sich nicht zusammen mit der Eklampsie durch einen allgemeinen Gefäßkrampf erklären. Für die eklamptische Vasokonstriktion ist es sehr unsicher, ob irgendwie anaphylaktische Sensibilisierung eine Rolle spielt, aber vieles spricht dafür, daß Stoffe, die den *Shockgiften* nahestehen, entweder krampfvorbereitend oder -auslösend wirken. *Für die „kleineren“ Symptome der Gestationstoxikose wie Urticaria, Erytheme, Magen-Darmstörungen ist aber meines Erachtens die allergisch-anaphylaktische Genese nicht mit Sicherheit auszuschließen, mag es sich nun um Sensibilisierung mit dem blutfremden Placentareiweiß oder um primär wirkende Toxine vom Charakter der Shockgifte handeln.* Es fehlen noch völlig Beobachtungen darüber, ob Frauen mit Eklampsieneigung Anzeichen allergischer Diathese, stärkerer allergischer Reaktionsfähigkeit bieten, ob bei solchen Patientinnen häufiger Anzeichen anderer allergischer Erkrankungen bestehen, ob erhöhte Reaktionsfähigkeit der Haut gegen bestimmte Stoffe feststellbar ist. Vor einigen Jahren hat H. ALBRECHT¹ darauf hingewiesen, daß man eine kleine Gruppe von Dysmenorrhöen und Schwangerschaftstoxikosen herausgreifen könne, die unter dem Bilde des allergischen Symptomenkomplexes verlaufen und die ihr Analogon in den außerhalb der Gestationsphasen bei beiden Geschlechtern vorkommenden allergischen Reaktionen fänden. Er bezieht sich dabei auf meine eigene² Betonung der *allergischen Konstitution* und hebt hervor, daß man damit auch für die Gruppe der bei der Menstruation und in der Schwangerschaft auftretenden „allergischen“ Reaktionen den Gesichtspunkt einer *angeborenen, abnormen Reaktionsfähigkeit des Capillarnervensystems* gewinne. Der Schwerpunkt liege in der Überlegung, daß die krankmachende Ursache nicht in erster Linie in dem auslösenden „giftigen“ Reizfaktor, sondern in der krankhaft reagierenden allergischen Konstitution zu suchen sei. So habe z. B. auch PINELES die weitgehende Analogie zwischen Hyperemesis gravidarum und dem Asthma bronchiale betont.

Jedenfalls bin ich der Ansicht, daß man dieser besonderen Gruppe von Symptomen der Gestationstoxikose, die mehr auf *Gefäßdilatation* und *Exsudation* hinweisen, auch eine *gesonderte Beachtung* schenken sollte.

Für die *Therapie* der Schwangerschaftstoxikosen, insbesondere der Eklampsie, empfehlen sich subcutane Injektionen von etwa 200 ccm steriler Ringer- oder Normosallösung, ferner Injektion sterilen Normalserums nach FREUND, 20 bis 30 ccm, von Mensch oder Pferd. Nach neuzeitlichen Prinzipien kommen aber vor allem *Injektionen oder Tropfeinläufe von Traubenzuckerlösungen mit gleichzeitigen Insulininjektionen* in Betracht. Bei schweren Fällen künstliche

¹ ALBRECHT, H.: Arch. Gynäk. 125 (1925).

² KÄMMERER: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 15, 459.

Entbindung. VOLHARD empfiehlt entsprechend seiner Therapie der Krampfurämie: Aderlaß, Lumbalpunktion, prophylaktisch einige Tage Hunger- und Durstbehandlung. Weitere therapeutische Gesichtspunkte müßten in gynäkologischen Lehrbüchern gesucht werden und können nicht Aufgabe dieses Buches sein.

Für eine eigentlich *antiallergische* Behandlung fehlt nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse für die *Eklampsie* eine genügende Begründung, für die erwähnten *anderen Symptome* wären Versuche mit den in Kapitel VIII erwähnten Methoden angezeigt.

Eine neuere eingehende zusammenfassende Darstellung der Schwangerschaftstoxikosen verdanken wir SEITZ-Frankfurt¹.

XIX. Die SCHÖNLEIN-HENOCHsche Purpura (hämorrhagische Capillartoxikose).

Zuerst von SCHÖNLEIN², weiterhin von SCHEBY-BUCH und HENOCHE³ wurde folgendes Krankheitsbild beschrieben:

Das beherrschende Symptom sind *subcutane Blutergüsse* — *Blutfleckenkrankheit* —, außerdem finden sich *Druckschmerzhaftigkeit einzelner Gelenke*, *Urticariaquaddeln*, *Erythem*, *ödematöse Schwellungen* an Händen und Füßen, im Gesicht oder auch an den Gelenken. Ferner beobachtet man *Magen-Darmstörungen*, besonders Erbrechen, Koliken, Darmblutungen, auch *hämorrhagische Nephritis*.

Als Beispiel sei ein vor kurzem von mir selbst beobachteter Fall angeführt:

Frl. M. W. 35 Jahre. Mutter bei der Geburt 45 Jahre alt, starb an *perniziöser Anämie*, von sonstigen Erkrankungen, insbesondere allergischen, in der Verwandtschaft nichts bekannt. — Sie selbst hatte als Kind häufig Bronchitis und Grippe, einmal Lungenentzündung, angeblich auch Lungenspitzenkatarrh. Als Kind „hochgradige“ *Bleichsucht*. Sie sei sehr nervös und überaus reizbar, leide an schweren seelischen Depressionen, in letzter Zeit auch an außerordentlichen Aufregungszuständen. Schon des öfteren hatte sie *starke Darmkolik*, sie habe ein chronisches Darmleiden. Stets *kalte Hände und Füße*, mitunter *starke Kongestionen*. Von Idiosynkrasien und sonstigen allergischen Symptomen, Asthma, Heuschnupfen, Urticaria usw. nichts bekannt. Vor 17 Jahren angeblich Arsenvergiftung infolge von therapeutischer Behandlung. Vor etwa einem Vierteljahr erkrankte sie an *Gelenkrheumatismus*, nachdem sie schon im Winter vorher zum erstenmal kleine Blutaustritte am rechten Knie-, rechten Fuß- und rechten Handgelenk bemerkt hatte. Auch stellten sich etwa halbpflaumengroße, nicht sehr druckschmerzhaft rotblaue Anschwellungen am rechten und linken Knie ein. — Der „Gelenkrheumatismus“ äußerte sich in *Anschwellung der Kniegelenke*, starkem „Umknicken“ der Knöchel, anfänglich traten an der Haut *kleine rötliche Flecke* auf, später *Blutaustritte* unter die Haut, besonders an den Beinen unterhalb der Kniegelenke. Dadurch sei sie sehr blutarm und matt geworden. Ohrensausen, manchmal Schwindel und Ohnmachten, Kopfschmerzen. Appetit gering, Stuhlgang hart, knollig. Dem Auftreten von Blutungen gehen *rheumatismusartige Schmerzen voraus*. Kein Juckreiz, keine Nesselsucht, große Brechneigung.

Befund. Etwas blaß, aber nicht eigentlich anämisch. Mittelkräftig, kein Untergewicht, hypertrophische Tonsillen. Kein Fieber. Lungen, Herz, Leib, Leber, Milz ohne krankhaften Befund. Blutdruck 110/75. Thoraxdurchleuchtung: negativ. An den Außenseiten des linken und rechten Oberarmes und linken Oberschenkels finden sich etwa sechs leicht druck-

¹ SEITZ: Klin. Wschr. 1932, Nr 21, 881.

² SCHÖNLEIN: Spezielle Pathologie und Therapie, herausgeg. von seinen Zuhörern, 5. Aufl., Teil 2. S. 41: Peliosis rheumatica. 1841.

³ SCHEBY-BUCH u. HENOCHE: Berl. klin. Wschr. 1874, Nr 51.

schmerzhafte, nicht sehr große, leicht geschwellte Stellen *subcutaner Blutaustritte*. Das linke Kniegelenk ist angeschwollen und druckempfindlich, auch spontan sehr schmerzhaft, die übrigen Gelenke sind zur Zeit frei. Wassermann negativ. Urin: ohne pathologischen Befund. Blut: 5010000 Rote, Hämoglobin: 85%. F. J. 0,85. Leukocyten 2500. Polynukleäre 50%, Eosinophilie 1%, kleine Lymphocyten 44%, große Lymphocyten 3%, Monocyten 2%. *Blutgerinnungszeit: normal. Blutplättchen: 1. Zählung 215 600, 2. Zählung (einige Tage später) 360 000.* — Ein *Provokationsversuch* durch Stauung des Oberarms: negativ, keine Blutung. Subcutane *Hypertherman-* (Milchpräparat-) *Einspritzung*: am nächsten Tage *Blutaustritt* in der Umgebung der Injektionsstelle. *Diagnose*: Mit Rücksicht auf den Beginn mit schmerzhaften Gelenkschwellungen, die normale Plättchenzahl, normale Gerinnungszeit, das Ausbleiben der Blutungen auf Stauung, Eintreten auf Proteinkörperinjektion: *hämorrhagische Capillartoxikose*. Bei unserem Fall traten keine sehr deutlichen allergischen Nebenerscheinungen zutage, abgesehen vielleicht von der *Brechneigung*, den *Kolik*en und den nicht geklärten verdächtigen *Flecken* vor 1 Jahr. Bei anderen Fällen der Literatur wurden häufig *Urticaria*, *Juckreiz*, *Erythem* beobachtet. Im Anschluß an einige Zeit fortgesetzte subcutane Hyperthermaninjektionen trat bei der Patientin subjektive und objektive Besserung ein.

Auffallend und oft kennzeichnend für die Krankheit ist, daß die Blutaustritte öfters von einem *roten Hof* umgeben sind und daß nicht selten hämorrhagische *Knötchen* auftreten. E. FRANK¹, der sich um die Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen besondere Verdienste erwarb, und dessen Ausführungen in vieler Hinsicht für mich maßgebend waren, macht darauf aufmerksam, daß sich primär eigentlich stets ein *echtes Exanthem* entwickelt, das schließlich hämorrhagischen Charakter annimmt. Während bei der *WERLHOFSchen Krankheit* — der essentiellen Thrombopenie FRANKS — die Blutung das wesentliche, das Hauptsymptom darstellt, mit dem die Krankheit „steht und fällt“, ist sie bei der SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Purpura Sekundärsymptom und nach FRANK „so wenig wesentlich, daß sie fortgedacht werden kann, ohne daß das Krankheitsbild sofort in sich zusammenstürzt“.

Die Kombination mit allerlei Erscheinungen, die wir nach den Darstellungen dieses Buches dem *allergischen Symptomenkomplex* zugesellen dürfen, wird die Vermutung nahelegen, daß der Sitz der Erkrankung die *Capillaren* betreffen könnte. Und in der Tat ist nach den neueren Ergebnissen ein *generalisierter pathologischer Zustand der Capillaren das Wesentliche*, der sich in erster Linie in *Hyperämien*, *Transsudationen* und *Exsudationen* äußert, dann aber auch zu *Hämorrhagien* führt. Von rein funktionellen Störungen und Reizerscheinungen wie Erbrechen bis zu echt entzündlichen Zuständen finden sich alle Übergänge. Für die *Differentialdiagnose*, vor allem gegenüber der Thrombopenie ist der *Provokationsversuch* wichtig. Während bei dieser durch *mechanische Insulte*, Stich, Stoß oder Stauung eine Blutung hervorgerufen werden kann, gelingt dies bei der Capillartoxikose niemals, oder doch sehr schwer. Bei ihr sind jedoch *chemische Reize*, z. B. *Proteinkörperinjektionen*, imstande, lokale oder auch von der Injektionsstelle entfernte Hämorrhagien zu veranlassen. Weiterhin ist gegenüber der Thrombopenie sehr wichtig, daß *die Zahl der Blutplättchen nicht vermindert, Blutungs- und Gerinnungszeit normal sind*.

Nach dieser Symptomatik und nach allem was bisher dieses Buch darzustellen sich bemühte, ist die *Verwandtschaft des Krankheitsbildes mit allergisch-anaphylaktischen Zuständen* in die Augen springend. FRANK sprach daher

¹ FRANK, E.: Die hämorrhagischen Diathesen. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, herausgeg. von A. SCHITTENHELM. Berlin: Julius Springer 1925.

früher auch von „*anaphylaktoider*“ Purpura. Die nächste Frage muß sein, *welche allergische Noxe* könnte Ursache dieses besonders schweren Symptombildes, dieser Capillarschädigung, sein, die eigentlich alle bisher geschilderten allergisch-anaphylaktischen Gefäßalterationen in den Schatten stellt? Auch hier sind vor allem *drei Möglichkeiten* in Erwägung zu ziehen: 1. Die *allergische Diathese*. 2. Die Wirkung eines oder mehrerer bestimmter *Allergene*. 3. Die Wirkung von im Körper gebildeten primär wirkenden *Shockgiften*. Über alle diese Punkte herrscht in Anbetracht der geringen Häufigkeit der SCHÖNLEIN-HENOCHSchen Purpura noch nicht die geringste Klarheit und eigens auf diese Punkte gerichtete Untersuchungen sind unbedingt notwendig.

Ich kann mir nicht recht vorstellen, daß eine Erkrankung, die von allen allergischen Zuständen in Bezug auf das Capillarsystem eigentlich die *schwerste Form* darstellt, zustande kommen kann, ohne eine besondere *Disposition* und *Konstitution*, die vielleicht, von anderen im Kapitel III erwähnten Momenten abgesehen, vor allem in einer besonderen *Anlageschwäche des Capillarsystems* bestehen könnte. Die vielfach beobachtete hochgradige Überempfindlichkeit gegen *Tuberkulin*, die ja, wie wir sahen, auch bei anderen Allergiekranken oder allergisch Disponierten keine Seltenheit ist, spricht in diesem Sinn. Jedenfalls muß ich FRANK¹ völlig recht geben, wenn er die gesteigerte Hautallergie gegen Tuberkulin keineswegs für einen Beweis hält, daß etwa latente Tuberkulose die Grundlage dieses Leidens sei. So wenig etwa bei einem Asthmatiker die oft enorm starke Tuberkulinreaktion etwas für Tuberkulose beweist, ist es hier der Fall. Ich bin überzeugt, daß auch der so stark auf allergisch Disponierte wirkende *Menschenhautschuppenextrakt* nicht selten sehr starke Reaktionen geben würde. Um bezüglich der Anlage zu allergischer Bereitschaft weiter zu kommen, möchte ich auf alle Punkte verweisen, die im Kapitel III erörtert sind. Vor allem müßte eine genaue Anamnese über etwaige *allergische Erkrankungen in der Familie*, *andere allergische Erscheinungen beim Erkrankten selbst* in der Kindheit, Pubertät, über Auftreten von *Asthma*, *Migräne* usw. durchgeführt werden.

Für unseren oben angeführten Fall scheinen mir manche Anhaltspunkte für besondere *Bereitschaft* gegeben: Relativ hohes Alter der Mutter bei der Geburt, perniziöse Anämie der Mutter, Kranke selbst hochgradig nervös, Symptome von Vasoneurose, starke Bleichsucht usw. Für eine im engeren Sinn „*allergische*“ Bereitschaft findet sich außer Symptomen von Vasoneurose und starker allgemeiner nervöser Labilität allerdings kein besonderer Anhaltspunkt.

Die Prüfung der *Ansprechbarkeit auf verschiedene Allergene* stößt bei dieser Erkrankung auf Schwierigkeiten, da die Reaktionsfähigkeit der Haut ganz allgemein gegen injizierte Proteinkörper *eine sehr hochgradige* ist. Es ist fraglich, ob man mit den gewöhnlich injizierten Mengen wird Unterschiede feststellen können. Deshalb müßte man zur Prüfung des zweiten Punktes, ob etwa *ganz bestimmte Allergene* in Betracht kommen, zunächst einmal den Kunstgriff gebrauchen, die angewandten Extrakte für die Hautreaktionen *sehr stark zu verdünnen*. Spricht eine der im Kapitel V angeführten Allergengruppen besonders an, so wäre durch *Vermeidung* dieses Allergens (wenn möglich), bzw. durch den Versuch einer *Desensibilisierung* eine weitere Klärung anzustreben. Man hat bekanntlich bei der Capillartoxikose neben der *Tuberkulose* auch an eine *milde*

¹ FRANK: Siehe S. 297.

Sepsis gedacht. Es ist auch, ohne daß eigentliche Sepsis vorliegen müßte, denkbar, daß irgendwie *bakterielle Allergene*, *bakterielle Sensibilisierung* eine Bedeutung haben. Auch müßten mit Rücksicht auf die Möglichkeit von *Nahrungsmittelallergenen* diätetische Entziehungsversuche (vgl. S. 157) vorgenommen werden.

Neuere experimentelle Untersuchungen über anaphylaktische Vorgänge sind geeignet, unser Verständnis für klinische, allergisch-infektiöse Purpuraformen zu erhöhen. Ich denke an die sogenannte „*hämorrhagische Allergie*“, an das SANARELLI-SHWARTZMANNsche Phänomen. Die Ergebnisse von SANARELLI und SHWARTZMANN, die auch anderweitig bestätigt wurden, erscheinen mir gerade für den Kliniker sehr wichtig:

Injiziert man einem Kaninchen subcutan etwas filtrierte Kultur von bestimmten Keimen, so entsteht nur eine leichte Infiltration. Wird vom gleichen Filtrat am nächsten Tag eine intravenöse Injektion verabfolgt, bildet sich schon in den nächsten Stunden eine *hämorrhagische Hautreaktion* an der Stelle der Erstinjektion. Ja, es kann sogar zur venösen Reinjektion das Filtrat einer anderen Bakterienart verwendet werden. Aus weiteren Versuchen SHWARTZMANNs¹ ergibt sich, daß in einem durch Antigen-Antikörperwirkung geschädigten Gewebe eine schwere *hämorrhagische Gewebnekrose* hervorgerufen wird, wenn weder Antigen noch Antikörper im strömenden Blut zur Zeit der Einwirkung vorhanden sind.

Nachuntersuchungen führten GRATIA und LINZ² durch, sie sprechen von „*hétéroallergie hémorrhagique*“ und glauben, daß es sich um eine der Anaphylaxie sehr nahestehende Reaktionsform des Organismus handle.

Wenn sie Kaninchen in ansteigenden Mengen von 1—5 ccm Pferdeserum intravenös injizierten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und nach 8—10 Tagen 0,1—0,2 ccm Pferdeserum subcutan reinjizierten, so zeigten die Tiere keine oder nur schwache Lokalreaktionen mit Hämorrhagien. Wiederholten sie jedoch die Einspritzungen nach 8 Tagen, so entstanden *Lokalreaktionen mit schweren tödlichen Blutungen*.

Schließlich ist noch die Wirkung von im Körper gebildeten Shockgiften denkbar.

Nach E. FRANK hat eine *Autointoxikation* durch Gifte von der Art des *Histamins* die meiste Wahrscheinlichkeit für sich. Ich will das gern zugeben, nur glaube ich, daß FRANK vielleicht zu wenig die Wahrscheinlichkeit *besonderer allergischer Bereitschaft* und die Möglichkeit von *Allergenwirkungen* und *Sensibilisierungen* in dem vorn dargestellten Sinn berücksichtigt hat. Wenn eine Autointoxikation durch bakterielle Zersetzung und Bildung histaminartiger Substanzen tatsächlich die Ursache ist, so müßte entweder eine ganz besonders starke und pathologische bakterielle Zersetzung oder eine mangelhafte Entgiftung, wohl hauptsächlich durch die Leber, vorausgesetzt werden. Für beide Momente müßte man gewisse Anhaltspunkte im Einzelfall gewinnen und der vermuteten starken bakteriellen Zersetzung vielleicht durch Diät begegnen können. Die meist ebenfalls allergischen Reizerscheinungen des Magen-Darmkanales bei der Capillartoxikose könnten natürlich leicht mit einer etwaigen primären (biogene Amine erzeugenden) Darmerkrankung verwechselt werden. Eines dürfte jedenfalls sicher sein, daß Blutaustritte aus den Capillaren keine *qualitative* Abweichung, sondern nur den *höchsten Grad der Dilatationswirkung auf die Capillaren* darstellen. Maßgebend für den Durchtritt *auch von korpuskulären Elementen* in größerer Menge ist nach den Forschungen von KROGH und HAROP nicht die Art des einwirkenden Giftes, sondern nur der *Grad der capillaren Wanderschaffung*, so daß von den

¹ SHWARTZMANN: J. of exper. Med. 57, 859 (1933).

² GRATIA u. LINZ: C. r. Soc. Biol. Paris 109, 585—587 (1932).

Autoren auch durch Reizung capillarerweiternder Nerven Blutextravasate erzielt werden konnten. Daraus geht aber auch hervor, daß auch andere Noxen als Histamin für die gleiche Wirkung in Betracht kommen können.

Vorn wurde auseinandergesetzt, daß für anaphylaktische Wirkungen im eigentlichen Sinne (Sensibilisierung, experimentelle Anaphylaxie) besonders nach den Anschauungen von DOERR die Rolle histaminartiger Substanzen eine sehr fragliche ist. Auch Durchfälle und Darmerscheinungen beweisen nicht ohne weiteres Histaminwirkung, da ja auch bei experimenteller Anaphylaxie Darmstörungen besonders beim Hunde zu den klassischen Symptomen gehören (vgl. S. 23). Wenn bei den sonstigen allergisch-anaphylaktischen Krankheitsbildern *Blutaustritte* meist (nicht immer) vermißt werden, so kann man FRANK beipflichten, daß bei der Capillartoxikose die besondere Intensität des einwirkenden Giftes, die zum höchsten Grad der Wanderschlaftung führt, schon allein zur Erklärung auch dieses Symptoms genügen würde. Aber ich glaube auch, daß gerade dieser höchste Grad „allergischer“ Folgeerscheinungen bei Berücksichtigung unserer sonstigen Erfahrungen über allergische Zustände (wie z. B. das SANARELLI-SHWARTZMANNsche Phänomen) den Gedanken an eine *allergische Bereitschaft* — *allergische Diathese* — besonders nahelegt. Es wäre wohl verfrüht, über die besonderen Organveränderungen, welche diese Bereitschaft bedingen könnten, etwas vermuten zu wollen. Doch ist der Gedanke einer *mangelhaften Anlage der Capillaren* naheliegend.

SCHOLTZ¹ beschreibt einen an der MORAWITZschen Klinik beobachteten Fall *schwerster Stomakace mit purpuraartigem Exanthem* der Haut und Beteiligung der Schleimhäute, Augen, Nase, Bronchien bei einem *familiär allergisch belasteten Knaben*. Die Erkrankung mußte als *allergische Reaktion* aufgefaßt werden, da das Leiden in gleicher Weise innerhalb einiger Jahre dreimal aufgetreten war, auch lokale und Bluteosinophilie bestand. Wahrscheinlich richtete sich die Überempfindlichkeit gegen *hämolytische Streptokokken*, zumal gegen die Vaccine des eigenen hämolytischen Streptokokkenstammes eine ausgesprochene Hautallergie bestand.

Einen weiteren bemerkenswerten Beitrag zur Frage der *Purpura anaphylactica* liefern SÉZARY und RIVOIRE². Es handelte sich um einen 31 Jahre alten Kellner, bei dem seit 4 Monaten *Purpuraexantheme* mehr urtikariellen Charakters auftraten und nach 1—2 Tagen verschwanden, meist mit Gelenkschmerzen einhergehend. Die Anfälle wurden durch oft geringe Muskelanstrengungen, aber nicht durch Nahrungsmittel ausgelöst. Für die *anaphylaktische Natur* sprach den Verfassern die stark positive Hautreaktion mit einer 1/1000igen Lösung einer Proteose, die sie aus dem Urin des Kranken isolierten. Eine 0,01/1000ige Lösung intravenös injiziert löste schweren Shock aus. Durch Desensibilisierung mit Pepton (1/4—3/4 cg subcutan) und intravenöse Injektionen von Natriumthiosulfat konnten sie den Patienten heilen.

Zusammenfassend ist daher zu sagen, daß wir mancherlei Gründe haben, die SCHÖNLEIN-HENOCHSche Purpura zu den allergischen Erkrankungen zu rechnen, daß auch die FRANKSche Theorie einer enteralen Bildung *histaminhaltiger Substanzen* vieles für sich hat, daß aber die etwaige Bedeutung *bestimmter Allergene*, *bestimmt gearteter Sensibilisierung* und die einer *allergischen Diathese* noch weiterer Forschung bedarf.

Für die *Therapie* gilt demnach alles im Kapitel VIII Gesagte, mit der Einschränkung, daß man wegen der hochgradigen Neigung zu starken Reaktionen

¹ SCHOLTZ: Münch. med. Wschr. 1932, 916.

² SÉZARY u. RIVOIRE: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 47, 760—768 (1931).

und Blutaustritten *besonders vorsichtig* sein, und die Allergen- und Proteinextrakte zunächst weitgehend verdünnen muß. Zur Absorption etwaiger enteraler Gifte empfiehlt E. FRANK 20—30 g Tierkohle nach vorausgehendem gründlichen Abführen.

Anhang. Hier muß bemerkt werden, daß auch bezüglich der *paroxysmalen Hämoglobinurie* an eine anaphylaktische Grundlage gedacht wurde. Bekanntlich ist nach den neueren Forschungen der Vorgang offenbar so, daß ein im Plasma vorhandenes *Hämolysin* sich in *abgekühlten Körperteilen* an die — wahrscheinlich durch die Kälte geschädigten — roten Blutkörperchen bindet. Durch Mitwirkung des *Komplements* entsteht dann ein *Hämolyseanfall*. — Alles *Paroxysmale*, alles *Shockartige* läßt ja die Gedanken an der Anaphylaxie vorübergleiten und es ist kein Wunder, daß gerade WIDAL¹, dessen für die Allergielehre so befruchtende Ideen wir kennenlernten, an die Möglichkeit eines solchen Zusammenhangs dachte. Er weist auf die Ähnlichkeit zwischen dem klinischen Bild des Hämoglobinurieanfalles und dem des anaphylaktischen Shocks hin, die ihm nicht zuletzt auch im Auftreten von Leukopenie, Blutdrucksenkung und Gerinnungsbeschleunigung des Blutes bei der Hämoglobinurie, also einer *hämoklasischen Krise*, gegeben erscheint. Nach der Theorie WIDALS stehen beim normalen Komplement, Amboceptor und Antihämolysin im Gleichgewicht. Die Kälte vermöge jedoch bei Hämoglobinurikern dieses Gleichgewicht zu stören, es entstehe ein autoanaphylaktischer Zustand, Folge sei eine *Autokolloidoklasie a frigore*. ERICH MEYER und EMMERICH², denen wir wertvolle Aufklärungen über das seltene Krankheitsbild verdanken, denken weniger an Anaphylaxie als an Ähnlichkeit mit *Infektionen* und weisen darauf hin, daß wahrscheinlich die Substanzen der zerfallenen roten Blutkörperchen als *Antigene* in Wirkung treten. Wir sind schon einmal auf den Begriff des „*Blutfremdwerdens*“ körpereigener Substanz gestoßen, man vgl. S. 39, ferner auch S. 165. Jeder „blutfremd“ gewordene Eiweißkörper kann aber als *Anaphylaktogen* wirken, kann *Reaktionskörperbildung* veranlassen. Kommt dann dieses Anaphylaktogen wieder in ausreichender Menge in den Kreislauf, so entsteht ein anaphylaktischer, wenn man will „*anaphylaktoider*“ *Shock*. Wenn ERICH MEYER und EMMERICH von Ähnlichkeit mit Infektionen sprechen, so ist zu bedenken, daß solche Vorgänge bei Infektionen ja auch wohl größtenteils anaphylaktischer Natur sind, vgl. Kap. XXII.

So ist es wohl denkbar, ja wahrscheinlich, daß bei der paroxysmalen Hämoglobinurie neben anderen pathologischen Vorgängen auch „anaphylaktoid“ eine Rolle spielen. Wegen des Zusammentreffens verschiedener pathologischer Mechanismen ist es aber nicht leicht, aus dem Symptomenkomplex die allergisch-anaphylaktischen Teilerscheinungen herauszuschälen. Wir stoßen auf die gleichen Schwierigkeiten wie bei den Infektionen (s. S. 313). Es ist zu erwarten, daß die Weiterforschung mit eigens auf diese Punkte gerichteter Fragestellung Klarheit bringen wird.

¹ WIDAL: Semaine méd. 1913, 613. — C. r. Soc. Biol. Paris 75, 429 (1913).

Man vgl. auch das Referat SCHELLONGS in SCHITTENHELM, Handbuch der Krankheiten des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925.

² MEYER, ERICH u. EMMERICH: Dtsch. Arch. klin. Med. 96 (1909).

XX. Beziehungen zum Harnsäurestoffwechsel. Intermittierende Gelenkschwellungen, Gicht.

Es ist in den vorigen Kapiteln öfters darauf hingewiesen worden, daß die Bereitschaft zu allergischen Reaktionen, die allergische Diathese, auf Grund vieler Einzelbeobachtungen wohl nur einen Zweig jenes großen Baumes konstitutioneller Minderwertigkeit darstellt, den wir *arthritische Diathese* nennen. In der Definition des *Arthritismus* ist aber, wie der Name allein ja schon besagt, die *Beteiligung der Gelenke* enthalten. Man hat vermutet, daß das vereinigende Band, das alle die Einzelsyndrome des Arthritismus umschließt, eben der *gestörte Purinstoffwechsel* sein könnte. Damit würde die Frage zu beantworten sein, ob nicht auch bei Allergikern ein gestörter Purinstoffwechsel vorliegt. Natürlich müßten solche Allergien abgetrennt werden, bei denen echte anaphylaktische Sensibilisierung zweifellos und eine besondere Disposition des Individuums unwahrscheinlich ist. Aber wir wissen, daß praktisch diese Fälle recht selten sind und die allergische Diathese wohl bei den meisten Allergien einen sehr wesentlichen Faktor darstellt. Finden wir nun bei Allergikern, bei denen wir auch eine allergische Diathese voraussetzen dürfen, einen gestörten Purinstoffwechsel? Eines ist ja schon im voraus zu bedenken. Alle allergischen Anfälle sind bis zu einem gewissen Grade *Entzündungsvorgänge*, sind mit *Leukocytenmigration* — besonders der eosinophilen Zellen — in das „Shockgewebe“ und dementsprechend mit gesteigertem *Leukocytenuntergang* verbunden. Von der oft starken Beteiligung des Epithels von Schleimhäuten und sonstigen Organen will ich dabei gar nicht reden. Dieser *gesteigerte Unter- gang von Kernbestandteilen* muß natürlich eine Vermehrung der Harnsäure zur Folge haben und je gehäufter die Anfälle auftreten, je chronischer das Leiden mit seinen paroxysmal wiederkehrenden Schüben geworden ist, desto mehr dürfen wir Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut erwarten. Diese wäre dann aber keine primäre Störung des Harnsäurestoffwechsels, sondern sekundäre Folgeerscheinung.

Ich habe vorn bei Besprechung der einzelnen Krankheitsbilder des öfteren auf den Purinstoffwechsel Bezug genommen. Über eine Reihe von Erkrankungen, die wir als allergische bezeichnen, hat LINDEMANN¹ Untersuchungen angestellt. In 3 Fällen von Asthma bronchiale verlief die endogene Harnsäurekurve abnorm tief, die Ausscheidung der exogenen Harnsäure war deutlich verspätet. Ähnlich verhielten sich Fälle von Colitis muco-membranacea, Migräne, Purpura haemorrhagica, Erythema nodosum. Durch Thymusverfütterung konnten bei den entsprechenden Fällen Anfälle von Asthma, bzw. von Erythema nodosum hervorgerufen werden. Auch DE KLEYN und STORM VAN LEEUWEN² fanden, daß nahezu alle Asthmatiker einen abnormen Purinstoffwechsel hätten, d. h. eine Ausscheidungsverminderung der exogenen Harnsäure. Entsprechende Befunde erhoben sie auch bei *Rhinitis vasomotoria*, die sich durch purinfreie Diät gut beeinflussen ließ. Liegt tatsächlich Ausscheidungsverminderung vor, so kann der Einwand gesteigerten Leukocytenverfalls nicht mehr gemacht werden, es wäre dann tatsächlich mit einem schlecht funktionierenden Purinstoffwechsel

¹ LINDEMANN: Z. exper. Path. u. Ther.

² DE KLEYN u. STORM VAN LEEUWEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 12. Jan. 1918.

zu rechnen. THANNHAUSER¹ steht indes den Versuchen, bei denen die Purinstoffe oral zugeführt wurden, skeptisch gegenüber. Er konnte zeigen, daß die Bakterienflora des menschlichen Darms den Purinring völlig aufzuspalten vermag, weshalb stomachale Gaben purinhaltiger Nahrungsmittel für die Fragestellung einer verzögerten Ausscheidung nicht eindeutig sein könnten. THANNHAUSER selbst und WEINSCHENK² haben bei einigen, allerdings nicht sehr zahlreichen Fällen, die unter den Begriff des Arthritismus fallen, den Purinstoffwechsel studiert. Es waren Fälle von Bronchialasthma, Migräne, chronischem Ekzem, Rheumatoiden darunter. Bei sämtlichen Patienten war nach drei purinfreien Vortagen *die Konzentration der Blutharnsäure normal*. Sodann wurde 1 g Mononatriumurat intravenös injiziert. Die Harnsäureausscheidung verlief danach bilanzmäßig betrachtet in der großen Mehrzahl der Fälle befriedigend. In allen untersuchten Fällen war die Blutharnsäurekurve nach der Injektion genau wie bei gesunden Individuen. THANNHAUSER und WEINSCHENK halten danach für erwiesen, daß sich Individuen der „arthritischen Krankheitsgruppe“ in ihrem Purinstoffwechsel wie Normale und nicht wie Gichtkranke verhalten. Neuerdings haben indes HAJÓS und seine Mitarbeiter³ die Harnsäureausscheidung bei Asthmatikern sehr verzögert gefunden. Nach ihrer Meinung hängt das wohl mit der bei allergischen Zuständen zu beobachtenden *Vagusreizung* zusammen. Jedenfalls kann nach HAJÓS *Pilocarpin* (Vagusreizung) zu einer völligen Retention von Harnsäure führen, während *Adrenalin* (Sympathicusreizung) die Ausscheidung der exogenen Harnsäure deutlich beschleunigt. Doch sehen die Autoren die Harnsäureretention nicht als Ursache, sondern als Folge des allergisch veränderten Organismus an. THANNHAUSER und WEINSCHENK⁴ machten bekanntlich eine weitere interessante Beobachtung, die zum Verständnis dessen, was wir allergische Diathese nannten, beitragen kann. Gesunde Personen zeigten nämlich nach der Injektion von 1 g Mononatriumurat nicht die geringsten Beschwerden. Anders die „Arthritiker“. Bei den Ekzemkranken wurde der Juckreiz größer, bei 2 Asthmatikern setzte unmittelbar nach der Injektion ein Asthmaanfall ein, die Migränekranken bekamen Kopfschmerzen usw. Ich glaube mit Recht führen die Autoren diese Erscheinung nicht auf die Harnsäure als solche, sondern auf das Objekt des Reizes, in diesen Fällen auf das labile Gefäßsystem, zurück. Sie halten für denkbar, daß besonders labile Gefäßbezirke oder die vom vegetativen Nervensystem regulierten Funktionen konstitutionell minderwertiger Organe auf physiologische und pathologische Stoffwechselprodukte in einer Konzentrationsbreite bereits ansprechen, die für den normalen Organismus unerschwellig ist. Oder mit unserer Ausdrucksweise: die allergische Diathese erhöht die Ansprechbarkeit des Gefäßnervensystems (vgl. S. 62). Es ist indes auch zu bedenken, daß *der andauernde Reiz allergischer Anfälle die Reizbarkeit des Gefäßnervensystems nachträglich erhöhen kann* — nach dem Prinzip der ausgefahrenen Bahnen. Wie wir sehen, herrscht also keineswegs Einstimmigkeit über etwaige Störung des Harnsäurestoffwechsels bei allergischen Zuständen. Allerdings wären noch auf viel breiterer Basis Untersuchungen notwendig.

¹ THANNHAUSER: Dtsch. Arch. klin. Med. 139.

² WEINSCHENK: Dtsch. Arch. klin. Med. 139 (1922).

³ HAJÓS: Z. exper. Med. 49, H. 4/6 (1926).

⁴ THANNHAUSER u. WEINSCHENK: Dtsch. Arch. klin. Med. 139 (1922).

Ganz ähnliche Untersuchungen wie THANNHAUSER stellte sodann LINDBERG¹ an. Nach seinen Ergebnissen verursachte die Zufuhr von 10 g Nucleinsäure bei einem Patienten mit Urticaria und flüchtigen Ödemen eine 3 Tage dauernde, also verzögerte Ausscheidung der exogenen Harnsäure. Gleichzeitig veranlaßte die Injektion eine deutliche Zunahme der Nesselsucht und des QUINCKESCHEN Ödems. Die Erklärung dürfte die gleiche wie bei den THANNHAUSERSCHEN Fällen sein (s. ferner S. 308).

Bezüglich des Arthritismus ist der Ansicht FRIEDRICH MÜLLERS (mündliche Mitteilung) beizustimmen, nach der Arthritismus keineswegs identisch mit Störung des Purinstoffwechsels ist, sondern die Störungen der Harnsäureverarbeitung, insbesondere die Gicht, nur eine Untergruppe der viel mehr Syndrome umfassenden Diathese „Arthritismus“ darstellen. Zu ihr gehören z. B. auch der Diabetes und andere Affektionen, bei denen der Purinstoffwechsel nicht beeinträchtigt ist. Sind nun sowohl allergische als gichtige Diathese nur Untergruppen einer gemeinschaftlichen Erbschaftsanlage, eben des Arthritismus, so dürfen wir uns meines Erachtens nicht wundern, wenn wir Übergänge von einer zur anderen finden und öfters allergische Fälle, bei denen ohne strenge Gesetzmäßigkeit der Purinstoffwechsel nicht richtig funktioniert.

Gicht und Allergie. Erst im Beginn steht die Forschung über den Zusammenhang der *Gicht* mit allergischen Vorgängen, bzw. über die Auffassung des Gichtanfalles als eines allergischen Shockzustandes. Vor kurzem hat GUDZENT² in einer Arbeit über die Tophusbildung und den akuten Gichtanfall die Möglichkeit einer allergischen Grundlage des Gichtanfalles auseinandergesetzt. Er spricht von seiner Auffassung des *Gichtanfalles als einer allergischen Reaktion*, doch ist festzustellen, daß er in dieser Auffassung weder der einzige, noch der erste Autor ist. Schon vor Jahren sprach SCHITTENHELM³ von *zwei verschiedenen Prozessen* bei der Gicht. Einmal die *allgemeine Stoffwechselstörung*, die zu einer Vermehrung des Harnsäuregehaltes im Blut und in den Geweben und zum Ausfall der Harnsäure in gewissen prädisponierten Geweben führt. Dann der *akute Gichtanfall*, bei dem „physikochemische“ Änderungen der Gewebe eine Rolle spielen müssen. Diese sind nach SCHITTENHELM die Veranlassung zum Ausfallen der Harnsäure. Dann haben schon früher französische Autoren zum öfteren die Notwendigkeit einer Trennung zwischen Harnsäurestoffwechselstörung und akutem Anfall bei der Gicht betont. So ist sich WEIL⁴ darüber klar, daß der starke Anstieg der Urikämie nach Purineinverleibung nicht zur Hervorrufung eines schmerzhaften Gichtanfalles genügt. Auch ist umgekehrt nicht jeder Gichtanfall an Harnsäureniederschläge in den Gelenken geknüpft. WEIL erwähnt den Fall des pathologischen Anatomen COHNHEIM, der von 1872 bis zu seinem Tode wenigstens 15 absolut typische Gichtanfälle hatte. Seine durch WEIGERT ausgeführte Autopsie zeigte, daß alle Gelenke, selbst die, an denen er am meisten gelitten hatte, normales Aussehen und kein Uratdepot aufwiesen. Schon viel früher haben nach WEIL manche französische Autoren an eine Verwandtschaft der Gichtanfälle mit *kolloidoklasischen Shock-*

¹ LINDBERG: Finska Läk.sällsk. Hdl. 67, 943 (1925); nach Kongreßzbl. inn. Med. 42.

² GUDZENT: Klin. Wschr. 1926, Nr 24.

³ SCHITTENHELM: Z. exper. Path. u. Ther. 10/11 (1912). — Z. Immun.forsch. 14 (1912 u. 1920). — Dtsch. med. Wschr. 1911, Nr 19.

⁴ WEIL: Ann. Méd. 17, No 2 (1925).

zuständen gedacht. Der Gichtanfall, sagt LINOSSIER¹ schon 1911, ist veranlaßt durch einen *kolloidchemischen Prozeß ähnlich dem der Anaphylaxie*. CHAUFFARD² glaubt, daß die Uratüberlastung des Gichtkranken einen Zustand instabilen humoralen Gleichgewichtes darstelle, das in jedem Augenblick durch die verschiedensten Ursachen gestört werden könne. Darum betont auch WEIL die große Ähnlichkeit des gichtischen akuten Gelenkanfalles mit den Gelenkaffektionen der Serumkrankheit, die er beide als *arthropathies protéiniques* bezeichnet. Auch ist seit langem bekannt, daß der Gichtanfall durch nicht purinhaltige Substanzen, besonders durch *Exzesse mit bestimmten Getränken*, vor allem gewissen Burgunderweinen, ausgelöst wird (s. Seite 308).

Sehen wir also, daß außer von GUDZENT schon früher auch von anderen Autoren die *allergische Genese des akuten Gichtanfalles* als durchaus diskutabel in Erwägung gezogen wurde, so erscheint es notwendig, sich darüber klar zu werden, welche Beziehungen die uratische Stoffwechselstörung und gewisse allergische Vorgänge, die ausschließlich oder fast ausschließlich an den Gelenken lokalisiert sind, haben. Scheint nach Obigem eines sicher zu sein, daß die Harnsäureablagerung in den Gelenken keine *conditio sine qua non* des akuten Gichtanfalls darstellt, so kann doch kein Zweifel bestehen, daß die gichtige Stoffwechselstörung zu den fraglichen allergischen Anfällen irgendwie disponieren muß.

Es ist naheliegend, die Ursache für die Störung des nach CHAUFFARD instabilen humoralen Gleichgewichtes in irgendwelchen Allergenen zu suchen, gegen die der Kranke überempfindlich ist. Das Problem über den Einfluß der Harnsäure ist aber ein *vielgestaltiges* und eine Reihe von Fragen harren der Beantwortung.

Wenn CHAUFFARD annimmt, die Harnsäureüberlastung des Blutes störe das kolloidale Gleichgewicht der Säfte, so ist das eine bloße Vermutung, die erst noch bewiesen werden müßte. Wir sehen bei anderen Krankheiten mit Harnsäureüberlastung des Blutes wie bei der *Leukämie* jedenfalls keine Gichtanfälle auftreten. Allerdings sind bei Leukämien Ekzem und Urticaria nicht selten zu beobachten, doch glaube ich, daß für ihre Entstehung viel eher reichlicher Zerfall von Körpereiweiß als Harnsäureübersättigung beziehtigt werden dürften. Die Frage, ob Harnsäureüberlastung des Blutes tatsächlich eine gewisse kolloidale Instabilität der Säfte bedingt und damit zu allergischen Reaktionen disponiert, müßte erst einmal bioexperimentell angegriffen werden: Neigt ein sensibilisiertes Tier eher zu stärkeren anaphylaktischen Reaktionen, wenn es vor der Reinjektion mit Harnsäure überlastet wird? Nun haben THANNHAUSER und WEINSCHENK nach Harnsäureinjektion bei „arthritischen“ Menschen bzw. bei allergischen Kranken allergische Reaktionen auslösen können. Aber ich möchte mich der vorn wiedergegebenen Erklärung der beiden Autoren anschließen, wonach die Wirkung der Harnsäure hierbei keine spezifische ist. Immerhin könnte man sich auf Grund dieser Annahme vorstellen, daß ein infolge der gichtigen Stoffwechselstörung rasch anwachsender Blutharnsäurewert nach Art der THANNHAUSERschen Injektionen eine allergische Reaktion begünstigt und damit auch den Gichtanfall, falls er allergisch ist.

Haben vielleicht Gicht und allergische Diathese eine gemeinsame Grundlage, so daß sie häufig vereint vorkommen? Ich habe gerade auf die Ansicht

¹ LINOSSIER u. LÉRI: XII. Congr. franç. Méd. Manon 2, 126 (1913).

² CHAUFFARD: Presse méd. 1922, 253.

FR. v. MÜLLERS verwiesen, daß der Begriff „*Arthritismus*“ keineswegs etwa mit „Störung des Purinstoffwechsels“ identifiziert werden darf, sondern daß dieser Begriff viel weiter gefaßt werden muß und die Harnsäurestoffwechselstörung nur eine Untergruppe darstellt, wie z. B. Diabetes und andere Affektionen, bei denen keine Störung des Purinstoffwechsels vorliegt. Da nun unter den Begriff der arthritischen Konstitution auch die Bereitschaft zu Allergien fällt, so ist gar nicht verwunderlich, wenn Harnsäurestörungen und Allergien häufig zusammen vorkommen, ohne daß die Allergien eo ipso einen gesteigerten Harnsäurestoffwechsel haben müßten. Die von HIS¹ seinerzeit beschriebenen Fälle sogenannter intermittierender Gelenkschwellungen machen sehr den Eindruck, daß hier auf dem Boden des Arthritismus Störungen des Harnsäurestoffwechsels und Disposition zu Allergien einfach vereinigt sind.

Auch für diese Zustände ist das Paroxysmale des Eintritts, die Flüchtigkeit der Symptome, die nicht seltene Kombination mit Urticaria, Juckreiz, QUINCKE'schem Ödem usw. charakteristisch. Die SCHÖNLEIN-HENOCH'sche Purpura (vgl. Kap. XVII) könnte ohne weiteres als eine besonders heftige Manifestation dieses Syndroms bezeichnet werden. Über die Genese solcher paroxysmalen Gelenkschwellungen, man hat auch von *angioneurotischen* (SCHLESINGER, J. BAUER) gesprochen — ist praktisch zweifellos oft sehr schwer ins Klare zu kommen, die Möglichkeit latenter Infektionen wird sich jeder Untersucher stets vor Augen halten. Aber vielleicht könnte so mancher Fall befriedigend aufgeklärt werden, wenn Anamnese, Gang der Untersuchung und auch therapeutische Versuche die Wege einschlagen würden, auf die in diesem Buch so oft hingewiesen wurde.

Der Gedanke, daß gerade bei solchen paroxysmal verlaufenden und mit allergischen Symptomen einhergehenden Gelenkerkrankungen der Harnsäurestoffwechsel gestört sein könnte, ist naheliegend, besonders da bei der Gicht flüchtige intermittierende Erscheinungen angioneurotischen Charakters beobachtet werden. So beschreibt HIS² einige Fälle, die er unter der Bezeichnung „angioneurotisches Ödem und intermittierende Gelenkschwellungen“ zusammenfaßt:

1. Fall. Mutter und deren Brüder Gicht. Patientin selbst Ödem und Periostschwellung am linken Unterschenkel. 1 Jahr danach rechtsseitige Ischias. Synovialschwellung beider Kniegelenke. Seit langem Urticaria, besonders nach Obstipation. Im Blut 10,5 mg-% Mononatriumurat.

2. Vater und Mutter Gicht. Patientin selbst leichte HEBERDEN-Knoten an den Fingern. Von Zeit zu Zeit schwellen beide Knie plötzlich unter starken Schmerzen für einige Stunden an. Ähnliche Anfälle in den Kiefergelenken. Im Blut 5,1 mg-% Mononatriumurat.

3. Patientin ist korpulent. Seit 10 Jahren Schmerzen in beiden Knien. In unregelmäßigen Abständen schwellen die Knie oder Knöchel rasch an, meist nur für Stunden oder 1—2 Tage. An beiden Händen HEBERDEN'sche Knoten. Im Blut 9,0 mg-% Mononatriumurat.

4. Vater Gicht, Mutter arthritisch. Patient selbst hatte bis zum 7. Jahr oft Nesselfieber. Oktober 1911 leichtes Fieber, Gelenkschmerzen ohne Schwellung, Urticaria über den ganzen Körper, Dauer 2 Tage. Januar 1912 Schwellung am rechten Knöchel, Urticaria im Gesicht, in den nächsten Tagen noch andere Gelenkschwellungen. Seitdem öfters kurz dauernde Schwellungen einzelner Gelenke. Durch vegetarische Diät gebessert. Im Blut 10,0 mg-% Mononatriumurat.

¹ HIS: 28. Kongr. inn. Med. 1911. — Charité-Ann. 36 (1912).

² HIS: Charité-Ann. 36 (1912).

HIS beschreibt dann noch einen Fall von häufig rezidivierendem, herumwanderndem QUINCKESchem Ödem mit 9,2 mg% Mononatriumurat im Blut.

Diese Fälle zeichneten sich also sämtlich durch eine starke Urikämie aus. HIS ist indes vorsichtig genug, in der gichtigen Anlage „nur eine der möglichen Ursachen intermittierenden Hydropsien zu sehen, um so mehr als ähnliche Symptome als Begleiterscheinungen der Gicht mehrfach, z. B. von LACORCHE¹, beschrieben sind“.

Wir können meines Erachtens über die sonstige Genese intermittierender Gelenkschwellungen und ihr gleichzeitiges Auftreten mit urtikariellen und Hautödemzuständen vorläufig noch wenig Sicheres sagen. Aber gerade im Zusammenhang mit den HISSchen Fällen möchte ich nochmals die Frage zur Diskussion stellen, ob auf Grund einer gemeinschaftlichen Erbschaftsanlage gichtige und allergische Bereitschaft nicht häufig in einem Individuum vereinigt sein könnten, ohne daß eine von der anderen abhängig sein müßte.

Befriedigt nun unsere Erklärung auch für den *echten Gichtanfall*? Doch wohl nur teilweise. Freilich könnte man sich vorstellen, daß bei einem Menschen arthritischer Erbanlage sich 1. eine Störung der Harnsäureverarbeitung, die eigentliche gichtige Stoffwechselstörung, entwickelt habe, 2. eine allergische Disposition allergische Anfälle zustande kommen lasse, hier sogenannte Gichtanfälle. Aber diese Vorstellung wird nur unvollkommen den Tatsachen gerecht, einmal wegen der so regelmäßigen Verknüpfung der Gichtanfälle mit der Harnsäurestörung, welche in charakteristischer Weise kaum ohne diese vorkommen, dann, weil wohl in der Mehrzahl der Fälle andere als allergisch ansprechbare Erscheinungen bei der Gicht fehlen. Gichtanfall und Harnsäurestörung scheinen irgendwie enger verknüpft als nur durch die gemeinsame arthritische Konstitution. Wie aber, das ist noch unklar. Man muß vorher auch die Frage stellen, ob denn diagnostische Kennzeichen allergischer Anfälle beim Gichtanfall feststellbar sind. Darüber ist noch wenig bekannt, es müßte vor allem auf *Eosinophilie* und *hämoklasische Krise*, *urticarielle Erscheinungen* und dergleichen geachtet werden. Man muß sich weiterhin fragen, ob eine *Lokalisation echt allergischer Anfälle nur auf die Gelenke* ohne sonstigen deutlichen allergischen Symptomenkomplex denkbar ist? Wir brauchen uns nur zu erinnern, daß auch sonst *verschiedene Lokalisationen von Allergie* festzustellen sind, einmal die Respirationsschleimhaut, einmal die Haut, einmal der Darmkanal usw. Wir kennen von der experimentellen Anaphylaxie her den Begriff der *Shockorgane*. Hauptshockgewebe sind nach DOERR die *Capillarendothelien*. Die einzelnen Gefäßgebiete können je nach Disposition für die Allergennoxe verschieden empfindlich sein, so kommen die verschiedenen Lokalisationen allergischer Anfälle zustande. *Eine besondere Disposition des Capillarendothels der Gelenke* könnte nun durch die Stoffwechselstörung Gicht (auch ohne unmittelbare Abhängigkeit von einer gerade vorhandenen Erhöhung des Harnsäurespiegels) verursacht sein. Es sei ausdrücklich betont, daß das natürlich alles nur Hypothesen sind, deren Richtigkeit Experiment und Beobachtung erst erweisen müßte.

Ähnlich wie THANNHAUSER und dann LINDBERG (s. S. 304) studierte neuerdings RONDONI² den Einfluß der Harnsäure auf *allergische Entzündungen*.

¹ LACORCHE: *Traité de la goutte*, p. 371. 1884.

² RONDONI: *Zbl. Path.* 48, Erg.-H., 119—125 (1930).

Kleine, an und für sich kaum irgendwie wirkende Harnsäuremengen, die im anaphylaktischen Versuch bei Kaninchen dem reinjizierten Serum zugesetzt wurden, verstärken deutlich die lokalen Entzündungserscheinungen. Der *Harnsäure* wird die Funktion eines *Sensibilisators* zugeschrieben.

Wichtige Untersuchungen über den Zusammenhang von Allergie und Gelenkerkrankungen wurden von CHINI¹ ausgeführt. Das wesentlichste Ergebnis ist, daß man nach *vorausgegangener gelenkferner Sensibilisierung* z. B. mit heterologem Serum in der gewöhnlichen Weise dann allergische Gelenkaffektionen durch die Reinjektionen erzielen kann, wenn die betreffenden Gelenke vorher eine ganz *unspezifische Entzündung* durchmachten, z. B. durch Einspritzung von *Äther* in die Gelenkhöhle, oder durch *Harnsäure* oder wenn etwa eine allergische Gelenkreaktion vorausging. So konnte durch eine gelenkferne Reinjektion nach 15, 20, 30 oder 40 Tagen innerhalb 12—24 Stunden eine rückfällige Entzündung im früher schon einmal erkrankten Gelenk hervorgerufen werden. Diese Entzündung hielt viel länger an und entsprach auch röntgenologisch einer chronischen Gelenkentzündung. Außer *Äther* und *Harnsäure* kamen auch *Pepton* und *Histamin* als Reizstoffe zur Verwendung. Durch die Harnsäureversuche wird auch der Zusammenhang: Gichtanfall-Allergie dem Verständnis nähergerückt. Nach der Ansicht CHINIS² ist die *Harnsäure im Zustand der Allergie eine entzündungserregende, die capillare Permeabilität für Allergene steigernde Substanz*.

Nach URBACH³ finden sich bei juckenden Dermatosen häufig zwar normale Blutwerte des Reststickstoffs, aber erhöhte Reststickstoffwerte in der Haut. Fast alle Ekzem- und Urticariakranke weisen einen *erhöhten Harnsäuregehalt* der Haut auf, wobei weit seltener das Blut eine Erhöhung zeigt.

Einiges kann schon berichtet werden über bestimmte „*gichtanfallauslösende*“ *Allergene*:

Wein und Gicht. WIDAL-ABRAMI und JOLTRAIN⁴ suchten die anaphylaktische Grundlage des Gichtanfalls zu erweisen, indem sie dem Studium von Stoffen nachgingen, deren Einnahme oft von den Kranken als schuldig am Gichtanfall bezichtigt wird. Solche Stoffe sind vor allem *Weine*, die Autoren bedienten sich der *Hautreaktion*, um etwaige Sensibilisierung gegen *Weine* nachzuweisen. Bekanntlich waren von jeher die *roten Burgunderweine* bei den Gichtkranken berüchtigt. Die genannten Forscher konnten bei Gichtkranken nach einer stomachalen Einnahme von 50 g Burgunderwein einige Male ausgesprochene hämoklasische Krise mit Leukopenie, Blutdrucksenkung, Umkehrung der Leukocytenformel hervorrufen, während sie diese Symptome bei als harmlos geltenden Weinen wie etwa Medoc vermißten. Daraufhin untersuchten sie 19 Gichtkranke, an denen sie mit verschiedenen Weinen Hautreaktionen durchführten. Die *Weine* waren: 1. Burgunder Rotweine (Corton, Pommard, Beaune, Clos-Vougeat, Musigny), 2. Burgunder Weißweine (Meursaut, Montrachet), 3. *Weine* von Côtés du Rhône, 4. Juraweine (Arbois), 5. Rote Girondeweine (Haut Brion, Figeac, Medoc), 6. Weiße Girondeweine (Sauterne, Barsac, Graves),

¹ CHINI: Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 415—417 (1931) u. Boll. Ist. sieroter. milan. **12**, 657 (1933).

² CHINI: Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 469—471 (1931).

³ URBACH: Arch. f. Dermat. **163**, 74—90 (1931).

⁴ WIDAL-ABRAMI u. JOLTRAIN: Presse méd. **33**, No 86 (1925).

dazu 7. Champagner, Madeira, Porto, Rheinweine. Gleichzeitig wurden mit anderen allergischen Extrakten, besonders von Nahrungsmitteln, Kontrollreaktionen vorgenommen. Die Haut wurde scarifiziert und ein Tropfen Wein auf die Scarifikationsstelle gebracht. Im positiven Fall erschien eine kleine weiße Erhebung mit Blasenbildung und Rötungszone im Verlauf einer halben Stunde. Bei Gichtkranken war diese Hautreaktion 16mal von 19 Fällen positiv, bei Nichtgichtikern nur 39mal unter 80 Fällen. Das Alter der Gichterkrankung bedingte keinen Unterschied, ebensowenig akutes Stadium oder Latenzstadium. WIDAL und seine Mitarbeiter kommen zu dem Schluß, daß es sich um eine *Überempfindlichkeit der Gichtkranken gegen die angeschuldigten Weine handelt*. Die sensibilisierende Wirkung hing weder vom Alkoholgehalt, noch von der Säure, noch vom Tannin ab. Sind vielleicht *Proteinsubstanzen* zu bezichtigen? Zur *Klärung des Weines* werden bekanntlich vielfach *Eiweißsubstanzen* angewandt. In dieser Hinsicht konnten SPILLMANN und LAVERGNE¹ interessante Studien anstellen: Ein Kranker bekam auf den Genuß gewisser Weißweine hin Urticaria. Dieser Kranke zeigte mit den gleichen Weißweinen positive Hautreaktionen, und zwar waren es nur Weine, die mit albuminoiden Stoffen geklärt waren. Sensibilisierten die Autoren mit diesen proteingeklärt Weinen Meerschweinchen, so wurde bei der Reinjektion anaphylaktischer Shock erzielt. Während in diesen Versuchen der Wein nur das Vehikel für ein Proteinallergen darstellte, scheint es sich bei dem WIDALSchen Studien ganz anders zu verhalten, bei ihren Weinen spielen albuminoide Klärungsmittel keine Rolle, das Allergen scheint hier an Besonderheiten gewisser Crescenzen (crus) zu haften, analog denen, die den Weinen ihren charakteristischen Erdgeschmack (qualité de terroir) verleihen. Wenn man von der „pathologischen Verwandtschaft“ derjenigen Weine sprechen könnte, auf welche die Gichtkranken reagieren, so entspricht diese Verwandtschaft nach WIDAL keineswegs ihrer geographischen. So gehören z. B. die Burgunder Rotweine dazu, aber nicht die Weißweine, aber die Allergenwirkung ist nicht auf die Rotweine beschränkt. Nach der Ansicht WIDALS und seiner Mitarbeiter ist der *Geschmack der Weine der geeignete Wegweiser, d. h. die Hautreaktionen würden unsere Geschmackseindrücke von Verwandtschaft der Weine bestätigen*. So könnte man daran denken, daß den gleichen Substanzen, die auf unsere Geschmacksnerven wirken, auch die allergene Wirkung innewohnt. Was das für Substanzen sein mögen, ist noch völlig unbekannt. Man denkt an die sogenannte „Blume“ der Weine, an ätherische Öle, auch darf man sich an die Untersuchungen STORM VAN LEEUWENS² mit Champagner erinnern: Eine Patientin bekam nach Champagnergenuß Asthma. Aber nicht gegen jeden Champagner war sie überempfindlich, sondern nur gegen eine bestimmte Marke. So gab eine Traubensorte A positive, eine Sorte B negative Reaktion. Auf A wuchsen Schimmel und Hefe, auf B nur Schimmel. Es ist nach STORM VAN LEEUWEN nicht unwahrscheinlich, daß die Überempfindlichkeit mit diesen Mikroorganismen zusammenhing. Das sind jedoch noch vage Anhaltspunkte und bei anderen Weinsorten könnten noch ganz andere Stoffe in Frage kommen. Wir selbst hatten vor einiger Zeit Weinuntersuchungen aufgenommen und vielfach ziemlich starke Hautreaktionen gesehen (vgl. S. 119). Wir suchten die fraglichen Stoffe der Weine dadurch anzureichern und zu

¹ SPILLMANN u. LAVERGNE: Presse méd. 33 (1925).

² STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

reinigen, daß wir die Weine im Vacuum bei niedriger Temperatur auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens konzentrierten und dann dialysierten. Jedenfalls dürfte aus den obigen Darlegungen ersichtlich sein, daß die Gicht als fragliche allergische Erkrankung, die Weine als vermutliche Allergene Objekte eingehender weiterer Forschungen werden müssen.

XXI. Gelenkrheumatismus und Allergie.

Je weniger die vielen angeblich „spezifischen“ Erreger des Gelenkrheumatismus bestätigt wurden, desto mehr wurde die Vorstellung einleuchtend, daß das Charakteristische dieser Erkrankung nicht mit einem charakteristischen Bakterium, aber wohl mit der *besonderen Reaktionslage des Körpers* zusammenhänge. Die „besondere Reaktionslage“ bedingt durch *Konstitution* (bzw. *Diathese*) und jene dispositionellen Bereitschaftsänderungen des Körpers *intra vitam*, wie sie besonders durch die Aufnahme blutfremder und damit Reaktionen auslösender Substanzen zustande kommen. So taucht fast von selbst der Begriff Allergie wieder auf. Auch v. CONTA¹ kommt zu dem Ergebnis, daß *konstitutionelle* und *allergische* Faktoren wesentlich am Zustandekommen des *Gelenkrheumatismus* beteiligt sind. Es wäre daher meines Erachtens wohl von Interesse die Frage zu verfolgen, ob Polyarthritiskranke nicht vielfach Anzeichen *allergischer Diathese*, bzw. entsprechende *erbliche Belastung* bieten. In den letzten Jahren hat sich — von vielen anderen Autoren abgesehen — besonders KLINGE² mit den *anatomischen und experimentellen Grundlagen* des Rheumatismus beschäftigt. Nach seinen Ergebnissen sind die anatomischen Bilder, wie sie beim *Gelenkrheumatismus* gefunden werden, im Grund identisch mit denen der *geweblichen Eiweißanaphylaxie*. Unter Beziehung auf die Ergebnisse von SWIFT und SINGER ist KLINGE³ der Ansicht, daß die *rheumatische Erkrankung als eine allergische* anzusehen ist, welche durch *Streptokokken* und ihre Gifte verursacht wird. Dabei ergibt sich (KLINGE und GRZIMEK⁴), daß histologisch eine scharfe Trennung der Infektformen chronisch, akut usw. schwer möglich ist. Man kann mit RÖSSLE⁵ von einer *hyperergischen Reaktionslage* nach Infektion sprechen, wobei sicher den *Streptokokken eine bedeutende Rolle zufällt, ohne daß ein spezifischer Rheumatismuserreger* anzunehmen ist. Es kommt beim Rheumatismus (KLINGE⁶) unter dem Einfluß eines bakteriell-toxischen Agens, das von einem primären Entzündungsherd aus den Körper überschwemmt, zu einer eigenartigen Reaktion des Organismus, die sich vornehmlich in einer *herdförmigen Schädigung der Grundsubstanz des Bindegewebes* äußert. Dieses anatomische Bild kann klinisch mit *ziehenden rheumatischen Schmerzen* einhergehen, findet sich aber (besonders am Herz-Gefäßsystem) auch ohne Rheuma. Den dem „Rheuma“ entsprechenden anatomischen Gewebsschaden könnte man „*hyperergisches Infiltrat*“ des Bindegewebes nennen, womit zum Ausdruck gebracht werden soll, daß es sich um eine *toxische Schädigung der Grundsubstanz* unter dem Einfluß einer besonderen

¹ CONTA, v.: Klin. Wschr. 1930 II, 2140—2144. ...

² KLINGE: Virchows Arch. 279, 1—15 (1930).

³ Vgl. auch KLINGE: Virchows Arch. 278, 438—461 (1930).

⁴ KLINGE u. GRZIMEK: Virchows Arch. 284, 646—712 (1932).

⁵ RÖSSLE: Siehe KLINGE: Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 681—685.

⁶ KLINGE: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 43, 2022.

verstärkten hyperergischen Reaktion des *Mesenchyms* handelt, womit nichts über die Natur des unbekanntes Giftes vorweggenommen wird.

In über 1000 Reihenschnitten von rheumatischen Frühfiltraten aus verschiedenen Körpergegenden konnten KLINGE und MCEWEN¹ keine Streptokokken nachweisen. Auch DAWSON, OLMSTEAD und BOOTS² untersuchten bei 80 Fällen rheumatischer *Gelenkerkrankungen* nach einer Technik von CECIL, MICHELLS und STAINSBY Synovialflüssigkeit und subcutane Knötchen mit Blutkulturen. Sie konnten jedoch *keinerlei Mikroorganismen* züchten, denen man eine ätiologische Bedeutung einräumen konnte.

Trotzdem hält KLINGE eine *Ätiologie des Rheumatismus durch Streptokokken* nicht für ausgeschlossen. Er konnte nämlich bei sensibilisierten Kaninchen schon durch eine außerordentlich geringe Zahl von Streptokokken experimentell ausgedehnte Gewebsschädigungen setzen, so daß dann schon nach 24 Stunden Bakterien in den geschädigten Körperherden nicht mehr nachweisbar waren.

Nach BIELING³ ist es möglich, daß der Gelenkrheumatismus durch *Streptokokken oder vielleicht auch durch Tuberkelbacillen* verursacht wird. Das charakteristische Bild entsteht aber *nicht durch die Erstinfektion* mit den Mikroben. Nur *wiederholte* Infektionen veranlassen die charakteristischen lokalisierten Erscheinungen als Folgen einer Allergisierung der Gewebe gegen die Mikroorganismen.

Im Gegensatz zu den angeführten Autoren glauben NICHOLLS u. STAINSBY⁴ doch einen spezifischen Erreger gefunden zu haben. Sie isolierten aus Blut und Gelenken bei *Gelenkrheumatismus* einen charakteristischen Streptococcus, den sogenannten „typical train“, mit dem sie auch in 110 Fällen spezifische Agglutination erzielten.

Weitere Studien über die anaphylaktische Entzündung der *Gelenke* von KLINGE und FRICKE⁵ ergaben nach zweimaliger subcutaner *Sensibilisierung mit Hundeserum* und nachfolgender wiederholter Injektion solchen Serums in ein Kniegelenk *Arthritis* und *Periarthritis* (bei Kaninchen). Ähnliche Veränderungen konnten schon früher bei Hunden, Hammeln und Katzen mit Pferdeserum erzielt werden. Anfangs, in den frischen Stadien, findet man *exsudative und degenerative Mesenchymreaktionen*, nach einigen Wochen kommt es zu einer mehr *reparativen Zellproliferation*. Ganz wie beim menschlichen Rheumatismus finden sich dann *herdförmige wie diffuse bindegewebszellige monocytäre Wucherungen*. Schließlich entwickeln sich im Verlauf von 4 Monaten Bilder, die große Ähnlichkeit mit der *Arthritis deformans* zeigen.

Auch GUDZENT⁶ gelang es, mit *unbelebten eiweißhaltigen Stoffen*, z. B. Extrakten von *Nahrungsmitteln*, Gelenkentzündungen zu erzielen, falls die Tiere durch die gleichen Stoffe *vorher allergisch gemacht* waren. GUDZENT führt daher einen Teil der Gelenkrheumatismusfälle auf Allergie mit unbelebten Antigenen zurück.

Ganz entsprechend konnten ALPERN⁷ und seine Mitarbeiter bei Tieren, die *mit Serum sensibilisiert* waren, durch Seruminjektion in die Gelenke *Entzündungen anaphylaktischer Natur* auslösen (vgl. CHINI S. 308). Solche Entzündungen

¹ KLINGE u. MCEWEN: Virchows Arch. 283, 425—433 (1932).

² DAWSON, OLMSTEAD u. BOOTS: Arch. int. Med. 49, 173—180 (1932).

³ BIELING: Ann. Tomarkin-Found. 2, 26—43 (1932).

⁴ NICHOLLS u. STAINSBY: J. amer. med. Assoc. 97, 1146, 1147 (1931).

⁵ KLINGE u. FRICKE: Krkh.forsch. 9, 81—96 (1931).

⁶ GUDZENT: Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1170.

⁷ ALPERN: Acta med. scand. (Stockh.) 80, 154—174 (1933).

entstehen auch, wenn man Tiere mit *Streptokokken* aus den Mandeln von Rheumatikern sensibilisiert und deren Kulturfiltrate später in die Gelenke injiziert.

In Amerika studierte CLAWSON¹ die Beziehungen experimenteller *rheumatischer* Entzündung zur Allergie. Es wurden vorbehandelten und unvorbehandelten Kaninchen subcutan *Streptokokken* injiziert. *Unvorbehandelte*, die mehrfache subcutane Streptokokkeninjektionen erhalten hatten und nach 5 Tagen getötet wurden, zeigten nur in relativ wenigen Fällen ASCHOFFSche *Knötchen*. Kaninchen, denen *vorher* intravenös Streptokokken injiziert waren und denen nach 6—12 Tagen subcutan Streptokokken reinjiziert waren, wiesen *sehr viele und stark ausgebildete Reaktionsherde* auf, so daß bei dieser besonderen Versuchsanordnung die Allergie deutlich zutage trat.

Es ist schade, daß Hautreaktionen mit bakteriellen Extrakten bis jetzt meist nicht zu einwandfreien diagnostischen Ergebnissen führten. Häufig geben diese Extrakte nur schwache uncharakteristische oder auch unspezifische Reaktionen. Auch ist wichtig zu wissen, daß bakterielle Vaccinen sehr häufig erst im Verlauf von 24 Stunden reagieren. Ich möchte aber nicht unerwähnt lassen, daß COLLIS, SHELDON und HILL² bei *rheumatischen und choreatischen Kindern* immer *positive Reaktionen mit hämolytischen und nichthämolytischen Streptokokken* gehabt haben wollen. Vielleicht geht es eher mit *körpereigenen Stämmen*, es mag die *Virulenz* und manches andere von Bedeutung sein, was näher zu erforschen wäre. Jedoch möchte ich hier ausdrücklich erwähnen, daß es maßgebende Autoren gibt, von denen die allergische Genese des Gelenkrheumatismus durchaus abgelehnt wird. Nach der Ansicht eines so erfahrenen Pathologen wie ASCHOFF³ müssen bisher alle Versuche, durch sogenannte allergische Reaktion die Entstehung spezifischer Knötchen zu erklären, als fehlgeschlagen bezeichnet werden. Ähnlich W. KRUSE.

VEIL und BUCHHOLZ⁴ stellten bei akuter Polyarthrit, rheumatischer Endokarditis und akuter Glomerulonephritis Komplementschwund fest. Die Komplementverarmung geht stets Hand in Hand mit den akuten und subakuten Schüben des Rheumatismus. Diese Tatsache ist den Autoren ein Beweis für die allergische Natur der genannten Erkrankungen.

Ebenso SCHNABEL⁵. BARBER und ORIEL⁶ fanden auch bei rheumatischer Arthritis im Urin der Kranken eine *albumosenartige Proteose*, mit der sie bei den gleichen Kranken spezifische Hautreaktionen auslösen konnten (vgl. S. 128). ALDRED-BROWN und MUNRO⁷ kommen zu einem ablehnenden Standpunkt dieser Ergebnisse. Weder sahen sie starke Hautreaktionen mit der eigenen Harnproteose noch Besserungen bei therapeutischen Anwendungen dieser Substanz.

Die bisherigen Ergebnisse über die Frage der allergischen Pathogenese rheumatischer Erkrankungen regen für die klinische Praxis vor allem zu folgenden Fragen an: 1. Kann man mit gewissen Bakterienstämmen, vor allem wohl Streptokokken, unter geeigneten, noch näher zu erforschenden Umständen spezifische Hautreaktionen erzielen? 2. Kann man mit anderen Eiweißarten —

¹ CLAWSON: Ann. int. Med. 4, 433—439 (1930).

² COLLIS, SHELDON u. HILL: Quart. J. Med. N. s. 1, 511—525 (1932).

³ ASCHOFF: Med. Ges. Freiburg i. Br. Offiz. Protokoll, Klin. Wschr. 1934 I, 315.

⁴ VEIL u. BUCHHOLZ: Klin. Wschr. 1932 II, 2019—2021.

⁵ SCHNABEL: Med. Klin. 1933 I, 714, 715.

⁶ BARBER u. ORIEL: Siehe S. 128.

⁷ ALDRED-BROWN u. MUNRO: Lancet 1932 II, 1211—1214.

vielleicht von Nahrungsmitteln — spezifische Hautreaktionen erhalten? 3. Gelingt nicht vielleicht in manchen Fällen eine spezifische Desensibilisierung mit bestimmten Eiweißallergenextrakten, vor allem mit Bakterien, vor allem mit Streptokokken?

Es sei schließlich noch erwähnt, daß FREIBERG¹ und KLINGE² auch für die *Arthritis deformans* zur Auffassung einer allergischen Ätiologie kommen. Kaninchen wurden Bakterienfiltrate ins Gelenk injiziert (FREIBERG), dadurch entstand eine sogenannte allergische (besser primär bakteriell toxische) Arthritis. Dadurch wurde auch die Haut sensibilisiert, nachweisbar durch intracutane Einspritzung der verwandten Bakterien. Lokal entstand eine typische Arthritis deformans. FREIBERG glaubt, daß auch die menschliche Arthritis deformans von einem Infektionsfokus aus allergisch bedingt sei. Es bestünden kausale Beziehungen zwischen Allergenen von entfernten Infektionsherden und betroffenen Gelenken. Durch Desensibilisierung könne man nach intracutaner Prüfung mit verschiedenen aus den Infektionsherde gewonnenen Antigenen erstaunliche Heilungen sehen. Nach GRAY und GOWEN³ hängt die Arthritis deformans mit Infektion der Gelenke mit α -Streptokokken zusammen. KLINGE behandelte sensibilisierte Tiere mit Pferdeserum.

XXII. Andere Infektionskrankheiten und Allergie.

Es liegt auf der Hand, daß im Verlauf von Infektionen zahlreiche Möglichkeiten für anaphylaktisch-allergische Vorgänge gegeben sein müssen. Die parenterale Gegenwart des artfremden Eiweißes der Mikroorganismen muß ja eigentlich zwangsläufig zu Sensibilisierungen führen, Nachschub neuer Proteinsubstanz anaphylaktische Shockzustände veranlassen. Sind aber außer den Proteinsubstanzen nicht noch andere, nichteiweißartige bakterielle Allergene, ist nicht auch die Bildung von Shockgiften denkbar? Vor kurzem machte WOLFFHEIM⁴ auf die Bedeutung der *Tonsillen* für die Entstehung allergischer Krankheiten aufmerksam. Die Mandeln sind Träger von Allergenen, als welche Bakterien und ihre Toxine, aber auch Mykosen der Tonsillen in Betracht kommen können. In 2 Fällen brachte *Tonsillektomie* sofortige Beseitigung der allergischen Symptome. Erinnern wir uns an die große Zahl und den Symptomenreichtum der Infektionskrankheiten, so stehen wir vor einem Gebiet, dessen Bearbeitung ein eigenes umfangreiches Buch verlangen würde. Ich betrachte daher die „allergischen Vorgänge bei Infektionskrankheiten“ als nicht eigentlich zu meinem Thema gehörig und möchte hier nur einzelne prinzipielle Punkte erörtern.

Vielleicht war v. PIRQUET⁵ der erste, der auf die Ähnlichkeit mancher Infektionssymptome mit denen der experimentellen Anaphylaxie hinwies, vor allem darauf, daß die Inkubationszeit gewisser Infektionskrankheiten ebenso lange sei wie die der Serumkrankheit nach Erstinjektion, etwa 8—12 Tage. Man denke an Pocken, Keuchhusten, Masern usw. So ist also die Inkubationszeit vielleicht nicht die Periode, in der sich die Erreger vermehren, bis sie eine krankheitserzeugende Macht darstellen, sondern die Zeit, die zur Bildung eines Antikörpers gegen das Bakterienprotein notwendig ist? So sind die akut einsetzenden ersten Symptome solcher Infektionen vielleicht anaphylaktische Shocksymptome? v. PIRQUET u. a. waren geneigt, diese Gedanken als die wahrscheinlichsten zu akzeptieren. Überlegt man sich das Typische und Gemeinschaftliche

¹ FREIBERG: J. Labor. a. clin. Med. 15, 1109—1116 (1930).

² KLINGE: Verh. dtsch. path. Ges. 26. Tagg. 1931.

³ GRAY u. GOWEN: Amer. J. med. Sci. 182, 682—700 (1931).

⁴ WOLFFHEIM: Dtsch. med. Wschr. 1931 I, 1055—1057.

⁵ PIRQUET, v.: Münch. med. Wschr. 1906.

der hauptsächlichsten Infektionssymptome, so kann man zahlreiche Beziehungen zu allergisch-anaphylaktischen Vorgängen feststellen. Wie sehr ähneln die flüchtigen Exantheme von Masern und Scharlach den Serumexanthenen, der kritische Temperaturabfall dem anaphylaktischen Shock, die Beschleunigung des Eintritts bei wiederholter Infektion (z. B. Variola) der allergischen beschleunigten Reaktion bei zweimaliger Seruminjektion. Es ist hier nicht der Ort alle die zahlreichen Versuche und Erwägungen anzuführen, die wir v. PIRQUET¹, WOLFF-EISNER², FRIEDBERGER³, SCHITTENHELM und WEICHARDT⁴, VAUGHAN⁵ u. a. verdanken und mit denen diese Autoren im einzelnen infektiöse Symptome als anaphylaktische erweisen wollen. Am weitesten ging darin FRIEDBERGER, der zusammen mit MITA⁶ in vielen Experimenten *die einzelnen Fiebertypen der Infektionskrankheiten* im anaphylaktischen Meerschweinchenversuch durch entsprechende Dosierungen und Injektionsintervalle nachzuahmen versuchte. So kommt FRIEDBERGER zur Anschauung, daß fast sämtliche Symptome der Infektionskrankheiten mit anaphylaktischen Vorgängen erklärt werden könnten und die Annahme einer Wirkung bakterieller Endotoxine überflüssig sei.

Diese extreme Anschauung findet jedoch nicht die Zustimmung vieler anderer Autoren, ich erwähne nur v. WASSERMANN, DOERR u. a. Dieser macht vor allem darauf aufmerksam, daß manche Bakterienproteine infolge ihrer niedermolekularen Struktur gar nicht als Anaphylaktogene angesehen werden dürfen. Die primäre Giftigkeit der Erreger, der von ihnen sezernierten Toxine und schließlich noch ihrer Zersetzungsprodukte ist ein weiteres gewichtiges Moment, das einer rein anaphylaktischen Erklärung der Infektionssymptome sehr hinderlich ist. Die Verhältnisse beim Ablauf einer Infektionskrankheit sind aber weiterhin noch dadurch kompliziert, daß die Mikroorganismen *sich fortwährend vermehren*, daß die Quantitäten des Antigens und die der Antikörper dadurch in einem dauernd wechselndem Verhältnis zueinander stehen. Durch diese Mannigfaltigkeit der Einwirkungen ist auch die Vielgestaltigkeit der Reaktionen des Körpers eine so große, daß die Herausschälung der rein anaphylaktischen aus den primär toxischen Symptomen bis auf weiteres nicht möglich sein dürfte. Noch schwieriger wird jede Abtrennung, wenn wir von echt anaphylaktischen Vorgängen absehen und an allergische Zustände im allgemeinen als Folgeerscheinung mikrobischer Invasion denken. Die Möglichkeiten der Auslösung eines ganzen oder teilweisen allergischen Symptomenkomplexes durch bakterielle Allergene, primäre Toxine, als Shockgifte wirkende Zersetzungsprodukte sind sehr mannigfaltige. So stehen wir vor einem vorläufig so unentwirrbaren Knäuel biologischer Vorgänge, daß es nicht Aufgabe unseres in erster Linie für den Kliniker geschriebenen Buches sein kann, sich über dieses Thema in lange theoretische Erörterungen einzulassen.

Wir sprachen vorn S. 71 schon von der Änderung, welche die allergische Bereitschaft durch Infektionen erfahren kann. So ist hier auch noch der Erwägung Raum zu geben, daß umgekehrt *mit allergischer Diathese behaftete Individuen*

¹ PIRQUET, v.: Münch. med. Wschr. 1906.

² WOLFF-EISNER: Berl. klin. Wschr. 1904, Nr 42; 1907, Nr 38.

³ FRIEDBERGER: Z. Immun.forsch. 11 (1911).

⁴ SCHITTENHELM u. WEICHARDT: Z. exper. Path. u. Ther. 10, 11 (1912). — Z. Immun.forsch. Orig. 14 (1912).

⁵ VAUGHAN: Z. Immun.forsch. 1 (1909).

⁶ MITA: Dtsch. med. Wschr. 1912, H. 6.

unter Umständen anders auf Infektionskrankheiten reagieren werden wie normale. Es ist auch denkbar, daß ein von einer bestimmten Infektionskrankheit befallenes Individuum spezifisch allergisch gegen das betreffende mikrobische Protein ist, es liegt auf der Hand, daß dadurch die Erscheinungen kompliziert und erschwert würden. Auch könnte eine primäre Störung der Leberfunktion durch Infektionsgifte, sekundär wieder, im Sinne MANWARINGS u. a., die Widerstandskraft gegen allergische, besonders enterale Shockgifte verringern.

Auch hier möchte ich die Aufgabe klinischer Forschung für die vorliegenden Belange zunächst wieder darin sehen, auch die Infektionskrankheiten mit dem besonderen „allergischen“ diagnostischen Rüstzeug anzugehen. Freilich sind die Schwierigkeiten hier besonders große, besonders dann, wenn der Erreger unbekannt ist. Aber das Studium der Haut und Schleimhautallergie, der Eosinophilie usw. bei Infektionskrankheiten, das ja schon bemerkenswerte Ergebnisse zeitigte, ist noch nicht in genügendem Umfang durchgeführt und könnte noch interessante Aufschlüsse bringen. Ich erinnere nur an die Studien mit Tuberkulin, Mallein, Luetin, Trichophytin, ein Gebiet, auf das ich hier mit Absicht nicht mehr eingehe, das aber ein noch sehr erweiterungsfähiges Forschungsgebiet betrifft.

XXIII. Einiges über Hautkrankheiten, besonders Ekzem.

Wir mußten in diesem Buch Urticaria und QUINCKESches Ödem mit einiger Ausführlichkeit darstellen, nicht nur weil sie als Hauptmanifestationen allergischer Erkrankung anzusehen sind, auch weil sie wegen ihrer vielfachen Beziehungen zu internen Krankheitszuständen den Internisten wie Dermatologen in gleicher Weise interessieren. Ich kann mich indes nicht für kompetent erachten, den hierhergehörenden Stoff über die sonstigen mit allergischen Vorgängen in Zusammenhang stehenden Hautleiden auch nur einigermaßen erschöpfend und für den Fachmann befriedigend zu behandeln. Nur die wesentlichsten Gesichtspunkte mögen herausgehoben werden. Ich mache an dieser Stelle auf das von allen Seiten beifällig aufgenommene Referat DOERRS gelegentlich der Tagung der Dermatologischen Gesellschaft 1925 aufmerksam, das Theorie und Pathogenese in vorzüglicher Weise behandelt. Wer sich im besonderen interessiert, der sei auch auf das englische Buch von R. CR. LOW¹, ferner auf ROST und MARCHIONINI², MORO³, URBACH⁴ hingewiesen.

Vom *Juckreiz*, *Pruritus* abgesehen, der das allgemeinste anaphylaktisch-allergische und ein für alle Untergruppen der Medizin wichtiges Symptom darstellt, werden wohl in erster Linie allerlei *Erytheme*, besonders *idiosynkrasische Exantheme*, *Erythema multiforme*, *Ekzeme*, *Prurigoarten*, *Neurodermitis*, *Lichenbildungen*, *Herpes menstrualis*, *Insektenstichreaktionen* mit allergischen Vorgängen in Beziehung gebracht.

Die Bedeutung des *vegetativen Nervensystems* als vielfach primär geschädigt und dispositionerzeugend kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Mit

¹ Low, R. CR.: Anaphylaxis and sensitisation with special reference of the skin and its diseases. Edinburgh: W. Green and Son 1924.

² ROST u. MARCHIONINI: Würzburg. Abh. 27, H. 10.

³ MORO: Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932.

⁴ URBACH: Hautkrankheiten und Ernährung. Wien: Wilh. Maudrich 1932.

guten Gründen nannte BUSCHKE die Haut ein Endausbreitungsorgan des vegetativen Nervensystems.

DOERR weist darauf hin, daß die Haut der weißen Menschenrasse als ein vergleichsweise *degeneratives Organ* anzusehen ist. Diese Degeneration hat eine große *Variabilität*, besonders in bezug auf *Anfälligkeit* und *Reizbarkeit* zur Folge. Eine besonders gesteigerte oder veränderte Reaktivität finden wir sehr häufig *familiär vererbt*. Die degenerative Schwächung unseres Integumentes macht sie nach DOERR den verschiedensten *sensibilisierenden Einflüssen*, die infolge der modernen Kultur immer mehr zunehmen, *besonders zugänglich*. Auch die als allergisch zu erachtenden eigentlichen Hautkrankheiten werden von erfahrenen Dermatologen mit der *exsudativen Diathese* und dem *Arthritismus* in Zusammenhang gebracht. Der Funktionszustand der Ovarien und anderer innerer Drüsen spielt zweifellos eine Rolle, jedoch ist nach PULVERMACHER¹ keine *Blutdrüsenformel* als Konstitutionstypus für die allergische Hautfunktion zu fixieren. Für die besondere Manifestation der allergischen Hauterkrankung ist vor allem der *Sitz der antikörperproduzierenden Zelle* von Bedeutung, worauf in erster Linie BLOCH hinweist. Wir können auch hier vom „*Shockgewebe*“ reden. Es ist ein Unterschied, ob es sich um das *Epithel* und den *Papillarkörper* oder um *subcutanes Bindegewebe* und *Cutisgefäße* handelt. Sind *erstere* der Sitz der Reaktion, entstehen *Ekzem* oder verwandte Exanthemtypen, spielt sich der Prozeß in *letzteren* ab, etwa ein *Erythem*, eine *Urticaria*. Die Auswahl der *Shockgewebe* treffen die *Allergene*, die eine verschiedene Affinität zu den einzelnen Zellverbänden besitzen. BLOCH² vertritt ferner die Ansicht, daß es nicht nur von der Art des Allergens, sondern auch *von der Konzentration des allergischen Reizes* abhängt, ob ein Erythem oder ein Ekzem entstehe. Von URBACH³ durchgeführte Versuche bestätigen die Hypothesen BLOCHs. Ist beim Ekzem das Epithel betroffen, so sind aber stets Gefäßapparate und Cutis mitbeteiligt. In Versuchen von BLOCH und JAEGER, neueren von SCHÜRCH⁴ wurde die Haut von Normalen und Ekzemkranken mit Substanzen, die im normalen und pathologischen Stoffwechsel vorkommen, geprüft und eine Analogie der ekzematischen Reaktion mit allergisch-anaphylaktischen Vorgängen festgestellt.

Die *Ätiologie des Ekzems im allgemeinen* ist nach der Ansicht aller Autoren eine außerordentlich *mannigfaltige*, die *verschiedensten mechanischen und chemischen Schädlichkeiten* kommen in Frage. Freilich ist wohl ein *dispositionelles* Moment wesentlich, man kann auch vielleicht in vielen Fällen von der cutanen Manifestation einer Stoffwechselanomalie sprechen. Trotz aller Beziehungen zum Arthritismus gibt es nach BLOCH aber keine Stoffwechselstörung, die als irgendwie charakteristisch oder pathognomonisch für das Ekzem nachgewiesen wäre. Von JADASSOHN und BLOCH⁵ stammt eine *Prüfungsmethode der Ekzembereitschaft*. Es wird ein mit einer Testsubstanz getränktes Leinwandläppchen dem zu prüfenden Individuum auf die Haut gelegt (vgl. S. 126). Als Testsubstanzen werden Formol, Terpentin, Arnicatinktur, Sublimat, Jodoform, Primelblätter und alle möglichen sonstigen als Allergene denkbaren Stoffe

¹ PULVERMACHER: Zbl. Hautkrkh. 18 (1925).

² BLOCH: 14. Kongr. dtsch. dermat. Ges. Dresden 1925.

³ URBACH: Arch. f. Dermat. 148 (1924).

⁴ SCHÜRCH: Klin. Med. 1925.

⁵ JADASSOHN u. BLOCH: Sitzg dermat. Ges. München 1924.

verwendet. Die Haut von Ekzematikern erwies sich an gesunden Stellen etwa siebenmal empfindlicher als die Normaler. Findet man auch bei bisher niemals an Ekzem erkrankten normalen Menschen eine positive Reaktion, so muß man solche Individuen als *latente Ekzematiker* auffassen. Die Bedeutung dieser Methode liegt also darin, daß man mit ihr die besondere Diathese bzw. Disposition erkennen kann, die Grundlage für die Ekzemerkrankung zu sein scheint. Das Verfahren ist praktisch sehr brauchbar, wenn es auch Fehlerquellen und Versager in sich schließt. Natürlich ist auch das Intracutanverfahren anwendbar¹.

Die zu Ekzem disponierende Diathese wird sicherlich nicht durchaus, aber wohl nicht selten mit der allergischen Diathese zusammenfallen. Nach JADASSOHN bedarf es bei Vorhandensein dieser Bereitschaft nur der intimen Berührung mit dem für den speziellen Fall adäquaten Reiz, sei es durch Zufall (z. B. berufliche Tätigkeit) oder absichtlich (im Experiment), damit das Ekzem manifest wird. Nach dem gleichen Autor spielen übrigens *die inneren Reize* und *Idiosynkrasien* gegenüber den mannigfachen äußeren auslösenden Reizen für die Ätiologie des Ekzems eine *geringe Rolle*. Doch über diesen Punkt herrscht keine völlige Klarheit und es ist nicht zu bezweifeln, daß rein „von innen heraus“, auf hämatogenem Weg Ekzeme entstehen können, deren Ursache also dann in bestimmten *endogen gebildeten Giftstoffen* zu suchen ist. Es ist sehr fraglich, ob solche Gifte nur im Darmkanal gebildet werden, aber die „alimentäre“ Entstehung des Ekzems erfreut sich neuerdings besonderer Beachtung. Nach BLOCH bedarf das Ekzem als Ausdruck einer Nahrungseiweißanaphylaxie dringend einer Neubearbeitung. Für die nahen Beziehungen vieler Ekzemfälle zu allergischen Erkrankungen spricht besonders auch seine *häufige Kombination mit Asthma und Heufieber*. COKE² weist darauf hin, daß Asthmatiker oft angeben, daß sie selbst in ihrer Kindheit, oder daß ihre Brüder und Schwestern an Ekzem litten. Wie oft Asthmatiker auch später noch an Ekzem leiden ist ja bekannt.

Es scheint, wie das besonders BLOCH einleuchtend darstellt, *im Beginn der Erkrankung* sehr oft eine *ganz spezifische, allergisch-anaphylaktische Idiosynkrasie* hinter dem Ekzem zu stecken, deren *Spezifität* dann allerdings *später bedeutend nachläßt*. Wir haben gerade davon gesprochen, daß die bei der Lappchenprobe positiv reagierenden Normalindividuen als latente, „virtuelle“ Ekzematiker angesehen werden können. Nun ist nach BLOCH interessant, daß diese *Latentekzematiker* zu 75% „monovalent“, d. h. spezifisch, idiosynkrasisch, gegen eine bestimmte Substanz reagieren. Beim *manifesten* Ekzemkranken ist jedoch das Verhältnis der polyvalenten zu den monovalenten Reaktionen nicht mehr 1 : 3, sondern etwa 1 : 1, wahrscheinlich noch größer. Daraus ist zu ersehen, daß sich das Ekzem aus einer eng begrenzten, „anaphylaktischen“ Idiosynkrasie mehr und mehr zu einer viel allgemeineren Ansprechbarkeit und Reizbarkeit der Haut entwickelt, die wohl auf einer physikalisch-chemischen Veränderung der ganzen Zelle oder auch ihrer Grenzschicht beruht. Die Folgeerscheinung der dauernd sich wiederholenden idiosynkrasisch ausgelösten Entzündungen ist

¹ Die allergischen Ekzempben werden in einer ausführlichen Arbeit von H. STAUFFER [Arch. f. Dermat. **162**, 517 (1931)] behandelt, besonders auch hinsichtlich der Gewerbedermatosen. Für die richtige Auswahl der allergischen Testsubstanzen ist genaueste Anamnese und Analyse des Krankheitsbildes notwendig.

² COKE: Siehe S. 107.

ein *mehr und mehr zunehmender Spezifitätsverlust*, so daß die mannigfachsten und oft unbedeutendsten Schädlichkeiten jetzt Ekzem auslösen können. Was uns hier an der Haut so sinnfällig demonstriert wird, das sollten wir uns meines Erachtens auch für die Beurteilung anderer allergischer Zustände zu Herzen nehmen. Ich will als Beispiel das Asthma herausgreifen. Auch bei dieser Krankheit darf vermutet werden, daß in den Zellen des Shockgewebes allmählich ein *Spezifitätsverlust* eintritt und schließlich wie beim Ekzem *alle möglichen Reize* Asthma auslösen können, auch wenn anfangs eine ganz spezifische Allergie vorgelegen hatte. *Das Moment des Spezifitätsverlustes lange bestehender allergischer Zustände mit häufig überstandenen Anfällen verdient ganz allgemein Beachtung für alle die in diesem Buch erörterten Zustände* (siehe vorne).

Dahin gehören Untersuchungen DOERRS¹, ferner auch FABRYS². Diese zeigten folgendes: Wurden Kaninchen in 5tägigen Abständen je 5 ccm eines jedesmal anderen Eiweißes subcutan injiziert, so waren nach mehreren Injektionen die Tiere auch gegen ein noch nicht zur Verwendung gekommenes Eiweiß überempfindlich. Ich habe gelegentlich des Internistenkongresses 1926 auf die Bedeutung des „Spezifitätsverlustes“ für die Allergiezustände der klinischen Medizin hingewiesen. Ich ging von der bekannten experimentellen Beobachtung aus, daß ein Kaninchen, dem man Hammelserum nicht nur einmal, sondern immer wieder einspritzt, schließlich nicht nur einen Reaktionskörper gegen Hammeleiweiß bildet, sondern unter Verlust der Spezifität auch solche gegen Menschen-, Schwein- und Ziegenweiß (siehe vorne). Das legt den Gedanken nahe, daß auch bei allergischen Krankheitszuständen des Menschen durch immer wiederholte Berührung mit dem Allergen allmählich ein solcher Spezifitätsverlust eintreten kann.

Für die ganze Frage der Auffassung des Ekzems als allergische Krankheit ist wichtig, daß die passive Übertragung durch Injektion von Ekzematikerserum und Einverleibung des Antigens auf Normalpersonen nun schon vielfach glückte und zwar unter dem klinischen und histologischen Bilde einer ekzematösen Reaktion. Also eine echte Antigen-Antikörperreaktion solcher Ekzeme. URBACH³ empfiehlt zur Übertragung der Ekzemallergie vor allem die Reiz-Cantharidenblasenmethode.

Sehr bemerkenswert sind die Untersuchungen von R. L. MAYER⁴-Breslau über künstliche *Erzeugung von Ekzemen bei Meerschweinchen durch Sensibilisierung*. Ausgehend von den *Ursolekzemen* der Fellfärber sensibilisierte MAYER Meerschweinchen durch Behandlung mit *Ursolvaseline* und erzeugte Ekzeme, die ganz denen des Menschen entsprechen. Dabei konnten aber keine anaphylaktischen Reaktionen festgestellt werden, auch nicht durch intrakardiale Injektion des Antigens. Es handelt sich also um eine spezifische Idiosynkrasie im engeren Sinne des Wortes, und zwar um eine Gruppenüberempfindlichkeit gegen gewisse chinonkörperbildende aromatische Amine.

Ganz besonders wichtig für die *allgemeine Pathologie der Allergien* sind die Ergebnisse des Autors über die *jahreszeitlichen Schwankungen* solcher experimenteller Ekzeme. Stets *im Frühjahr* ist ein *Häufigkeitsgipfel* festzustellen. Die Sensibilisierung gelingt im *Winter* immer, im *Sommer* aber überhaupt nicht oder sehr schwach. MAYER konnte nun in zahlreichen Versuchen zeigen, daß

¹ DOERR: Siehe S. 71.

² FABRY: C. r. Soc. Biol. Paris **92**, No 6 (1925).

³ URBACH: Dermat. Z. **65**.

⁴ MAYER, R. L.: Siehe S. 101.

dieser jahreszeitliche Unterschied *von der Fütterung* abhängt. Gab er nämlich auch im Sommer normale *Winterkost* (saurer Trockenfutter mit Rüben), so waren die Tiere ebenso empfindlich wie im Winter und umgekehrt weniger empfindlich, wenn sie im Winter *Sommerkost*, d. h. *basisches Grünfutter*, erhielten. Diese schönen Versuche geben weitgehende Perspektiven über die Beeinflussbarkeit allergischer Erkrankungen durch *qualitative Änderungen der Diät*, wobei es wohl in erster Linie auf das *Säurebasengleichgewicht* ankommen dürfte. Ich erinnere bei dieser Gelegenheit an die Alkalibehandlung der Urticaria nach DENKIN (s. S. 193).

Kehren wir zu den für allergische Fälle von Ekzem hauptsächlich in Frage kommenden *Ursachen* zurück, so hat man nach der neuesten Literatur schon den Eindruck, daß *alimentäre Allergene* eine besondere Rolle spielen. WHITE¹ nimmt an, daß 80% der chronischen Ekzeme durch *alimentäre Sensibilisierung* verursacht sind. Nach BLACKFAN² gaben von 27 Kranken 22 positive Hautreaktionen mit den üblichen Extrakten. RAMIREZ³ glaubt, man dürfe zwischen isoliert auftretendem und mit allergischen Erkrankungen, besonders Asthma und Heufieber, kompliziertem Ekzem unterscheiden. Ersteres sei selten allergisch, letzteres in der Regel. FOX und FISCHER⁴ beschuldigen besonders *Getreide, Reis, Eiereiweiß, Kartoffeln*. Bei SCHLOSS⁵ gaben von 53 ganz kleinen Kindern (jünger als 16 Monate) 40 positive Hautreaktionen auf *alimentäre Proteine*, besonders *Eier und Kuhmilch*. Von 24 älteren Kindern reagierten 10 auf verschiedene Allergene positiv.

Daß es alimentär-allergisch verursachte chronische Ekzeme gibt, dafür tritt neuerdings unter anderen besonders auch URBACH⁶ ein. In erster Linie scheinen für diese Genese solche Therapieversuche zu sprechen, bei denen z. B. das *Weglassen von Eiereiweiß* oder die Vorlage von *artspezifischem Propeptan* nach LUTHLEN-URBACH das Ekzem zur Heilung bringt, neuerliche Zufuhr wieder veranlaßt — oder wenn gar passive Übertragung mit Eiereiweiß als Antigen Ekzem zum Ausbruch bringt. URBACH unterscheidet klinisch und pathogenetisch 3 Gruppen: 1. *Chronische Ekzeme*, ohne einen klinisch besonderen Charakter, die durch Weglassen gewisser verdächtiger Nahrungsmittel sich bessern, durch Wiederaufnahme verschlechtern, aber ohne charakteristische Cutanproben. 2. Fälle von *Neurodermitis diffusa* (Rosts spätexsudatives Ekzematoid). Allgemeine und cutane Überempfindlichkeit bei oraler Zufuhr des nutritiven Allergens. Hochgradige cutane Idiosynkrasie meist gegen Hühnereiweiß. Beeinflussbar durch spezifische Intracutantherapie, nicht durch Propeptane. 3. Gewisse *Säuglings- und Kleinkinderekzeme* mit heftigem Juckreiz, meist deutliche Cutanreaktion gegen Eiereiweiß, Milch oder Weizenmehl. Besserungsfähig durch Intracutaninjektionen. Die erste Gruppe wäre nach URBACH intestinal-vascular allergisch, die beiden letzten cutan-vascular.

Auch SCOTT O. KEEFE⁷ stellte in 41% der Fälle positive Hautallergie bei Kinderekzem fest. Nach STORM VAN LEEUWEN⁸ ist es gerade in Fällen von Migräne und Ekzem oft sehr schwer, die Krankheiten mit Sicherheit als allergische zu erkennen. Der Autor glaubt, daß für diese Fälle die Injektion eines

¹ WHITE: J. cutan Dis. 34 (1916).

² BLACKFAN: Amer. J. Dis. Childr. 11 (1916).

³ RAMIREZ: Arch. of Dermat. 2 (1922).

⁴ FOX u. FISCHER: Presse méd. 1922, Nr 32.

⁵ SCHLOSS: Amer. J. Dis. Childr. 19 (1920).

⁶ URBACH: Arch. f. Dermat. 164 (1931).

⁷ SCOTT O. KEEFE: Boston med. J. 183 (1920).

⁸ STORM VAN LEEUWEN: Allergische Erkrankungen, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.

Menschenhautschuppenextraktes am Platze sei. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß bei positiver Reaktion mit diesem Extrakt wohl nicht die allergische Erkrankung als solche, sondern nur die *allergische Bereitschaft* nachgewiesen werde. Abgesehen von der allergischen Genese vieler Ekzeme hält STORM VAN LEEUWEN andererseits Ekzeme und ähnliche Hauterkrankungen, die mit gesteigerter Hautvulnerabilität und -permeabilität einhergehen, für wichtige Eintrittspforten von allerlei Allergenen, die dann den Körper im Sinn der Anaphylaxie sensibilisieren. Der Gedanke ist ansprechend, wenn auch unmittelbare Beweise für diese Hypothese fehlen.

Sehr wichtig für die Ätiologie des *Ekzema infantum* und der *Dermatitis seborrhoides* sind die Untersuchungen der MOROSchen Klinik in Heidelberg geworden. MORO¹ stellte seine Ergebnisse in einer ausführlichen Monographie dar, auf die ich verweisen möchte. Das wesentlichste Ergebnis ist die *außerordentliche Hautallergie dieser Säuglinge gegen Hühnereiweiß*, aber auch gegen *Kuhmilch*. Die Eiklarcutanreaktion scheint nach GYÖRGY, MORO und WITEBSKY² eine Besonderheit des frühen Kindesalters und bei Erwachsenen sehr selten zu sein. Diese Cutan- (nicht Intracutan-) Reaktion ist bei Kindereczem fast ausschließlich mit Eiklar und nur selten mit anderen Antigenen zu erzielen, auch sind streng spezifische Eiklarantikörper nachweisbar, sowohl nach PRAUSNITZ-KÜSTNER als in vitro. So ist das Kindereczem wohl vorwiegend trophallergisch bedingt. Auch einige andere alimentäre Allergene kommen in Betracht, vor allem *Kuhmilch*, bei der jedoch die Cutanprobe seltener positiv ist als die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion. Diese war allerdings bei negativer Intracutanreaktion in der Regel ebenfalls negativ. Von anderen Allergenen, die für das Kleinkind in Betracht kommen, wurden bisher positive Ergebnisse nur mit *Mehl*, *Kalbfleisch* und *Kartoffel* erzielt.

Da eine positive Intracutanreaktion zu Täuschungen Anlaß geben kann, soll sie stets durch die PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion überprüft werden. Die *Behandlung* besteht in der *Ausschaltung* der betreffenden Nahrungsmittel (Verabreichung von *Mandelmilch* mit *Sojabohnenmehl*.) Während sich im Serum von eiklarempfindlichen Kindern stets streng spezifische Antikörper fanden, gelang dies bisher bei eierempfindlichen Erwachsenen nicht.

BOSCH, GYÖRGY und WITEBSKY³ konnten in Weiterverfolgung der an der MOROSchen Klinik durchgeführten Eiklarversuche bei *Ekzema infantum* zeigen, daß das fragliche Antigen kolloidaler Natur ist und in erster Linie am Ovalbumin und in zweiter Linie am Ovomucin, viel weniger am Ovoglobulin haftet.

Auch URBACH⁴ hat, wie erwähnt, auf die Bedeutung der Eiweißüberempfindlichkeit gerade für *Ekzeme* und Neurodermitiden hingewiesen. Dabei kann die Intracutanreaktion mit Eiereiweiß negativ, der PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Übertragungsversuch jedoch positiv sein. Ebenfalls aus Wien berichten STROBL und WASITZKY⁵ über die positiven Befunde von *Eiklar- und Kuhmilchantikörpern* im Serum von Ekzemkranken und exsudativen Kindern. Bei erwachsenen Exsudativen waren die Befunde negativ.

Es seien hier kurz noch die Ansichten G. A. ROSTS⁶ über das von ihm so benannte *exsudative, bzw. spätexsudative Ekzematoid* wiedergegeben, das in *Perioden* von der Geburt

¹ MORO: Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. Berlin: Julius Springer 1932.

² GYÖRGY, MORO u. WITEBSKY: Klin. Wschr. 1932, Nr 28, 1172.

³ BOSCH, GYÖRGY u. WITEBSKY: Klin. Wschr. 1931, 2264.

⁴ URBACH: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 10, 477.

⁵ STROBL u. WASITZKY: Mschr. Kinderheilk. 54 (1932).

⁶ ROST, G. A.: Arch. f. Dermat. 155. — Schweiz. med. Wschr. 1928, Nr 43.

bis zum Klimakterium auftritt. Die erste Periode hat ihren Höhepunkt im ersten Jahre, die zweite in der Pubertät, nach dem Klimakterium Abnahme. Die Krankheit ist besonders charakterisiert durch *Eosinophilie*, positive Hautreaktion mit Menschenschuppen, *verminderte Salicylsäurebindungsfähigkeit* des Blutes, weißen *Dermographismus* (d. h. Kontraktion der Capillaren des Papillarkörpers), ein Drittel der Fälle zeigt *Asthma*, es besteht ausgesprochen *erbliche Anlage*. Als auslösende Faktoren kommen für einen großen Teil der Fälle *Luftallergene* in Betracht, besonders *Haus- und Klimaallergene*. Es ist bemerkenswert, daß bei einem hohen Hundertsatz der Fälle in *allergenfreier Luft Abheilung* der Hautaffektion erzielt werden kann. Zur Verhütung von Rückfällen wird Desensibilisierung mit *Schwefelöl* empfohlen.

Eine noch größere Bedeutung als Nahrungsmittelallergien scheinen für die Ätiologie von Hauterkrankungen *chemisch definierte Substanzen* zu haben, wobei die *Arzneimittel* an erste Stelle zu setzen sind. Vorn bei „Idiosynkrasien“ wurden schon eine Anzahl angeführt, ich erwähne noch einmal besonders *Antipyrin*, *Salicylsäurederivate*, *Quecksilber*, *Salvarsan*, *Chinin* (vgl. FREI, sowie NATHAN und MUNK.)

Von der größten praktischen Bedeutung sind schließlich die *Gewerbeekzeme*, z. B. *Ursol* in der Pelzfabrikation, *Persil*, *Benzolverbindungen*, *Terpentinpräparate* und andere *harzige Öle*, sehr wichtig auch gewisse *Holzarten*, besonders exotische, wie etwa *Palisanderholz*. O. GANS¹, der ebenfalls die Bedeutung der Allergie für die Ekzemgenese hervorhebt, erwähnt, daß z. B. Primel-, Odol- oder Sublimatekzeme leicht, Nahrungsmittellekzeme und solche durch interme diäre Stoffwechselprodukte ätiologisch schwer zu ergründen seien. Nützlich dabei seien die *Läppchenprobe*, die *Intracutanprobe* und die *allergenfreie Kammer*.

Ich erinnere an das *Nickelekzem* S. 102. WIDAL, ABRAMI und JOLTRAIN² sahen ein akutes Ekzem durch den Kontakt mit *Emetin* auftreten. Die darauf mit Emetin ausgeführte Hautreaktion ergab eine erythematös-vesiculöse Dermatitis.

URBACH³-Wien beschreibt Fälle von *Prurigo*, die mit dem *Seegras der Bettfüllung* zusammenhängen. Die wirksamen Allergene waren Substanzen, welche *Schimmelpilze* in dem Seegras gebildet hatten. TAUB⁴ berichtet über Ekzemkranke, die gegen *Seide* allergisch waren.

Besonders häufig allergisch, bzw. mit allergischen Erscheinungen vereinigt, scheint der *Prurigo* BESNIERS zu sein. Ich habe S. 224 schon einmal dieses Hautleiden erwähnt. HAXTHAUSEN⁵ erhielt bei ihm in 80% der Fälle positive Hautreaktionen, besonders mit Epidermisbestandteilen, Federn, Haaren, Hautschuppen. Da jedoch Allergiker im allgemeinen stark gegen solche Extrakte reagieren, ist der ursächliche Zusammenhang unsicher. Auch der dem Ekzem nahestehende *Lichen Vidal* ist keine seltene Begleiterscheinung anderer allergischer Zustände. Der von mir S. 88 beschriebene Fall von Fischidiosynkrasie litt z. B. an Lichen Vidal.

Hat man bei einem Ekzem oder einer anderen Hauterkrankung genügende Anhaltspunkte für eine allergische Grundlage, so sollte eine *Therapie* nach den Richtlinien des Kapitels VIII versucht werden. Ich habe S. 167 das Beispiel eines Ekzemfalles angeführt, der durch Hyperthermaninjektion sehr günstig

¹ GANS, O.: Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931, Nr 52, 2406.

² WIDAL, ABRAMI u. JOLTRAIN: Presse méd. 1912, Nr 32.

³ URBACH: Sitzgsber. zit. nach Münch. med. Wschr. 1932, Nr 28, 1138.

⁴ TAUB: J. Allergy 1, 539—541 (1930).

⁵ HAXTHAUSEN: Kongr. dtsh. dermat. Ges. Dresden 1925.

beeinflußt wurde, nachdem jede äußerliche Therapie versagt hatte. COKE¹ lobt auch für Pruritus und Ekzeme sehr die *autogene koliforme Vaccine* von DANYSZ (S. 181). Er beschreibt einen Fall, bei dem das Exanthem über die Vorderarme, das Scrotum und das Gesäß ausgebreitet war. Nach Beendigung einer 10tägigen Behandlung mit der genannten Vaccine war der Ausschlag verschwunden.

ROHRBACH² empfiehlt zur Behandlung allergischer *Ekzeme Reizbestrahlung der Milz*, Einspritzung *eiweißfreien Milzsaftes*, unspezifische Umstimmung.

Es ist klar, daß besonders für die Nahrungsmittelerkzeme, aber auch für solche anderer Genese, *diätetische Maßnahmen* von großer Bedeutung sein können. Ich erinnere besonders an *eiweißarme, purinfreie, kochsalzarme Ernährungsweisen*, an Kostformen, die eine Säure-, bzw. Alkalivermehrung anstreben. Jedoch weist STERN³ auf Grund seiner Versuche darauf hin, daß diätetische Maßnahmen wohl eine *Transmineralisation* veranlassen, daß aber die normale Haut sich anders als die entzündlich veränderte verhält. Weiterhin kommen für die Therapie außer dem Versuch einer spezifischen Desensibilisierung *unspezifische Behandlung mit Pepton, Altuberkulin* usw., ferner *Quarzlichtbestrahlung* in Betracht. Natürlich ist zu bedenken, daß wohl nicht alle Ekzeme allergischer Natur sind⁴.

XXIV. Nieren und Allergie.

Es ist fast selbstverständlich, daß beim ausgeprägten experimentellen anaphylaktischen Shock die Niere wird nicht unbeteiligt bleiben können. Schon allein die Wirkungen auf das Capillarendothel, die Lähmung der peripheren Vasomotorenapparate, die Autointoxikation der Leber, die vermehrte Stickstoffausschwemmung und so manche andere Folgeerscheinung des Shocks muß irgendwie auf die Nieren schädigend einwirken. Umgekehrt wurde man schon seit langem auf Ähnlichkeiten des *urämischen Vergiftungszustandes* mit dem anaphylaktischen aufmerksam. So wies H. PFEIFFER auf Analogien zwischen der Urämie und dem anaphylaktischen Shock in seiner protrahierten Form hin. Nach seiner Ansicht ist das Anaphylatoxin (über die Berechtigung dieses Begriffes vgl. S. 18) identisch mit dem giftigen Bestandteil des normalen Harns. Mit beiden Vorgängen identisch sei dann auch die sogenannte Eiweißerfalltoxikose. Auch beim anaphylaktischen Shock finde sich ja Zunahme der Giftigkeit des Blutes und Urins. Alle Versuche PFEIFFERS⁵ und der in ähnlicher Richtung arbeitenden Autoren legen also den Schluß nahe, daß der Bestandteil des Harns, dessen Retention das Vergiftungsbild der echten Urämie auslöst, von einem *parenteralen Eiweißabbauprodukt* herrühren könnte. Nach H. PFEIFFER ist demnach die echte Urämie allgemein als *Eiweißerfalltoxikose*, das Krankheitsbild als *protrahierter anaphylaktischer Shock* aufzufassen. Diese Ansichten halten freilich

¹ COKE: Siehe S. 181.

² ROHRBACH: Dermat. Z. **60**, 14 (1930).

³ STERN: Arch. f. Dermat. **164**, 573—602 (1932).

⁴ Vgl. auch BUSCHKE [Med. Klin. (1932)]: Allergie als Ursache der Ekzeme, mit Aussprache von BUSCHKE, FINKELSTEIN, FREI, KÄMMERER, KARRENBERG, LEBNER, MICHAEL, MORO, OTTO, PRAUSNITZ, STORM VAN LEEUWEN, STÜMPKE, URBACH, WAGNER.

⁵ PFEIFFER, H. u. JARISCH: Z. Immun.forsch. Or. **16**, H. 1 (1912).

strenger Kritik, besonders auch der VOLHARDS¹ nicht stand, die Frage ist noch nicht spruchreif. Aber umgekehrt existieren neuere Versuche über die Wirkung des *anaphylaktischen Meerschweinchenshocks auf die Nieren*:

HALFER und WOLISCH² sensibilisierten Meerschweinchen mit 0,1 ccm Pferdeserum und reinjizierten nach 14 Tagen 0,3 Pferdeserum, um die Folgeerscheinungen auf die *Nieren* festzustellen. Während und unmittelbar nach dem Shock zeigte das ganze Organ, vor allem die *Glomeruli*, *diffuse Ischämie*. 48 Stunden nach dem Shock hatten sich die MALPIGHISCHEN Körperchen an Zahl vermindert, die *Hämorrhagien* in den Glomeruli hatten zugenommen und stiegen in den nächsten Tagen noch an. 1 Woche nach dem Shock fanden sich auch deutliche Anzeichen von *Degeneration der Tubuli contorti* und *HENLESCHEN Schleifen*. In der 2. Woche nach dem Shock beginnt ein langsames Abklingen der degenerativen und entzündlichen Erscheinungen. Wegen der großen Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung allergischer bzw. hyperergischer Reaktionen bei der Pathogenese von Nierenerkrankungen stellte weiterhin LETTERER³ recht bemerkenswerte Versuche an der *lebenden Froschniere* an: Zuerst Injektion artfremden Serums in den Lymphsack der *Frösche*, nach 14 Tagen Freilegung der Niere, mikroskopische Einstellung der Glomeruli und Beobachtung ihrer Zirkulation. Aufstreuen feinpulverisierten Serums auf die Glomeruli. Bei vorbehandelten Tieren und nur bei diesen ergab sich minutenlanges Stoppen der Zirkulation und Leerlaufen der Glomeruli. Spezifität für verschiedene Serumarten. Die Beobachtungen sind besonders wichtig für die VOLHARDSche Theorie der *vasospastischen Nephritisgenese*.

Ob und inwieweit bei bakteriellen Infektionen auch allergische Vorgänge auf das Nierengewebe einwirken, ist eine Frage, die das Thema dieses Buch viel zu sehr erweitern würde. Wahrscheinlich spielen Allergien hierbei eine ähnliche Rolle wie beim Gelenkrheumatismus. Uns müßte es hier interessieren, ob für die menschliche Pathologie auch *unbelebte Allergene*, wie sie etwa Asthma oder Urticaria auslösen, als Ätiologie für gewisse Nierenschäden in Betracht kommen.

SALÉN (Stockholm) kommt zur Ansicht, daß bei den Allergien überhaupt *universelle Sensibilisierung* fast die Regel sei. Er beschreibt 2 Allergiefälle, bei denen *häufiger Harndrang* bei den Anfällen bestand und das *Sediment* des Urins reichlich *Eosinophile* enthielt.

Ich glaube, daß man besonders bei *unklaren Herdnephritiden* oder *tubulären Albuminurien* auf solche Zusammenhänge achten sollte. Die Literatur berichtet noch kaum etwas Diesbezügliches. Nur vom Nierenbecken abwärts, aus dem Bereich des *Urogenitalsystems*, liegen einige Beobachtungen vor.

C. WESTPHAL⁴ beschreibt eine *allergische Cystitis* mit reichlich eosinophilen Zellen im Harnsediment und großer Krampfneigung. Auch Ureterenspasmen, die an Nierensteinkoliken erinnern, werden beschrieben.

Auf Beteiligung des *Urogenitalsystems* bei allergischen Zuständen weist auch ADELSBERGER⁵ hin: Eine stauballergische Asthmakranke bekam kurz nach

¹ VOLHARD: Handbuch der inneren Medizin 2. Aufl. Herausgeg. von G. v. BERGMANN und R. STÄHELIN Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1931.

² HALFER u. WOLISCH: Atti Soc. med.-chir. Padova 8, 167—183 (1931).

³ LETTERER: Zbl. Path. 58, Sonderband, 121 (1933).

⁴ WESTPHAL, C.: Dtsch. Arch. klin. Med. 173, H. 1.

⁵ ADELSBERGER: Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr 14.

einer Staubinjektion eine schwere *Hämaturie* von sehr kurzer Dauer. COCA machte ähnliche Beobachtungen. ADELSBERGER beschreibt dann noch einen überzeugenden Fall einer allergischen *Nierenkolik* mit Allergie gegen *Weizenmehl* und *Milch*, die nach antiallergischer Behandlung heilte.

Nach BRAY¹-London sind manche Fälle von *Enuresis nocturna* anscheinend auf allergische Vorgänge zurückzuführen. Der Autor konnte durch Entzug gewisser Nahrungsmittel Heilung erzielen und bediente sich zur Feststellung des Hauttests. BRAY weist darauf hin, daß Enuresis mit Asthma, Ekzem und Urticaria kombiniert vorkommen kann. Auch Ephedrin wirke gut bei Enuresis.

XXV. Herz- und Gefäßstörungen durch Allergie.

Schon vor Jahren wies ich darauf hin, daß der Gedanke, die verschiedensten Krankheitstypen auf die Möglichkeit einer allergischen Grundlage einer Betrachtung zu unterziehen, die Gefahr des oft hemmungslosen Spekulierens und Hypothesenaufstellens in sich schließt. Allerdings ist es ohne weiteres möglich, ja vielfach wahrscheinlich, daß insbesondere *paroxysmal* in Erscheinung tretende Krankheitssymptome Teilerscheinungen eines allergischen Symptomenkomplexes darstellen. Die starke Wirkung des experimentellen anaphylaktischen Shocks auf Herz, Blutdruck, Gefäßsystem ist bekannt, die Möglichkeit eines Zusammenhangs von häufig sich wiederholenden allergischen Vorgängen mit Gefäßkrankheiten des Menschen keineswegs ganz fernliegend. C. FUNCK² verfolgt den Gedanken weiter, ob nicht *Hypertonie-* und *Arteriosklerosekrankheiten* auch ein allergener Faktor zugrunde liegen könnte. Obwohl seine Schlußfolgerungen von genügender experimenteller und klinisch-empirischer Begründung noch recht weit entfernt sind, will ich kurz auf seine Gedankengänge eingehen, die wenigstens nicht ohne heuristischen Wert sind. Nach der Hypothese FUNCKs stehen die meisten sogenannten hämatogenen oder essentiellen Hypertonie- und Arteriosklerosekrankheiten in wichtigen genetischen Beziehungen zu einem allergischen Charakter tragenden Nährschaden. Die in Betracht kommenden Allergene würden vom Verdauungskanal aus resorbiert. Es sei ein Versagen des Schutzwalls der Darmschleimhaut und der Leber gegen blutfremde Eiweißabbauprodukte (aus Nahrungsmitteln oder auch Bakterien). Die mit der Arteriosklerose im Zusammenhang stehende Störung des Cholesterinstoffwechsels sei eine Teilerscheinung der gleichen pathologisch-physiologischen Vorgänge, die auch den Übertritt blutfremder Eiweißabbauprodukte ins Blut möglich machen, also ihnen koordiniert. Auch die Angina pectoris (s. u.) hält FUNCK zum Teil für allergisch begründet. Es erscheint mir noch zu früh, an dieser Stelle auf die angeschnittene Frage näher einzugehen, bevor wir über die Grundprobleme genügend Sicherheit haben. Vielleicht wird uns besonders das Studium der im Darm entstehenden Shockgifte und der Tätigkeit der Gefäßendothelien, bzw. des retico-endothelialen Systems, weitere Aufklärung verschaffen.

Auch nach WALDBOTT³ werden manche Fälle sogenannter *essentieller Hypertonie* mit allergischen Vorgängen in Zusammenhang gebracht. Er führt Beispiele

¹ BRAY: Proc. roy. Soc. Lond. 2 (1932).

² FUNCK, C.: Fortschr. Med. 44, Nr 26 (1926). — Ferner Arch. Verdgskrkh. 39, H. 3/4. (1926). — Fortschr. Med. 1927, Nr 7.

³ WALDBOTT: J. amer. med. Assoc. 94, 1390—1392 (1930).

an, die ausgesprochen allergische Erscheinungen zeigten. Wurden diese gebessert, so sank auch der Blutdruck.

Nach KERPPOLA¹ wird bei Asthmatikern eine Neigung zu erhöhtem Blutdruck beobachtet, ebenso bei Migräne. Unterdrückt man aber Anfälle von Asthma und Migräne mit Adrenalin, so sinkt der Blutdruck rasch ab. BIENSTOCK² hält die bei ihm selbst beobachtete *transitorische Hypertension* für eine *nutritive Allergie* gegen Tierproteine, die vorübergehende Angiospasmen auslöse. Dabei auch Gefäßspasmen der Netzhaut. Von der Hypertension führt uns ein Schritt weiter zu schwereren und bleibenden Gefäßveränderungen. So stellten HARKAVY, HEBALD und SILBERT³ wichtige Studien über die *Tabakempfindlichkeit* bei *Thromboangitis obliterans* an. Bei 68 Fällen dieser Erkrankung und 122 Kontrollen prüften sie die Allergie gegen *Tabakextrakte* durch Intracutanreaktion nach COCA. Die Kranken reagierten in 83%, die Kontrollen in nur 10% positiv. Dabei erwiesen sich die Thromboangitispatienten auch gegen andere Stoffe allergisch, neigen also zur Verbreiterung der allergischen Bereitschaft. Bemerkenswerterweise ließ sich die Tabaküberempfindlichkeit auch nach PRAUSNITZ-KÜSTNER übertragen (vgl. auch S. 85).

Nach alledem liegt nahe, Spasmen der *Coronararterien* und demgemäß manche Anfälle von *Angina pectoris* hie und da auf allergische Vorgänge zu beziehen.

Schon vor 9 Jahren beschrieb LICHTWITZ⁴ einen Fall, der seine Anginaanfalle vor dem Mittagessen, insbesondere *Fleischgenuß*, bekam und bei dem *Peptongaben* $\frac{3}{4}$ Stunden vor der Mahlzeit jedesmal die Anfälle verhinderten. R. SCHMIDT⁵ nennt die Angina pectoris eine Vasomotorenallergie, CONTI⁶ konnte ein cresolhaltiges Schnurrbartfärbemittel als Ursache stenokardischer Anfälle erweisen, EDENS⁷ gibt in seinem bekannten Kongreßreferat die Möglichkeit solcher allergischer Entstehungswege zu.

WERLEY⁸ spricht die auf Erfahrungen gestützte Vermutung aus, daß das Auftreten mancher Anfälle von *Stenokardie* und *Angina pectoris* auf *Nahrungsmittelallergie* zurückzuführen sei, da Allergie unter anderem ja auch Gefäßspasmen hervorrufe. Er fand bei einer ganzen Reihe von Fällen mit Angina pectoris Allergie gegen ein oder mehrere *Nahrungsmittel*. Durch Weglassen konnte vielfach die Stenokardie beseitigt werden. Ähnliches berichtet DATNER⁹ und sehr einleuchtend ist die Auffassung von SHOKHOFF und LIEBERMANN¹⁰, daß die Allergie nicht die chronisch-degenerative Erkrankung der Kranzgefäße veranlasse, sondern daß das kranke Organ als *locus minoris resistentiae* zum *Shockorgan* werde. Neuerdings wurden die Beziehungen der Angina pectoris zur Allergie sehr eingehend von K. P. v. EISELSBERG¹¹ dargestellt. Er weist u. a.

¹ KERPPOLA: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim B 13, H. 2, Nr 4, 1—59 (1931).

² BIENSTOCK: Münch. med. Wschr. 1932 I, 101—104.

³ HARKAVY, HEBALD u. SILBERT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 104—107 (1932).

⁴ LICHTWITZ: Klin. Wschr. 1925, 2353.

⁵ SCHMIDT, R.: Münch. med. Wschr. 1930, 1435.

⁶ CONTI: Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol. 18, 121 (1929).

⁷ EDENS: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1931.

⁸ WERLEY: J. Allergy 4, 65, 66 (1932).

⁹ DATNER: Nervenarzt 1931, 573.

¹⁰ SHOKHOFF u. LIEBERMANN: J. Allergy 4, 65, 506, 513 (1932/33) u. 5, 76 (1933/34).

¹¹ EISELSBERG, K. P. v.: Wien. klin. Wschr. 1932, 332; Klin. Wschr. 1933, 1174 u. 1934, 619.

darauf hin, daß im *Elektrokardiogramm* dieselben Veränderungen wie bei der Angina pectoris bei Tierversuchen während des *anaphylaktischen Shocks* beobachtet werden. Er beschreibt dann selbst eingehend 2 Fälle von Angina pectoris, deren Grundlage eine *nutritiv-allergische* war (1. Fall: Karotten und Tomaten, 2. Fall: Milch, Käse, Ei, Tomaten, Spinat, Tee). Er behandelte den ersten Fall mit *Eliminationsdiät*, den zweiten mit *Desensibilisierung durch Propeptane* nach LUTHLEN-URBACH, was zum Aufhören der Anfälle führte. Der Autor sucht auch Beziehungen zu anderen, vielfach vasospastischen Zuständen, wie z. B. der *Migräne* und *Epilepsie* herzustellen.

Ganz besonders wertvoll erschiene es mir, klinische Studien über die Entstehung von *Rhythmus- und Leitungsstörungen des Herzens* auf ihren Zusammenhang mit Allergen-Antikörperwirkungen durchzuführen. Anfänge dazu sind schon gemacht. MELLI¹ beschreibt einen interessanten Fall, bei dem bei Bettfedernallergie Anfälle von *Herzstörungen mit Galopprrhythmus*, Verdoppelung des 2. P.-Tons, atrioventrikuläre Blockerscheinungen auftraten.

Freilich darf man bei experimentell-anaphylaktischen Versuchen die Herzstörungen, die beim schweren, tödlichen Shock des Meerschweinchens auftreten, nicht ohne weiteres für primär anaphylaktische halten. So studierte GRIEF² das *Elektrokardiogramm* bei der Anaphylaxie der Meerschweinchen und stellte fest, daß die gefundenen Veränderungen (Brachykardie, Systolenverkürzung, Block, Vorhof- und Kammerflimmern usw.) nicht charakteristisch und auf Erstickung zurückzuführen sind.

O. WEILL³-Brüssel vertritt die Ansicht, daß die *paroxysmale Tachykardie* wenigstens bei einem Teil der Fälle zu den allergischen Erkrankungen zu rechnen sei. Bei manchen der Kranken sei das vegetative Nervensystem außerordentlich empfindlich gegen exogene oder endogene Antigene. Die Krankheit trete wie andere Allergien in Anfällen auf, oft kämen gleichzeitig oder im Wechsel andere anaphylaktische Störungen wie Asthma, Urticaria, Heufieber vor und oft starke Eosinophilie. Manchmal kann man eine Antigen nachweisen. Auch MUSSIO-FOURNIER⁴ nimmt an, daß unter Umständen Anfälle von *paroxysmaler Tachykardie* eine allergische Genese haben können. So bestünden z. B. enge Beziehungen zum Asthma. Bei demselben Patienten können *Urticaria, Asthma und paroxysmale Tachykardie alternierend* auftreten, oder diese kommt gleichzeitig mit *Migräne* vor. Es wird auf einen Fall von LURIA und WILENSKY verwiesen, bei dem nach Genuß von *Honig* und *getrockneten Weintrauben* Anfälle von paroxysmaler Tachykardie auftraten. Dabei gaben Honig und Weintrauben positive Hautreaktionen.

XXVI. Operationen und Allergie.

Shockzustände nach Operationen können vielleicht hie und da ebenfalls mit allergischen Zuständen zusammenhängen, eine Möglichkeit, die CRAMER⁵ diskutiert. Es mag für allergische Personen eine *Disposition* zu derartigen

¹ MELLI: Seuchenbekämpfung 7, 177—197 (1930).

² GRIEF: Arch. int. Med. 48, 1098—1109 (1931).

³ WEILL, O.: Presse méd. 1932 I, 376—378.

⁴ MUSSIO-FOURNIER: Presse méd. 1932 II, 1225—1226.

⁵ CRAMER: Arch. klin. Chir. 176, 801 (1933).

Shockerscheinungen bestehen, da sie Reagine besitzen. CRAMER denkt sich den Mechanismus so, daß kurz nach der Operation *Zersetzungsprodukte von Eigen-eiweißstoffen* resorbiert werden, die sich als Antigene in den Shockorganen (Gefäßendothel, glatten Muskeln) mit den dort vorhandenen Antikörpern verbinden. Durch die damit verbundene Zellschädigung wird ein *histaminartiger*, den Shock auslösender Stoff frei. Ich bin der Ansicht, daß man in Zukunft einmal genauer das *Verhalten offenkundig allergischer Menschen nach Operationen* studieren sollte und daß andererseits bei Vornahme eines operativen Eingriffs an einem Allergiekranken besondere Sorgfalt und Beachtung des Gefäßapparates notwendig sei.

Wenn ich mit diesem XXVI. Kapitel das Buch beschließe, so bin ich mir bewußt, damit nicht den ganzen Umfang möglicher allergischer Vorgänge bei menschlichen Erkrankungen erschöpft zu haben. Ich sehe dabei ganz von mir weniger vertrauten medizinischen Sonderdisziplinen ab. Die Erkrankungen, die hier behandelt wurden, sind jedenfalls diejenigen, bei denen eine allergisch-anaphylaktische Genese zum mindesten von verschiedenen Seiten zur Diskussion gestellt wurde. Aber es ist denkbar, vielfach sogar wahrscheinlich, daß auch bei anderen inneren Erkrankungen allergisch-anaphylaktische Mechanismen eine Rolle spielen, die bis jetzt unserer Erkenntnis noch nicht zugänglich sind. Man könnte an manche Blutkrankheiten, Nervenerkrankungen, an Geschwülste usw., überhaupt vielleicht zunächst an solche pathologische Zustände denken, bei denen unter Umständen mit einem „*Blutfremdwerden*“ körpereigener Substanz und deswegen mit einer Sensibilisierung zu rechnen ist. Noch manche interessante Fragestellung harret da wohl ihrer Bearbeitung, doch besteht keine Veranlassung für dieses Buch, sich müßigen theoretischen Spekulationen hinzugeben. Auf eine Gefahr möchte ich schließlich noch hinweisen. In den letzten Jahren macht sich mehr als jemals eine Richtung in der Medizin geltend, für welche die *psychisch-funktionelle* Ätiologie alles, die *somatische* nichts ist. Gerade eine Reihe der hier besprochenen allergischen Erkrankungen, wie Asthma, Migräne usw. sind für manche ausnahmslos *Psychoneurosen*. Ich bin der letzte, der die Macht bewußter und unbewußter Seelenvorgänge auch über somatisch vegetative Mechanismen leugnen, den Einfluß des Nervensystems gerade auf allergische Vorgänge verkennen möchte. Aber erkennbare und vielfach vermeidbare *exogene Schädlichkeiten*, wie sie hier die Allergene darstellen, einer Voreingenommenheit und Moderichtung zuliebe zu übersehen und zu vernachlässigen, müßte als Rückschritt objektiv wissenschaftlichen Denkens bezeichnet werden.

Anhang.

Ich möchte zur Erleichterung einer genauen Anamnese schließlich noch folgenden, dem Patienten auszuhändigenden Fragebogen anführen. Ich benütze ihn seit Jahren, nur wurde er inzwischen durch einen Anhang (nach H. DECKER) ergänzt.

Fragebogen

von (Name oder Zeichen): Beruf: Alter:
 Diagnose (vom Arzt auszufüllen): Datum:

Es wird ersucht, die Nummern der Fragen auch zu den Antworten zu schreiben. Wenn für die Antworten nicht genügend Platz ist, bitte auch das leere Beiblatt zu benützen!

A. Eltern des Untersuchten.

1. Wie alt sind Ihre Eltern, bzw. wie alt sind sie geworden?
2. An was sind oder waren die Eltern erkrankt?
3. An was sind die Eltern gestorben?
4. Hatten die Eltern ein gleiches oder ähnliches Leiden wie Sie?
5. Wie alt waren Vater und Mutter bei Ihrer Geburt?
6. Beruf Ihrer Eltern, Heimat, Rasse?
7. Hat eines Ihrer Eltern stark getrunken? (Bier, Wein, Schnaps.)
8. Litt eines der Eltern an Fettleibigkeit, Gicht, Zuckerleiden, Asthma, Kropf, Epilepsie (fallende Krankheit), Lungentuberkulose, Gelenkkrankheiten, Gelenkrheumatismus, Heufieber, Blutkrankheiten, Herzkrankheiten, Geschlechtskrankheiten, juckenden Hautausschlägen, Migräne?
9. Waren Ihre Eltern blutsverwandt?
10. Krankheiten der Geschwister der Eltern? (Krankheiten wie bei Nr. 8.)
- 10a. Was wissen Sie über solche Erkrankungen Ihrer Urgroßeltern, Großeltern, oder sonstiger Blutsverwandten?

B. Geschwister des Untersuchten.

11. Wie viele Geschwister haben Sie?
12. Das wievielte Kind sind Sie?
13. Wie viele Ihrer Geschwister sind gestorben?
14. Waren Abgänge oder Frühgeburten der Mutter da?
15. An was für Krankheiten litten oder leiden die Geschwister? (Fragen wie bei Nr. 8.)

C. Kinder des Untersuchten.

16. Wie viele Kinder haben Sie?
17. Waren in der Ehe Abgänge, Frühgeburten, Zwillingsgeburten da?

18. Wie lange sind Sie verheiratet?
19. In welchem Alter bekamen Sie das erste, das letzte Kind?
20. Sind die Kinder gesund, schwächlich?
21. Was für Krankheiten haben die Kinder? (Wie bei Nr. 8, ferner Fraisen, Krämpfe, Skrofulose, dauernd Husten, zurückgebliebenes Wachstum usw.)

D. Der Untersuchte selbst.

22. Datum Ihrer Geburt?
23. Wo geboren?
24. Wo aufgewachsen?
25. Sind Sie ein ausgetragenes Kind?
26. Liegt Zangengeburt oder dergleichen vor?
27. Hatten Sie als Kind Fraisen, Krämpfe, englische Krankheit, Skrofulose, dauernd Husten, Hautausschläge?
28. Wie waren Ihre Fortschritte in der Schule?
29. Welche Schulbildung haben Sie?
30. Welchen Beruf haben Sie jetzt, welchen früher?
31. Hatten Sie Masern, Scharlach, Diphtherie, Typhus, Gelenkrheumatismus, sonstige Infektionskrankheiten (ansteckende Krankheiten?) (Vgl. auch die Krankheiten von Nr. 8). In welchem Alter?
32. Hatten Sie Lungenentzündung? Wie oft?
33. Lungenspitzenkatarrh? Lungentuberkulose?
34. Wann begann das jetzige Leiden? Schloß es sich an irgendeine akute Krankheit an?
35. Was für Erscheinungen hatten Sie im Beginn des Leidens?
36. Haben Sie Neigung zu Hautausschlägen, Furunkulose usw.
37. Leiden Sie an Nesselsucht? Juckreiz?

38. Neigen Sie zu Gicht, Rheumatismus, Gelenkschwellungen? Sind oder waren Sie herzleidend?
39. Sind Sie zuckerleidend?
40. Neigen Sie zu Verstopfung, zu Durchfällen, überhaupt zu Magen- und Darmstörungen?
41. Hatten oder haben Sie Drüsenanschwellungen?
42. Wurden bei Ihnen große Mandeln festgestellt?
43. Atmen Sie schwer durch die Nase?
44. Sind Sie nervös? Haben Sie Neigung zu meloncholischen (traurigen) Verstimmungen, zu Anfällen von Bewußtlosigkeit? Zu Herzklopfen, zu starken Erregungen, zu heftigen Zornausbrüchen? Oder sind Sie mehr phlegmatisch, regt Sie nichts besonders auf?
45. Hatten Sie als Kind Atemkrämpfe?
46. Haben Sie öfters Kopfweh, Migräne (halbseitiges Kopfweh), Erbrechen?
47. Hatten Sie schon Kolikanfälle? (Sehr heftige Leibscherzen, Gallenstein-
kolik, Nierensteinkolik usw.)
48. Leiden Sie an Zittern?
49. Schwitzen Sie leicht?
50. Sind Sie meist blaß oder haben Sie gesunde Farbe?
51. Ist das Gesicht meist stark gerötet, haben Sie oft feuchte glänzende Augen?
52. Bemerkten Sie manchmal Aussetzen des Herzschlages?
53. Leiden Sie an Herzklopfen und Pulsbeschleunigung?
54. Haben Sie einen Kropf oder dicken Hals?
55. Ihr Körpergewicht (mit oder ohne Kleider)?
56. Ihre Körperlänge (mit oder ohne Schuhe)?
57. Sind Sie im Wachstum und in der Entwicklung zurückgeblieben?
58. Stehen Ihre Augen etwas weit vor (sogenannte Glotzaugen)?
59. Haben Sie Neigung zu Haarausfall?
60. Haben Sie Neigung zu Halsentzündungen, Schnupfen? Zu sonstigen Entzündungen! Zu Gallensteinen?
61. Leiden Sie an Heuschnupfen (d. h. an Schnupfen, Katarrh, Augenkatarrh, oft auch an Asthma im Frühjahr zur Zeit der Grasblüte?
Haben Sie auch zu anderer Zeit manchmal plötzlichen kurz dauernden Schnupfen?
62. Sind Sie besonders empfindlich gegen den Genuß von Eiern, von Fischen, Erdbeeren od. dgl., haben Sie überhaupt unüberwindliche Abneigung

- gegen manche Speisen, Gerüche u. dgl. (Idiosynkrasien)? Überlegen Sie sich, ob Sie vielleicht eine besondere Empfindlichkeit haben gegen:
- a) Pflanzen und Blumen, z. B. Primeln.
b) Früchte und Obst, z. B. Erdbeeren.
c) Gegen Harze und Öle.
d) Brot, Weizen, Roggen, Reis u. dgl., gegen Mehl?
- e) Wein, Bier, Kaffee, Tee, Kakao.
f) Gemüse, Kartoffeln, Honig, Nüsse u. dgl.
g) Gegen allerlei kleine Tiere, Insekten, Raupen, Milben. Sind Sie ganz besonders empfindlich gegen Floh- und Bienenstiche?
- h) Muscheln, Krebse, Austern u. dgl.
i) Gegen Fische.
k) Gegen Eier und Eierspeisen.
l) Gegen Fleisch verschiedener Schlacht-
tiere, z. B. Schwein, Rind, Hammel.
m) Gegen Wolle, Haare, Federn.
n) Haben Sie mit Pferden zu tun?
Haben Sie im Haus Hunde, Katzen, Kaninchen oder andere Haustiere, ferner Federvieh, z. B. Singvögel, Papageien, Hühner, Enten, Gänse usw. Oder haben Sie außer Haus mit solchen Tieren zu tun?
- o) Bekommen Sie Ihre Anfälle meist nachts? Könnten sie mit Ihrem Bett oder Ihrem Schlafzimmer zusammenhängen? Mit irgendeinem Ihrer Zimmer oder einem Ihrer Möbel, Ihrer Gebrauchsgegenstände?
- p) Hängen die Anfälle mit Ihrem Beruf, Ihrem Gewerbe zusammen?
- Wenn Sie von einer solchen besonderen Empfindlichkeit etwas bemerkt haben, schreiben Sie Ihre Beobachtung etwas ausführlicher auf ein besonderes Blatt!
63. Haben Sie manchmal plötzliche Anschwellungen im Gesicht oder sonst am Körper?
64. Ist grauer Star (Augen) oder sonst ein schweres Augenleiden in der Familie oder bei Ihnen aufgetreten?
65. Leiden oder litten Sie an Bettnässen?
66. Bluten Sie bei Verletzungen leicht und lange? Sind Sie oder jemand in Ihrer Familie sogenannter Bluter? Haben Sie manchmal blaue Flecken an der Haut?
67. Hat irgendeine andere Erkrankung, die Sie im Verlauf Ihres Leidens bekamen, dieses verbessert oder verschlimmert?
68. Wieviel trinken Sie (Bier, Wein, Schnaps usw.)? Wieviel rauchen Sie (Zigarren, Zigaretten, Pfeifen)?

69. Hatten oder haben Sie eine Geschlechtskrankheit? Welche?
 70. Wie glauben Sie selbst, daß Ihr Leiden entstanden ist?

Nur für Frauen:

71. In welchem Alter war die erste Periode?
 72. Hat die Periode schon öfters ausgesetzt, wann, wie lange? (Abgesehen von Schwangerschaft.)
 73. Ist die Periode stark oder schwach?
 74. Haben Sie stärkere Beschwerden bei der Periode?
 75. Wie oft haben Sie geboren?
 76. Hatten Sie Abgänge, Frühgeburten?
 77. Haben Sie ein Unterleibsleiden, was für eines? Hatten Sie starke Schwangerschaftsbeschwerden? Erbrechen? Ek-lampsie?

Für Asthmaleidende:

78. Sind die Anfälle abhängig vom Klima, von dem Ort, wo Sie sich aufhalten?
 79. Sind Sie zwischen den Anfällen ganz beschwerdefrei oder haben Sie dauernd Bronchialkatarrh?
 80. In welchen Zwischenräumen haben Sie die Anfälle?
 81. In welchem Alter bekamen Sie den ersten Anfall?
 82. Haben Sie überhaupt Neigung zu Bronchialkatarrhen?
 83. An was schloß sich der erste Anfall an (vielleicht an akute Erkrankung)?
 84. Bevorzugen die Anfälle eine bestimmte Tages- (oder Nacht-)Zeit?
 85. Wie lange dauern gewöhnlich die Anfälle?
 86. Lösen gewisse Speisen und Gerüche, Staubeinatmungen oder sonst irgend etwas die Anfälle aus? Vielleicht auch nur die Erinnerung an irgend etwas?
 87. Was für Mittel benutzen Sie schon, welche wirkten am besten?

Anhang (nach H. DECKER¹):

88. Schlafen Sie allein im Schlafzimmer?
 89. Welche Füllung ist in Ihrem Bett, und zwar: Kopfkissen? Oberbett? Unterbett? Steppdecke? Matratzen? Keilstück?
 90. Wie ist die Stahlmatratze? (Alte hohe Sprungfedern? Flache Spiralmatratze oder Spiralgewebe?)
 Liegt darüber eine Schutzdecke?
 Womit gefüllt?
 91. Wie alt sind Bett und Füllungen?
 92. Stoff der Steppdecke und Betttücher?

93. Schiefen Sie bis vor kurzem oder schlafen Sie zeitweilig in einem anderen Bett?

Wie ist dieses Bett beschaffen?

Schlafen Sie berufsmäßig in immer anderen Hotelbetten?

94. Sind weitere Betten in Ihrem Schlafzimmer?

Benutzt oder unbenutzt?

95. Ist darin dasselbe wie in Ihrem Bett, oder welche Unterschiede?

(Bitte genau angeben!)

96. Wie alt sind Bett und Füllungen?

97. Sind in dem Schlafzimmer Polstermöbel (Sofa, Chaiselongue, Sessel, Wäschepuffs, gepolsterte Fußbänken, mit Leder bezogene Stühle)?

98. Was ist darin?

Woraus besteht die Füllung und Abdeckung (Abdeckung ist eine Schicht zwischen dem eigentlichen Füllstoff und dem Überzug)?

99. Welche Polstermöbel sind in den anderen Zimmern? Was ist darin? Haben Sie lederüberzogene Stühle? Was ist unter dem Leder?

100. Sind in dem Arbeitsraum (Kontor, Büro) Polstermöbel oder Lederstühle? Womit gefüllt?

101. Was ist in den Sofa- und Stuhlkissen, in den Puffs und Schlummerrollen? (Bitte dringend genau nachzusehen!)

102. Zusammenfassend: Bitte die Stoffe zu unterstreichen, die in Ihrem Hause in Polstern, in Betten und Kissen Verwendung finden: Hühnerfedern, Gänsefedern (Daunen), Entenfedern, Taubenfedern, Kapok, Crin d'Afrique (Klubsessel), Roßhaar, Fiber, Seegras, (echtes Meergras oder Alpenheu), Werg, Jute, Schafwolle (rohe oder gereinigte), Kunstwolle, Riffelwolle, Hasen- oder Kaninchenhaare, Papierabfälle, Stroh, Haferspreu.

Oder ist noch ein anderer Füllstoff da?

103. Finden Tierfelle als Teppiche oder Bettvorleger oder Schmuck Verwendung? Oder sind sonst Tierfelle vorhanden? Von welchen Tieren?

104. Wo liegt Ihr Schlafzimmer? In welchem Stock? Liegt ein Keller darunter? Liegt es neben oder zwischen Vorrats- und Speicherräumen? Wenn möglich, bitte ganz einfache Skizze (in wenigen Strichen) der Wohnräume mitzubringen.

105. Weitere Beobachtungen des Patienten über seine Krankheit.

¹ DECKER, H.: HANSEN-DECKER-ROST, Montanaverlag 1930.

Weitere, zum Teil nicht im Text angeführte neuere Literatur.

ADLERSBERG u. PAUL: Über Veränderungen des Wasserhaushaltes im anaphylaktischen und Histaminshock. I. Mitt. Veränderungen der Hautresorption und deren Beziehung zur Leber. *Z. exper. Med.* **92**, 293—303 (1933). — ALLES, PINESS u. MILLER: Die Bereitung und Stabilität von Allergenextrakten, die aus Nahrungsmitteln gewonnen werden. *J. Allergy* **5**, 5—12 (1933). — ASCHOFF, L.: Allergie und Rheumatismus. *Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr.* **1934 I**, H. 8, 315. — ASSMANN: Allergiebegriff und allergische Krankheitsvorgänge in der inneren Medizin. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 955—959. — ASSNIN: Über den praktischen Wert der Hautproben bei Allergodermie. *Arch. f. Dermat.* **169**, 451 (1933).

BAAGÖE: Mehlidiosynkrasie als Ursache vasomotorischer Rhinitis und Asthma. *Acta med. scand. (Stockh.)* **80**, 310—322 (1933). — BARLOW u. BEAMS: Ein Vergleich der bronchodilatatorischen Wirkung einiger Antiasthmamittel beim anaphylaktischen und beim Histaminshock des Meerschweinchens. *J. of Pharmacol.* **47**, 111—130 (1933). — BECKMANN: Heufieberbehandlung mit Desensibilisierung und mit Säure. *Lancet* **1933 I**, 1227—1229. — BENJAMINS, C. E.: Untersuchungen über die wirksamen Substanzen der Gramineenpollen. I. Über das Vorkommen einer histaminähnlichen Substanz im Roggenpollen (*Secale cereale*). *Z. Immunforsch.* **72**, 189—211 (1931). — BENSON: Die Rolle der Bakterien bei der Allergie unter besonderer Berücksichtigung des Asthma. *Ann. int. Med.* **6**, 1136—1152 (1933). — BERGER: Die Bedeutung der Allergielehre für die innere Medizin. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 789—795. — BERNSTEIN: Zur Frage des Badetodes (Bemerkungen zu dem gleichnamigen Artikel von Dr. GRASSL in Nr. 37 dieser Zeitschrift. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1889 bis 1890. — BOQUET: Über die beschleunigte „noduläre“ Reaktion bei tuberkulöser Superinfektion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 843—845 (1933). — BOSTRÖM: (a) Überempfindlichkeitsproben in vitro nach WARBURG. *Hygiea (Stockh.)* **95**, 513—530 (1933). (b) Die anaphylaktische Stoffwechselreaktion des isolierten Gewebes. *Klin. Wschr.* **1934 I**, H. 11, 399. — BUSSON: Prophylaxe und Therapie der Infektionskrankheiten und Idiosynkrasien mit spezifischen und unspezifischen Mitteln.

CERIOLI: Myo- und Endokardveränderungen bei akuter und chronischer Anaphylaxie (experimentelle Untersuchungen). *Profilassi* **6**, 221—223 (1933). — CHAJUTIN, J. M.: Zur Frage der Ätiologie und Therapie der vasomotorischen Rhinitis. *Arch. Ohr.- usw. Heilk.* **136**, 3 (1933). — CHINI, V.: Experimentelle Untersuchungen über allergische Gelenkreaktionen und die Möglichkeit eines elektiven Arthropropismus der Allergene. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **12**, 657—678 (1933). — CHRISTOPHERSON: Die Erschließung der Anatomie der chronischen Bronchitis und des Bronchialasthmas durch die Lipiodoluntersuchung. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 504—509 (1933). — CLAWSON: Die Beziehung experimenteller rheumatischer Entzündung zur Allergie. *Ann. int. Med.* **4**, 433—439 (1930). — COCA: Kritische Übersicht über die Forschungen auf dem Gebiete der allergischen Erkrankungen. *Erg. Hyg.* **14**, 538—560 (1933). — COHEN, ECKER u. RUDOLPH: Die allergische Wirkung nach Allergenabsorption im Anschluß an parenterale Injektionen. *J. Allergy* **2**, 453—455, 502—503 (1931). — COHEN, FINEBERG u. RUDOLPH: Allergie und Blutdruckerhöhung. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 35—38 (1933). — COHEN u. RUDOLPH: Allergische und bakterielle Asthmatiker, einige immunologische und histologische Beobachtungen eines grundlegenden Unterschiedes beider. *J. Allergy* **4**, 367—369 (1933). — COHEN, M. B., RUDOLPH u. ROGOFF: Die Produktion von Epinephrin durch die Nebennierendrüsen während des anaphylaktischen Shocks. *Amer. J. Physiol.* **105**, 21 (1933). — CRAMER, C. D.: Ein allergischer, postoperativer Symptomenkomplex. *Arch. klin. Chir.* **176**, 801 (1933). — CULMONE: Anaphylaxie und Magenculcus. *Policlinico Sez. chir.* **40**, 297—308 (1933). — CURSCHMANN: Über den Einfluß der Ostseeheilfaktoren auf allergische Hautreaktionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 485—486.

DARLEY u. WHITEHEAD: Studien über eine Urinproteose. I. Hautreaktionen und therapeutische Wirkung von Injektionen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 668—669 (1931). —

DAVIDSOHN: Heterophile Antikörper bei Serumkrankheit. III. J. inf. Dis. **53**, 219—229 (1933). — DENNIG, H.: Zusammenfassende Darstellung über die Beeinflussung des Säurebasenhaushaltes als Heilmittel. Zbl. inn. Med. **1932**, 194. — DERICK, HITCHCOCK u. SWIFT: Reaktionen bei Kaninchen auf nichthämolytische Streptokokken. III. Eine Studie der Sensitisationsarten. J. of exper. Med. **52**, 1—22 (1930). — DETERMANN: Umstimmung als Behandlungsweg. Leipzig 1930. — DEUTSCH u. WEISS: Zur praktischen Bedeutung des Eigenkomplementtiters für die Klinik. Zugleich ein Beitrag zum Allergieproblem. Med. Klin. **1933 II**, 1402—1405. — DOCIMO: Der Einfluß des Parathormon auf den anaphylaktischen Shock. Giorn. Clin. med. **14**, 962—967 (1933). — DOYLE: Neurologische Komplikationen der Serumkrankheit. Amer. J. med. Sci. **185**, 484—492 (1933). — DURHAM: Komplizierende Pollenart beim Ambrosia-Heuschnupfen. Eine atmosphärische Studie. J. amer. med. Assoc. **100**, 1846—1850 (1933).

EISELSBERG, VON, K. P.: Angina pectoris und Allergie. Klin. Wschr. **1934 I**, H. 17, 619—622. — EVERS, A.: Intracutanprüfungen bei Allergikern. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1954—1957.

FARAGÓ: Die CO₂-Einatmung in der Behandlung des Bronchialasthmas. Z. exper. Med. **91**, 114—119 (1933). — FINEMAN: Nebennierenrindenextrakt bei der Behandlung des Bronchialasthmas. J. Allergy **4**, 182—190 (1933). — FISCHER, A.: Über Pathogenese und Therapie der Infektarthritis. Klin. Wschr. **1932**, 1313. — FLANDACA: Anaphylaktische Erscheinungen nach Insulin. Riforma med. **1933**, 1423—1428. — FREEMAN: Das Graspollenartige zur Heufieberdesensibilisierung. I. Zur Frage der Polyvalenz. Lancet **1933 I**, 573—574; II. Dosierung. Lancet **1933 I**, 630—632. — FUCHS, A.: Über Migraine ophtalmoplégique mit isolierter Trochlearisbeteiligung und andere Migränefälle. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 618—620. — FUNCK, C.: Die diätetische Behandlung der Allergie bei inneren Erkrankungen. Bd. 8, S. 92. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.

GAY, L. N.: Ökonomische Resultate aus der Behandlung von Pollenasthma und Heufieber. J. Allergy **2**, 456—466 (1931). — GOLOVANOFF: Beitrag zum Studium der Anaphylaxie vom Verdauungstractus aus. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 265—267 (1933).

HAAG, E. F.: (a) Untersuchungen über allergische Krankheiten. I. Konstitution und Vererbung. Klin. Wschr. **1932 II**, 1228. (b) Untersuchungen über allergische Krankheiten. II. Zur experimentellen Erforschung der allergischen Krankheiten. Klin. Wschr. **1933 II**, 1091—1093. — HAJÓS: (a) Bronchialasthma und Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **82**, 748 bis 753 (1933). (b) Bronchialasthma und Grippe. Klin. Wschr. **1933 II**, 1287. — HANHART: Über die Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien mit besonderer Berücksichtigung des Asthma bronchiale. Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. **1934 I**, H. 18, 678. — HANSE, A.: (a) Zur Fieberbehandlung des Asthma bronchiale. Ther. Gegenw. **74**, 255—257 (1933). (b) Beitrag zum psycho-physischen Asthmaproblem. Nervenarzt **7**, 17 (1934). — HARKAVY u. HEBALD: Vergesellschaftung von infektiösem Asthma und Gelenkentzündung. Arch. int. Med. **49**, 698—708 (1932). — HARLEY: (a) Heufieber. I. Untersuchung über Reaginallergenmischungen. Brit. J. exper. Path. **14**, 171—179 (1933). (b) Heufieber. Wirkungsweise der spezifischen Desensibilisierung. Lancet **1933 II**, 1469—1472. — HEDDERICH, L.: Klinische Beobachtungen an 150 Fällen von Rhinitis vasomotorica. Z. Hals- usw. Heilk. **33**, 429 (1933). — HÖRING: Tuberkelbacillenantikörper im Serum beim Asthma bronchiale. Med. Klin. **1933 II**, 976. — HOFBAUER, LUDWIG: Pathogenetische Asthmastudien: Klin. Wschr. **1931 I**, 1217—1219. — HOSOYA u. WATANABE: Quantitative Untersuchungen über den Gehalt der Meerschweinchenorgane an darmkontrahierenden Stoffen. Z. Immunforsch. **72**, 57—64 (1931). — HUNT: Biliöse Migräne. Ihre Behandlung mit Gallensalzpräparaten. Lancet **1933 II**, 279—285.

JIMÉNEZ-DÍAZ u. CALDERÓN: Studien über Bronchialasthma. X. Die Leberfunktion bei allergischen Zuständen. An. Med. int. (span.) **2**, 625—639 (1933). — JOLTRAIN: Über die unbeschriebenen Ödeme anaphylaktischen Charakters. QUINCKESche Krankheit. Bull. Acad. Méd. Belg. V. s. **13**, 154—165 (1933).

KARIUKSTIS: Über Benzin und Kohlenwasserstofftherapie des Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1401—1402. — KARR, SCULL u. PETTY: Insulinresistenz und Überempfindlichkeit. J. Labor. a. clin. Med. **18**, 1203—1211 (1933). — KESSLER: Die cutane Testierung bei Heufieber (Vergleich der Pollenextrakte). Klin. Wschr. **1932 I**, 1032. — KÖHLER, A.: Über die Behandlung von Allergosen mit Hautextrakt. Dtsch. med. Wschr.

1934 I, 136—138. — KOTTMANN: Über Migräne und ihre Behandlung mit Gynergen. Schweiz. med. Wschr. 1933 I, 572—575. — KRANTZ u. VOM HOF: Allergie gegen Pferdeserum bei parabiotischen Kaninchen. Klin. Wschr. 1933 I, 695—696.

LAGEDER, K.: Untersuchungen über den Einfluß inhaliierten Adrenalins auf die Lungenventilation beim Asthma bronchiale und über dessen Allgemeinwirkung. Beitr. Klin. Tbk. 83, 605—618 (1933). — LENNON, W.: Angioneurotisches Ödem. Lancet 1933 II, 739—740. — LETTERER, E.: Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehungen zur akuten Glomerulonephritis. Zbl. Path. 58, Sonderbd., 121—132 (1933). — LOEB, L. F. u. H. PETOW: Zur Frage der Hautüberempfindlichkeit beim Heufieber. Klin. Wschr. 1931 II, 1350. — LUBLIN: Zur Entstehung des Gichtanfalles. Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr. 1931 I, Nr 11, 524. — LUMIÈRE u. P. MEYER: Kolloidchemische Analyse der anaphylaktischen Präzipitation. Klin. Wschr. 1934 I, H. 24, 884.

MAGRASSI: Das Verhalten des reticulo-histioeytären Systems in der Synovialis bei experimentellen Arthriden. Bol. Soc. ital. Biol. sper. 6, 471—476 (1931). — MAIGNON u. RÉGNIER: Einfluß der Jahreszeiten auf anaphylaktische Erscheinungen. C. r. Soc. Biol. Paris 113, 1188—1190 (1933). — MANTEUFEL u. PREUNER: Experimentelle Untersuchungen über den anaphylaktischen Shock als Modellversuch für allergische Krankheiten. Z. Immunforsch. 80, 65—74 (1933). — MARBAIS, S.: (a) Eine cerebrale Theorie der Immunität und Anaphylaxie. Elektrische Erregbarkeit der Nerven im Zustand der Anaphylaxie und der Immunität. I. Mitt. Die faradische Erregbarkeit anaphylaktisch gemachter Tiere bei Gegenwart des antigenen Serums. Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 669—672. (b) Elektrische Erregbarkeit der Nerven im Zustand der Anaphylaxie und Immunität. II. Mitt. Faradische Erregbarkeit der motorischen Nerven anaphylaktisch gemachter Tiere bei Messung durch die Haut. Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 732—733. — MILLER u. CASTLES: Einige Beobachtungen über die Spezifität bakterieller Allergie bei einigen Arten der NEISSER-Gruppe. J. of exper. Med. 58, 435—450 (1933). — MOLINARI-TOSATTI: Die Technik der Darstellung von Extrakten für die diagnostische Cutanreaktion und zur Therapie beim Asthma. Policlinico Sez. med. 40, 489—506 (1933). — MOLL: Gewerbeasthma; mit Bezug auf Überempfindlichkeit gegen Wolle. Lancet 1933 I, 1340—1342. — MORAWITZ, P.: Asthma cardiale mit eosinophilem Katarrh. Ther. Gegenw. 73, 146 (1932). — MORIOKA: Über den Unterschied zwischen dem anaphylaktischen Shock und dem Pepton-, sowie Histaminshock bezüglich der Eiweißfraktionen des Blutserums bei Shockkaninchen. Mitt. med. Akad. Kioto 7, 703—717 (1933). — MÜLLER, FRIEDR. v.: Über den Rheumatismus. Münch. med. Wschr. 1933 I, 1—5, 49—54. — MULZER u. HABERMANN: Adalinxantheme unter dem Bilde der Purpura Majocchi. Z. Neur. 128, 374—379 (1930).

NASTA: Die Reinfektion mit Gemischen KOCHScher Bacillen und von Tuberkulin als Methode der Analyse des Mechanismus der Immunität bei der Tuberkulose. C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1019—1020 (1933). — NELSON, RAPPAPORT u. WELKER: Die Wirkung der Luftfiltrierung bei Heufieber und Pollenasthma. Weitere Untersuchungen. J. amer. med. Assoc. 100, 1385—1392 (1933). — NICHOLLS u. STAINSBY: Über das Vorkommen von Agglutininen gegen Streptokokken bei chronischen Gelenkentzündungen. J. clin. Invest. 10, 323—335 (1931). — NIEKERK: Blutzuckernüchternwerte und Blutzuckerkurven nach peroraler Belastung mit Glycose bei Allergikern. Z. exper. Med. 90, 617 (1933). — NIEKERK, VAN: Über Allergene. Immunität usw. 3, H. 4—6 (1932). — NÓVOA SANTOS: Ein seltener Fall von „Hydrops abdominalis intermittens“ mit gleichzeitigem universellem neurotischem Ödem. Zbl. inn. Med. 1932, 1271—1276.

ÖHME, C.: Mineralstoffwechsel und Ernährung. Zbl. inn. Med. 1931, 978—990. — ORIEL: Weitere Untersuchungen zur Biochemie des Asthmas, besonders im Hinblick auf die Urin-„Proteose“. Lancet 1933 II, 406—410. — ORIEL u. BARBER: Eine Proteose im Urin, welche bei anaphylaktischen und allergischen Zuständen ausgeschieden wird. Lancet 1930 II, 231—237.

PAUL u. ADLERSBERG: Über Veränderungen des Wasserhaushaltes im anaphylaktischen und im Histaminshock. II. Mitt. Wassergehalt der Haut bei experimenteller Leberschädigung und im Histaminshock. Z. exper. Med. 92, 304—310 (1933). — PERUTZ: Zum Nachweis histogener Antikörper bei allergischen Erkrankungen der Haut. Wien. klin. Wschr. 1933 II, 1023—1026. — PESOPOULOS: Ein Fall von mit hohem Fieber und Haut-

blutungen einhergehendem QUINCKESCHEM Ödem. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 541—542. — PHILLIPS, E. W.: Intradermale Pollentherapie während des Anfalls. *J. Allergy* **5**, 29—36 (1933). — POPPER, TEITEL-BERNARD u. DINISCHIOTU: Über die Tuberkulinallergie des Meerschweinchenbluts, gemessen mittels Respirometrie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1477 bis 1479 (1933). — PUCCINELLI: (a) Die Bedeutung der einzelnen Gefäßgebiete bei der arteriellen Blutdrucksenkung im anaphylaktischen Shock beim Kaninchen. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **46**, 45—62 (1933). (b) Über die verschiedene Wichtigkeit der peripheren Kreislauffaktoren im Histamin-, im Peptonshock und im anaphylaktischen Shock des Hundes. *Riv. Pat. sper.* **10**, 66—71 (1933).

RAPPAPORT u. REED: Viosterol von hoher Wirkungskraft bei jahreszeitlichem Heufieber und verwandten Krankheiten. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 105—109 (1933). — RASPE, RUDOLF: Über Hyperventilationsepilepsie bei Asthma bronchiale. *Z. Neur.* **124**, 829—837 (1930). — RICH, A. R., JENNINGS JR. u. DOWNING: Die Persistenz der Immunität nach Beseitigung der Allergie durch Desensibilisierung. *Bull. Hopkins Hosp.* **53**, 172—196 (1933). — RILEY, BRICKNER u. KURZROK: Die krankhafte Ausscheidung von Folliculin und Prolan bei Migränikern. *Bull. neur. Inst. N.Y.* **3**, 53—83 (1933). — RÖSSLE: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**, 609—613, 648—651. — RONDONI: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht und der Gelenkerkrankungen. *Krkh.forsch.* **9**, 211—225 (1931).

SAMTER: (a) Asthma bronchiale und Histaminempfindlichkeit. *Z. exper. Med.* **89**, 24—35 (1933). (b) Peptonwirkungen und ihre Beziehungen zu Problemen der Allergie. *Z. klin. Med.* **125**, 370—385 (1933). — SCHILLING: Serratuslähmung nach Serumkrankheit. *Med. Klin.* **1933 II**, 907. — SCHMIDT, PAUL: Über die Leberbehandlung des Heufiebers und Asthmas. *Med. Klin.* **1933 II**, 1616—1617. — SCHMIDT-KEHL: Über den Vererbungsmodus bei den allergischen Krankheiten. *Arch. Rassenbiol.* **27**, 175—179 (1933). — SCHOLER: Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe. *Z. Immunforsch.* **79**, 99—109 (1933). — SIEBEN: Bakterielle Toxine als ätiologisches Moment des angioneurotischen Ödems. *Med. Klin.* **1933 I**, 678—679. — STEFAN, H.: Behandlungserfolge mit Lubrokal bei Migräne und Epilepsie. *Ther. Gegenw.* **74**, 148—150 (1933). — STROESSER: Neue Beobachtungen beim Studium von Asthma infolge Nahrungsmittelallergie. *J. Allergy* **3**, 332—340 (1932). — STOLTE: Die Vermeidung übler Zufälle bei wiederholten Seruminjektionen. *Jb. Kinderheilk.* **139**, 158—163 (1933). — STÜMPKE: Über willkürliche Sensibilisierung gegen chemisch definierte Substanzen und Pflanzenstoffe beim Tier. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 58—61. — STULL, COOKE u. CHOBOT: Die aktive allergische Substanz in Pollen. Eine chemische und biologische Untersuchung über Phleum pratense-Pollen. *J. Allergy* **3**, 341—351 (1932). — SWIFT u. DERICK: Reaktionen bei Kaninchen auf nicht-hämolytische Streptokokken. II. Hautreaktionen bei intravenös immunisierten Tieren. *J. of exper. Med.* **49**, 883—897 (1929). — SZOUR, M.: Säurebehandlung des Asthma bronchiale. Beiträge zur Diätetik. *Presse méd.* **1933 II**, 1984—1987.

THOMSEN, O. u. PEDERSEN-BJERGAARD: Über die Beziehung zwischen Allergie und Immunität bei Tuberkulose. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.-Bd.*, **16**, 521—534 (1933). — TZANCK u. OUMANSKY: Allergie. Das gleiche Wort 10mal in verschiedenem Sinn. *Presse méd.* **1933 I**, 690—693.

URBACH: (a) Methodik des Allergennachweises. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 134—137. (b) Desensibilisierung angeborener schwerster nutritiver Idiosynkrasien mittels artspezifischer Propeptane. *Wien. med. Wschr.* **1933 II**, 761—762. (c) Die Behandlung des Heufiebers mittels artspezifischer Gräserblütenpropeptane bzw. Pollenmikromahlzeiten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1797—1801. (d) Die Behandlung des Heufiebers mittels artspezifischer Gräserblütenpropeptane- bzw. Pollenmikromahlzeiten. *Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr.* **1934 I**, H. 6, 238. — URBACH u. FASAL: Vasoallergie oder Vasoneuropathie als Ursache von Kälte-, Wärme- und Druckurticaria? Ein Beitrag zur Pathogenese und Therapie der sog. physikalischen Allergien der Haut. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1069, 1100.

VANNOTTI: Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1933**, 160—163. — VAUGHAN: Allergische Migräne. II. Analyse einer Katamnese nach 5 Jahren. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 821—832 (1933). — VAUGHAN, WARREN, T.: Das diagnostische Programm bei Nahrungallergie. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 459—467 (1931). — VAUGHAN, WARREN, T. u. COOLEY: Die Luftreinigung als

ein Mittel, um Pollen und anderen feinen Staub zu beseitigen und das Heufieber zum Verschwinden zu bringen. *J. Allergy* 5, 37—44 (1933).

WALDBOTT: (a) Die Beziehungen des sog. Status thymico-lymphaticus zur Allergie nach Sektionsbefunden an 38 Fällen. *J. Allergy* 4, 294—302 (1933). (b) Die Behandlung des chronischen, schwer beeinflussbaren Asthmas mit Pollenextrakten. *Ann. int. Med.* 7, 508—517 (1933). — WATERS, J.: Eliminierende Diäten für die Diagnose und Behandlung von Nahrungsalergie. *J. Allergy* 2, 225—238 (1931). — WEHRSIG u. WEILL: Experimentelle Streptokokkenarthritis beim Kaninchen und ihre Beziehungen zu den Gelenkerkrankungen des Menschen. *Beitr. path. Anat.* 89, 311—349 (1932). — WEIL, M.: Heilung des Heuschnupfens durch endonasale Behandlung mit Trichloressigsäure. *Sitzgsber. zit. nach Klin. Wschr.* 1934 I, H. 3, 118. — WEISSMANN, A.: Über einige neuere spezifische und unspezifische Behandlungsarten des Asthma bronchiale. *Wien. klin. Wschr.* 1932 I, 490 bis 492. — WERTHEMANN, A.: Die Abwehrkräfte des menschlichen Körpers und die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung. Leipzig: Curt Kabitzsch 1934.

ZECHNALL: Wirksame Substanzen und Funktionsänderungen im anaphylaktischen Shock. *Z. Immun.forsch.* 80, 357—367 (1933). — ZIRONI, A.: Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen. *Erg. Hyg.* 14, 561—617 (1933).

Namenverzeichnis.

- | | | |
|---|--|--|
| Abderhalden 18, 25, 26. | Bagliß 28. | Bier 252. |
| Abe Katsuma 31. | Bail 41. | Bierling 40. |
| Abel 32. | Bain 13, 140. | Bigwood 16, 287. |
| Abrami 68, 150, 164, 222, 225,
233, 308, 321. | Ballif 66. | Binswanger 272, 284. |
| Achard 165, 191, 251. | Balyeat, Ray 55, 87, 278,
279. | Bircher-Benner 281. |
| Acquarone 234. | Bandelier 177, 214. | Bischoff 79. |
| Acton 200. | Bange 203. | Bisgaard 287. |
| Adam 196. | Banszky, L. v. 87. | Bishop 252. |
| Adamson 240. | Barath 145. | Black 84, 174, 232, 237, 239,
240, 241. |
| Adelsberger, L. 48, 76, 106,
137, 152, 270, 271, 323, 324. | Barber 65, 128, 262, 312, 333. | Blackfan 319. |
| Adkinson 54, 198, 199. | Barborka 281, 288. | Blamoutier 116, 117, 118, 164,
172, 173, 186, 240, 251, 254,
257, 261, 262, 278. |
| Adlersberg 256, 331, 333. | Barlow 331. | Blaschko 102. |
| Ahrens 86. | Barnard 246. | Blickert 104. |
| Akerland 265. | Baron 85. | Bloch 12, 44, 49, 50, 58, 72,
83, 95, 99, 316, 317. |
| Alajouanine 188. | Barral 100. | Bloom, W. 35. |
| Alberts, J. E. 233. | Barth 197. | Blum 231. |
| Albrecht 285, 295. | Bartosch, R. 30. | Boeminghaus 145. |
| Alda 277. | Baruch 274. | Böttner 229, 233. |
| Alexander 9, 108, 110, 178,
227. | Basch 63. | Bolten 68, 157, 198, 262, 285. |
| Alfred-Brown 312. | Basher 187. | Bondytschek 267. |
| Allan 100. | Bastai 144. | Bongaert, van 262. |
| Allen 92. | Bauer, J. 3, 44, 57, 74, 96,
160, 200, 214, 306. | Bonnamour 168. |
| Allers 286. | Baur 147. | Boots 311. |
| Alles 136. | Bayer, G. 60, 77. | Boquet 331. |
| Alleß 331. | Beams 331. | Bordet 37. |
| Alpern 311. | Becke 9. | Borkeloh 161. |
| Ammon 34. | Beckmann 73, 252, 331. | Bosch 320. |
| Amorosi 269. | Behring, v. 2, 3, 74, 76. | Boshärt 232. |
| Ancel 162. | Belaieff 89. | Boß 89. |
| Ancona 63, 77, 80, 121, 182,
193, 200, 204, 207, 208, 221. | Bell 205. | Bosson 33. |
| Anselmino 293. | Benedek 283. | Boström 331. |
| Anthony 120. | Benjamins, C. 239, 241, 245,
252, 253, 331. | Bouin 162. |
| Anton 84. | Bennjannes 239. | Bouveyron 168. |
| Apaza Fuentes 119, 174. | Benson 331. | Bräucker 229. |
| Appelmanns 66. | Berger 6, 26, 29, 36, 77, 100,
105, 107, 111, 112, 113, 116,
126, 134, 137, 146, 149, 182,
209, 240, 241, 251, 331. | Braun 86. |
| Arjeff 168. | Bernard, Claude 217. | Brauer 212. |
| Arloing 9. | Bergmann 197. | Bray 55, 324. |
| Armand-Delille 144. | Bernoulli, E. 260. | Brems 127. |
| Arneth 150, 165. | Bernstein 331. | Brickner 334. |
| Arnold 59. | Bernton 209, 237, 240, 244,
250. | Bridge 288. |
| Arnoldi 14, 151. | Besançon 228. | Brissaud 164. |
| Arntzen 86. | Besche, de 49, 50, 54, 111,
206. | Brittain 279. |
| Aschoff 312, 331. | Besredka 86, 91. | Brodin 39. |
| Ascoli 170. | Bessau 38, 85, 92. | Brösamlen 149. |
| Aßmann 58, 279, 331. | Biberstein 141. | Brosse 262. |
| Aßnin 331. | Bickel 16. | Brown 105, 197, 225, 241, 243,
244, 246, 247, 248. |
| Atzroff 104. | Biedl 19, 27. | Brown, Gr. T. 120, 137, 164,
182, 257. |
| Aubertin 149. | Bieling 311. | Brown-Sequard 274. |
| Auer 18. | Bien 49, 63, 203, 208. | Bruck 80, 96. |
| Auld 117, 163, 202, 228. | Bienstock 325. | Brügelmann 193, 214. |
| Baagøe 84, 120, 121, 199, 204,
241, 331. | | Brühl 286. |
| Bagøe 205, 224. | | Brüning 229. |

- Brugsch 268.
 Bruhn 145.
 Brummer 103.
 Bruns 274, 275.
 Brunton, L. 274.
 Brusa 41.
 Buchanan 199, 273.
 Buchholz 17, 312.
 Büngeler 33.
 Bürger 10, 230.
 Bumke 283.
 Burckhardt 220.
 Burr 285.
 Buschke 316, 322.
 Buschmann 152.
 Busson 34, 331.
- Cachera 281.
 Cade 100.
 Caesar 272.
 Cahn, R. 169, 215.
 Calderón 332.
 Cameron 72.
 Capelli 171.
 Carlson 32.
 Carnot 281.
 Caroli 281.
 Casierer 188.
 Cassirer 258.
 Castelnau 198.
 Castles 333.
 Cattaneo 144.
 Catteruccia 15.
 Cattopetti 150.
 Caulfield 176, 239, 250.
 Cecil 311.
 Cerioli 331.
 Chajutin, J. M. 331.
 Charpentier 205.
 Chauffard 305.
 Chen 154, 189.
 Chevallier 147.
 Chiari 142, 156.
 Chini, V. 308, 311, 331.
 Chiray 281.
 Chobot 239, 334.
 Christopherson 331.
 Chvostek 225.
 Clarke 231.
 Claude 198.
 Clawson 312, 331.
 Cleave, Mc 267.
 Clock 235, 242, 245.
 Closa 32.
 Cluzet 16.
 Cobe 127, 223, 239.
 Coca 4, 6, 7, 8, 41, 42, 44, 46,
 47, 48, 49, 52, 55, 62, 76, 77,
 90, 109, 111, 131, 132, 133,
 135, 138, 139, 140, 174, 193,
 243, 244, 245, 254, 324, 325,
 331.
 Cohen, M. B. 30, 156, 234,
 331.
 Cohnheim 271, 304.
- Coke, Frank 107, 110, 157,
 163, 164, 166, 175, 177, 181,
 231, 277, 289, 317, 322.
 Collier 182.
 Collis 312.
 Cohnes 257.
 Combes 65.
 Connell, Mc 110, 209.
 Constantinescu 67.
 Conta, v. 310.
 Conti 325.
 Conybeare 204.
 Cooke 42, 46, 54, 200, 201, 206,
 210, 213, 233, 239, 242, 246,
 254, 334.
 Cooley 334.
 Costa 196, 197.
 Couder 160.
 Cowell 32.
 Cramer, C. D. 327, 331.
 Crinis, de 284, 285, 286, 287.
 Croftan 272.
 Crohn 97.
 Crowe 211.
 Cuénot 85.
 Culmone 331.
 Cunningham 37.
 Curschmann 50, 67, 69, 156,
 223, 225, 233, 258, 272, 275,
 278, 287, 331.
 Curtis-Brown 279.
 Curtius 45.
 Czerny 60.
- Dale 14, 22, 23, 24, 28, 31, 32,
 35, 41, 159, 163.
 Dalla-Palma 147.
 Daniélopolu 226.
 Danysz 181, 278.
 Darley 128, 331.
 Dattner, B. 270, 290, 325.
 Davidsohn 332.
 Davies 196.
 Davis 56.
 Dawson 93, 311.
 Dean 64.
 Decker, H. 328, 330.
 Dederding 258.
 Dekker 57, 86, 87, 105, 208.
 Denecke 23, 24.
 Denkin 319.
 Dennig, H. 332.
 Déry 139.
 Derick 332, 334.
 Determann 332.
 Detweiler 244.
 Deutsch 17, 332.
 Deutschmann 148, 264.
 Diard 242.
 Diehl 73, 196.
 Diethlen 260.
 Dietrich 41.
 Dinischiotu 334.
 Dinkin 193.
 Dioskorides 74.
- Docimo 332.
 Döllken 275, 282.
 Doerr 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 12,
 13, 17, 19, 20, 21, 23, 25, 26,
 29, 31, 36, 38, 39, 40, 43, 46,
 48, 49, 53, 61, 71, 72, 74, 75,
 76, 77, 79, 80, 126, 173, 175,
 203, 234, 300, 307, 314, 315,
 316, 318.
 Doi Yasukazu 31.
 Dolainski 230.
 Domarus, v. 143.
 Donall, Mc 33.
 Dorst 262, 269.
 Dowell, Mc 31.
 Downing 334.
 Doyle 332.
 Drake 188.
 Dresel 15.
 Drey 170.
 Drummond 225.
 Drury 282.
 Drzeczal 127.
 Dubois 24.
 Du Bois-Reymond 272, 274.
 Dudan 227.
 Dudley 32.
 Düring, E. v. 79, 224.
 Duke 49, 103, 110, 116, 117,
 187, 226, 250, 270.
 Dumollard 152.
 Dunbar 232, 239, 250.
 Dupasquier 152.
 Duquaire 168.
 Durham 235, 241, 332.
 Dyer 59.
- Ebbecke 189.
 Ebster 251.
 Ecker 39, 331.
 Eckstein 212.
 Edens 98, 325.
 Edgeworth 288.
 Eggemann 277.
 Eggstein 16.
 Eggston 201.
 Ehrhardt 15, 21.
 Ehrlich 43, 47.
 Eichwald 156.
 Eimann 123.
 Einis 32.
 Eiselsberg, K. P. v. 160, 282,
 326, 332.
 Eisler 74.
 Ellinger 30, 196.
 Ellis 32, 33, 86.
 Ely 147, 284.
 Emmerich 301.
 Empiricus, Sextus 74.
 Engelmann 152, 153.
 Enright 33.
 Epifanio 170.
 Epstein 216.
 Eppinger 35, 144, 189, 197,
 198, 266.

- Erb 69.
 Eskuchen 234, 244, 248.
 Ettinger 151.
 Evers, A. 332.
 Ewen, Mc 311.
 Eweyk, van 34.

 Fabry 318.
 Färber 211, 212.
 Falkenhain 289.
 Falkenhausen, v. 38.
 Falta 144.
 Faragó 213, 332.
 Farmer-Loeb 240, 245, 251.
 Fasal 103, 334.
 Faschingbauer 195.
 Faust 86, 88, 89, 184.
 Fechner 97.
 Feer 261.
 Feigl 79.
 Feinberg 229.
 Feinblatt 151.
 Feldberg, W. 30.
 Felke 89.
 Fellenberg 87.
 Fellner 22.
 Fenyvessy 19.
 Figley 247.
 Fineberg 331.
 Fineman 74, 332.
 Fink 101.
 Finkelstein 322.
 Fischer, A. 332.
 Fischer, H. 283.
 Fischer und Fox 319.
 Fischl 96, 97.
 Fischler 23, 24, 186, 223.
 Fizche 149.
 Flandaca 332.
 Flandin 165, 191, 251.
 Fleisch 31.
 Fleisher 67.
 Flörkner 229.
 Flood 209.
 Fodor 270.
 Fog 287.
 Fontan 149.
 Forschner 256.
 Forßmann 11.
 Fox 319.
 Fränkel 216, 219.
 Fraenkel, W. 290.
 Frank, E. 297, 298, 299, 300, 301.
 Frasey 262.
 Freeman 81, 247, 332.
 Frei 125, 321, 322.
 Freiberg 313.
 Freise 288.
 Frenk 74.
 Freser 64.
 Freud 197.
 Freudenberg 100.
 Freudenthal 152.
 Freund 19, 27, 28, 59, 78, 166, 291, 292, 293, 295.

 Frick 212.
 Fricke 311.
 Friedberger 8, 17, 18, 19, 36, 37, 38, 39, 71, 275, 314.
 Friedländer 179, 282.
 Fröhlich, A. 154, 156, 274.
 Frommel 16.
 Frossard 100.
 Frugoni, C. 7, 63, 106, 121, 137, 139, 156, 163, 170, 193, 204, 221, 225.
 Fuchs, A. 332.
 Fühner 98.
 Fuentes Apaza 119.
 Funk, C. 157, 160, 161, 162, 270, 271, 324, 332.
 Futaki 166.

 Gaarde 251.
 Gänsslen 63, 263, 277.
 Gänssler 146.
 Gajzágó 71.
 Gale 152.
 Galen 74.
 Galup 225.
 Gandlitz 243.
 Gans, O. 321.
 Garbade 93.
 Gard 64.
 Garel 254.
 Garrelon 66.
 Gaspero, di 289.
 Gay, L. N. 234, 332.
 Geber 187.
 Geissendörfer 5.
 Gelfand 233.
 Gelhaar 31.
 Gelma 283, 284.
 Genser, de 193.
 Gerault 151.
 Gerlach 22.
 German 37.
 Gerson 281.
 Gerstenberger 56.
 Gibert 172.
 Gildemeister 189.
 Girond 142.
 Glaebner 192, 193.
 Glaser 79, 151, 152, 153, 167.
 Glasscheib 253.
 Göbell 230.
 Goetz 255.
 Goldberg 15, 21.
 Gollwitzer-Meier 31.
 Golovanoff 332.
 Gordinier 290.
 Gordon 99, 223.
 Gorke 19.
 Gottlieb 27, 28, 59, 78
 Gottschalk 166, 170.
 Goudberg 284.
 Gould 205, 207.
 Gow, A. E. 163.
 Gowen 313.
 Gowin 279.

 Grafe 229.
 Graham 178.
 Gram 209, 213.
 Grand 190.
 Grange 24.
 Grant 35, 106.
 Grassl 103, 331.
 Gratia 299.
 Gray 313.
 Greenberg 15.
 Greiff 100.
 Grezzi 164.
 Griebel 239.
 Griep 326.
 Grimm 223, 263.
 Grimm, V. 193, 217.
 Grishaw 100.
 Gröer, v. 117.
 Grödel 170, 172.
 Grosser 62, 63.
 Großmann 36, 275, 279.
 Grove 139, 239.
 Gruber 166.
 Gruehl 52.
 Grünewald 98.
 Grundmann 92.
 Grzimek 310.
 Gudzent 304, 305, 311.
 Günther 57.
 Guggenheim 36.
 Guggisberg 294.
 Gundlach 34.
 Gunther 15.
 Guth, L. 61.
 Gutmann, M. J. 72, 232, 237, 242, 243, 251, 252.
 Gutmann, René 269.
 Guttentag 35.
 György 53, 320.

 Haag, E. F. 68, 69, 226, 233, 240, 253, 332.
 Haarmann 219.
 Haase, Albrecht 86.
 Haberland 229.
 Habermann 333.
 Hackental 71.
 Hadden 92.
 Hagen 62.
 Hagenau 174, 176, 204, 250.
 Hahn, H. 151, 271, 272, 274, 276.
 Haibe 124, 213.
 Haig 272, 284.
 Hailer 98.
 Hajós 56, 61, 64, 69, 71, 122, 123, 139, 148, 158, 171, 176, 179, 200, 211, 225, 227, 229, 271, 290, 303, 332.
 Halfer 323.
 Hall 273.
 Hamburger 70, 252.
 Hanhart 55, 332.
 Hanse 69, 229, 332.

- Hansen 57, 87, 100, 107, 116, 131, 134, 137, 182, 194, 208, 209, 224, 240, 241, 248, 330.
 Harkavy 85, 213, 278, 325, 332.
 Harkey 210.
 Harley 332.
 Harmer 30.
 Harms 98.
 Harmstorf 95.
 Harop 299.
 Harris 281.
 Hartmann 286, 289.
 Hartoch 39.
 Hartock 17.
 Hartog 15.
 Hase, A. 30, 116.
 Hashimoto 14, 24, 25, 166.
 Haudowsky 37.
 Hauke 27, 32, 34.
 Haxthausen 321.
 Heatly 211.
 Hebald 325, 332.
 Heckmann 124, 209.
 Hedderich, L. 255, 332.
 Heinecke 148, 264.
 Hekmann 178.
 Heller 152.
 Hellwig 274.
 Helmholz 288.
 Henle 323.
 Henoeh 296.
 Herholz 98.
 Hermanddörfer 294.
 Herms 85, 223.
 Herrold 123.
 Heschels 85, 184.
 Heß 36, 197, 198, 266, 294.
 Hetenyi 276.
 Heubner 27, 43, 62.
 Heuck, W. 102.
 Heupke, W. 280.
 Heyden 169.
 Heydner 97.
 Hiki-Yoshiynki 64, 65.
 Hill 312.
 Hilpert 273, 280.
 Hiltner 232.
 Hinzelmann 292.
 Hirsch 16, 251.
 Hirszfildowa 140.
 His 44, 212, 306, 307.
 Hitchcock 332.
 Hodaras 189.
 Hoeflmayr 272.
 Höring 332.
 Hößlin, v. 200.
 Hofbauer, L. 69, 193, 223, 293, 294, 332.
 Hofe, vom 333.
 Hoff, van 151, 153.
 Hoffmann, Erich 8, 148.
 Hoffmann, G. L. 232.
 Hoffmann 293.
 Hoffstaedt 15.
 Hofmann 16.
 Holm 61.
 Holmes 9.
 Holzer 56, 62, 150.
 Homma 148.
 Hooker 28, 42, 43.
 Hopkin 138.
 Hopkins-Detrick 287, 288.
 Hopmann 60.
 Hopphan, 262.
 Horsters 98.
 Hosoya 332.
 Houssey 66.
 Howell 198.
 Huber 194, 233.
 Hueber 104.
 Hülse 294.
 Hüsey 294.
 Hugo 172.
 Hunt 279, 332.
 Huron 222.
 Hurst 144, 197, 225, 244.
 Hussy 36.
 Hutten 173.
 Idzerda 239, 241, 245.
 Irvy 34.
 Itoh 15.
 Iwerson 90.
 Jackson 38.
 Jacobsohn, J. 98.
 Jacquelin 222, 228.
 Jadassohn 12, 48, 98, 99, 106, 110, 126, 140, 141, 144, 189, 316, 317.
 Jaeger 316.
 Jaensch 68, 69, 226, 233.
 Jaffé 14, 173.
 Jahiel 163.
 Jakob 104.
 James 263.
 Jancovesco 150.
 Januschke 156.
 Jarisch 322.
 Jarloev 287.
 Jastrowitz 137.
 Jennings, jr. 334.
 Jiménez-Diaz, Carlos 193, 215, 332.
 Job 288.
 Jørgensen 224, 225.
 Jolowicz 104.
 Joltrain 193, 222, 242, 308, 321, 332.
 Julesz-Pest 227.
 Jungmann 229.
 Källmark 258.
 Kämmerer 29, 44, 45, 47, 50, 59, 62, 72, 78, 103, 111, 119, 122, 123, 124, 143, 166, 168, 174, 180, 185, 187, 194, 207, 210, 215, 219, 225, 281, 295, 322.
 Kaerer 99.
 KäB 229.
 Kahn 185, 228, 239, 247.
 Kairiukstis 332.
 Kaiser 95.
 Kallert 186.
 Kammann 242.
 Kappis 198, 229.
 Karasawa 84.
 Karczag 59, 63, 70.
 Karr 332.
 Karrenberg 85, 269, 322.
 Karzner 39.
 Katsuma Abe 31.
 Kauffmann 20, 128, 198, 286.
 Kaufmann 65.
 Kecht 128.
 Keefer 179.
 Keeton 33.
 Kehr 254.
 Keilmann 62, 63.
 Keith 288.
 Kellaway 32, 163.
 Keller 5, 127.
 Kennedy 243, 269, 275, 290.
 Kepinow 66.
 Kern 198, 206, 241, 269.
 Kerppola 325.
 Keßler 332.
 Kirschbaum 33, 34.
 Kjeldahl 137.
 Klausner 80, 96.
 Klausner-Cronheim 281.
 Klee 36, 275, 279.
 Kleinschmidt 271.
 Klewitz 106, 119, 170, 171, 172, 193, 196.
 Kleyn 302.
 Kline 30.
 Klinge 310, 311.
 Klinkert 61, 62, 70, 79, 144.
 Klopstock 11, 12, 41.
 Kobert 88, 89.
 Kobryner 152.
 Kocfoed 82.
 Koch, Robert 5, 33, 40, 134, 204, 244.
 Köhler, A. 170, 332.
 König 218, 219.
 Königfeld 71, 124, 256.
 Königstein 142.
 Koerbel 256.
 Kößler 27, 30, 32, 34, 123, 124, 194, 202, 256.
 Kolle 282.
 Kolle-Wassermann 232.
 Konrad 98, 102.
 Konzis 82.
 Koopmann 180.
 Kopaczewski 220.
 Korányi 71, 179.
 Korybat 267.
 Koskowski 153.
 Kottmann 282, 333.
 Kowarschik 172.
 Krabbel 95.

- Krafft-Ebing 273.
 Krainsky 285.
 Kramer 140, 141.
 Krantz 333.
 Kraus 15, 19, 27, 33, 286.
 Krebs 99.
 Krehl 145.
 Kreindler 152.
 Kreitmair 251.
 Kremer, W. 87, 141, 182, 209, 219.
 Kretschmer 271.
 Kretz 264.
 Krez 214.
 Krogh 299.
 Kruif, de 37.
 Kruse, W. 312.
 Kuczynski 72.
 Kühn 82.
 Kümmel 229.
 Kümmel sen. 229.
 Küstner 47, 80, 85, 88, 139, 140.
 Kumietowicz 153.
 Kunos 270.
 Kurzrok 334.
 Kuttner 266, 269.
 Kutz 97.
 Kylin 15, 73, 127, 196, 198.
 Kyrle 98, 101, 102.
- La Barre 15, 16.
 Lacorche 307.
 Laennec 193.
 Lageder, K. 333.
 Laidlaw 24.
 Lambert 162.
 Lambranzani 287.
 Lampé 281.
 Landsberg 152.
 Landsteiner 10, 11, 12.
 Lang 6, 29, 113, 139, 149.
 Langer, J. 184.
 Lanzenberg 66.
 Laroche 270, 279.
 Larsen 111, 131, 178, 205, 211, 287.
 Lasch 228.
 Laubry 262.
 Laudenheimer 68, 69, 157, 224, 271, 276.
 Laughlin, Mc 120, 204, 206.
 Lavergne 309.
 Lebner 322.
 Lederer 144, 167.
 Le Heux 36.
 Lehner 109, 142.
 Leichsenring 252.
 Leidig 54.
 Leinati 149.
 Lelong 100.
 Lenart 144.
 Lennon, W. 333.
 Lennox 286.
 Lenz 199, 283.
- Leopold 228.
 Lereboullet 100.
 Léri 305.
 Lermoyez 151, 188, 240.
 Leschke 14, 15, 29.
 Letterer, E. 323, 333.
 Levine 174.
 Levy 219.
 Levysohn 292.
 Lewin 2.
 Lewis 29, 31, 35, 47, 52, 71, 106, 123, 189, 190.
 Lewis, Julian 30.
 Lewis, T. 30.
 Lewy 15.
 Lian 197.
 Lichtwitz 325.
 Liebermann 99, 325.
 Liebermeister 168.
 Lier 186.
 Lierle 196.
 Liesk 16.
 Lieutaud 289.
 Lim 34.
 Lindberg 304, 307.
 Lindemann 124, 302.
 Lind van Wijngaarden, de 60.
 Linossier 305.
 Linser 191.
 Linz 299.
 Loeb, L. F. 228, 333.
 Löhr, Hans 166.
 Löhr, Wilhelm 166.
 Loew 97.
 Loewe 285.
 Löwe 251.
 Loewenstein 40, 125.
 Löwy, J. 60.
 Longkope 49, 105, 254.
 Loomis 29, 52, 71, 123.
 Loos 30.
 Lossen 170, 172.
 Low, R. Cr. 315.
 Lubarsch 72.
 Lubbers 277.
 Lublin 333.
 Luce 79.
 Luckhardt 32, 33.
 Ludwig 294.
 Lueg 214.
 Lührs 276.
 Lüttichau 66.
 Luftschitz 288.
 Lui 287.
 Luithlen 159, 162, 164, 165, 166, 176, 191, 282, 319.
 Lumière 24, 170, 333.
 Luria 326.
 Lutz 76, 104.
 Lydtin 40.
- Mackenzie 43, 250, 288.
 Magnus 36.
 Magrassi 333.
 Maignon 60, 333.
- Maisel 213.
 Majes 253.
 Majos 75.
 Makai 90.
 Makei 60.
 Manoiloff 80.
 Manoussakis 93.
 Manteufel 9, 333.
 Manwaring 14, 20, 23, 24, 33, 186, 223, 293, 315.
 Marbais, S. 14, 333.
 Marburg 282.
 Marchand 193.
 Marchionini 127, 193, 315.
 Marcus, Henry 6.
 Marfan 56, 90.
 Marino 33.
 Markovits 172.
 Markow 232.
 Marquard 103.
 Martenstein 187.
 Martin 9.
 Martius 44.
 Marum 171, 172.
 Marx 197.
 Marzon 148.
 Mas y Magro 146.
 Matheson 34.
 Matzger 129.
 Maurice 142, 172.
 Mauthner 14, 24.
 Mayer, R. L. 73, 98, 101, 223, 318.
 Mayer-List 198.
 Mayr, J. K. 99.
 Mayr 146, 147, 172, 173.
 Maytum 251.
 Meathius 196.
 Mehring, v. 214.
 Meißner 187.
 Melli 106, 202, 239, 270, 326.
 Mellville 155.
 Mendel, Kurt 281.
 Mendélééf 16.
 Menzel, K. M. 256.
 Meranze 128.
 Mercier 288.
 Mertens 112.
 Metalnikow 5.
 Metschnikoff 24.
 Meyer, A. 70.
 Meyer, Erich 127, 301.
 Meyer, Hans 21.
 Meyer, M. 285.
 Meyer, P. 333.
 Meyer 274, 286.
 Meyer-Bisch 169.
 Meyer-Gottlieb 162.
 Meyers 90.
 Michael 322.
 Michells 311.
 Michels 127, 149.
 Mietling 152.
 Milbradt 170.
 Milford 131, 132, 133, 138, 243.
 Milhaud 16.

- Miliau 102.
 Miller 136, 160, 228, 251, 277, 331, 333.
 Milliam 16.
 Mills 38.
 Minet 124, 180.
 Mino 152.
 Misske 227.
 Mita 314.
 Möbius 272, 273, 274.
 Möller, Otrf. 58.
 Mohr 293.
 Moldovan 20, 24, 147.
 Molinari Tosatti 137, 333.
 Moll 56, 90, 142, 205, 333.
 Monaco 33.
 Moncorps 146, 147, 172, 173.
 Monziols 152.
 Moog 105.
 Moos 196.
 Morawitz, P. 122, 180, 195, 214, 263, 333.
 Morioka 333.
 Moro 5, 8, 14, 53, 56, 57, 58, 60, 61, 79, 90, 224, 315, 320, 322.
 Morris 269.
 Mosler 197.
 Mosso 274, 275.
 Moyer 67.
 Müller 32, 36.
 Müller, E. F. 61, 151, 153, 165.
 Müller, Friedrich v. 143, 193, 214, 226, 304, 306, 333.
 Müller, L. R. 61, 189, 274, 275.
 Müller, Otfried 62, 198, 212.
 Müller, O. 3, 58, 149, 275, 282.
 Mulzer 333.
 Munk 321.
 Munro 312.
 Munter, H. 242, 243, 270, 271.
 Murphy 127.
 Musante 21.
 Mussio-Fournier 88, 326.
 Myers 179.
- Naegeli 22, 145.
 Nagai 154.
 Nagayama 27, 32.
 Nagel, E. 30.
 Nast, A. 185, 277, 278.
 Nasta 333.
 Nathan 92, 101, 321.
 Nattan Larrier 54.
 Natterer 248.
 Neisser 188.
 Nekludow 9.
 Nekludowa 9.
 Nelson 220, 333.
 Nessler 135.
 Neubauer, O. 143, 148, 264, 265.
 Neuda 260.
 Nevkovitch 67.
 Niccolini 170.
- Nicholls 311, 333.
 Nicholson 223.
 Nicol 288.
 Nicolas 152.
 Niekerk, van 145, 333.
 Nikolaeff 15, 21.
 Nittieu 239.
 Noeggerath 117.
 Noel 9.
 Noervig 287.
 Noewig 287.
 Noon 242, 246.
 Noorden, C. v. 161.
 Novak 156.
 Nóvoa Santos 333.
 Novy 37.
- Øberholzer 283.
 Obermayer 12.
 O'Brien 193.
 O'Connor 286.
 Odermatt 274.
 Öhme, C. 333.
 Ohlmacher 91.
 Okamoto 15.
 Oldenburg 146.
 Oliver 222.
 Olmstead 311.
 Opitz 38.
 Oppel 179.
 Oppert 56, 90.
 Orgler 5.
 Oriel 65, 128, 312, 333.
 Ortloph 97.
 Orzechowski 284.
 Osborne 10, 229.
 Ottenstein 193.
 Otto, R. 38, 43, 48, 76, 173, 204, 245, 322.
 Oumansky 334.
- Paal 72, 195, 196.
 Paddock 178.
 Pagel 71.
 Pagniez 185, 191, 202, 277, 278, 289.
 Pal 31, 75.
 Paletini 11.
 Panning 102.
 Pappenheim 146.
 Paraf 172.
 Parisius 62.
 Park 43.
 Parlato 223.
 Parrhon 66.
 Pastrovich 272.
 Paul 34, 220, 331, 333.
 Pawlow 6.
 Pearry 273.
 Pedersen-Bjergaard 334.
 Peipers 110, 146, 206, 207, 212.
 Perrin 85.
 Perutz 98, 333.
 Peschkin 56, 74, 203, 205, 210, 222, 238, 241.
- Pesopoulos 333.
 Petermann 288.
 Petow, H. 30, 197, 228, 245, 251, 275, 282, 333.
 Pretren 110, 155.
 Petty 332.
 Petz 273.
 Pfaff 83.
 Pfalz 215.
 Pfauner 144.
 Pfeiffer, H. 285, 322.
 Phillips, E. W. 261, 273, 334.
 Pick, A. 12, 14, 24, 37, 40, 64, 166, 186, 192, 223.
 Pieret 285.
 Pietroforte 168.
 Pilz 292.
 Pinales 295.
 Piners 239.
 Pineß 136, 160, 228, 240, 242, 244, 250, 251, 331.
 Pirquet, v. 1, 3, 4, 7, 8, 42, 59, 70, 91, 125, 149, 168, 169, 313, 314.
 Pistocchi 66.
 Pöhlmann, C. 171, 215.
 Pollitzer 195.
 Pondorff 151, 176.
 Popea 67.
 Popper 152, 334.
 Porez 124, 180.
 Porter 33.
 Pottenger 198.
 Pouron 152.
 Prausnitz 47, 80, 85, 88, 139, 140, 232, 322.
 Preisich 70.
 Prenner 9.
 Preuner 333.
 Preusse 38.
 Pritzel 171.
 Progalski 117.
 Propokowicz-Wierzbowska 140.
 Ptolemäus 74.
 Puccinelli 334.
 Pugh 287.
 Pulay 189.
 Pulvermacher 316.
- Quincke 257, 275, 280.
- Raadt, O. L. E. de 293.
 Raap 38.
 Rackemann 178, 201, 203, 210, 212, 228, 231, 244, 257.
 Rachford 267.
 Rajka 109, 142.
 Ramirez 105, 119, 139, 156, 170, 200, 254, 319.
 Ramsdell 239.
 Ranke 40, 168.
 Ransow 272.
 Rapp 226.

- Rappaport 220, 252, 333, 334.
 Raspe, Rudolf 334.
 Rathe 189.
 Ratner 9, 52, 53, 201.
 Ratzler 205.
 Raulston 277.
 Recht 145.
 Reed Lewis 22.
 Reed 252, 334.
 Régnier 60, 333.
 Reichel 117.
 Reichmann, Fr. 196.
 Reidle 117.
 Reinhold 227.
 Reiß, F. 159.
 Remen 60.
 Remond 276.
 Renon 222.
 Renzo 287.
 Rhode 284.
 Rich, A. R. 22, 334.
 Richet 8, 39, 87, 160, 165, 204, 269, 270.
 Richet fils 270.
 Riley 334.
 Rinkel 278.
 Ritter 223.
 Rittmann 194, 229.
 Ritz 37.
 Rivoire 300.
 Robb 32, 33.
 Roberts 64.
 Roch 197, 202.
 Roeder 104.
 Röpke 177, 214.
 Roeble 4, 5, 6, 22, 25, 75, 310, 334.
 Rösler 151.
 Roger 177.
 Rogers 210.
 Rogoff 331.
 Rohrbach 322.
 Rollestone 164.
 Rolly 70, 166.
 Romberg 149.
 Rondoni 307, 334.
 Rosenberg 152.
 Rosl 87.
 Roßbach 265.
 Rossier 288.
 Rost, G. A. 57, 170, 208, 315, 320, 330.
 Roth 23, 35, 60, 203.
 Rothenheim, C. A. 135, 232, 242.
 Rothlin 34.
 Roux 100.
 Rouzand 276.
 Rowe 159, 161, 206, 234, 267, 268, 270, 290.
 Rubritius 125.
 Rudder, R. de 195.
 Rudolph 30, 156, 234, 331.
 Rüdin 284.
 Ruhnstruck 219.
 Rumpf 70.
 Rusznyak 60.
 Sabatini 117, 152.
 Sachs 37.
 Sack 172.
 Sage 196.
 Saint Girons 39, 270.
 Salén 20, 323.
 Salomon 32, 93, 191.
 Salzmann 286.
 Samson 12, 20, 96, 110, 140, 229.
 Samter 164, 334.
 Sanarelli 6, 299, 300.
 Santenoise 66, 289.
 Sauerbruch 229.
 Savini 67, 68.
 Schäfer 196.
 Scheby-Buch 296.
 Scheffler 189.
 Schellong 148, 301.
 Schelven 281.
 Schenk, P. 31, 32, 35, 73, 196.
 Scheppegrell 234, 237, 238, 240, 244, 245.
 Scherber 95.
 Scherer 100.
 Schick 8, 42, 92.
 Schiff 167, 197, 202.
 Schilh 227.
 Schill 101.
 Schilling, v. 56, 62, 150, 153, 170, 290, 334.
 Schittenhelm 8, 15, 16, 18, 21, 26, 27, 35, 61, 73, 74, 90, 102, 111, 264, 266, 267, 297, 301, 304, 314.
 Schlapp 34.
 Schlecht 143, 144, 145, 148.
 Schlenker 103.
 Schlesinger 277, 306.
 Schlinck 198.
 Schloß 55, 56, 105, 111, 184, 186, 319.
 Schmidt, P. 227, 334.
 Schmidt, Rud. 69, 325.
 Schmidt 126, 154, 287.
 Schmidt-Kehl 55, 334.
 Schmidt-Wegland, P. 6.
 Schnabel 312.
 Schneider, A. 123.
 Schönlein 296.
 Scholer 334.
 Scholtz 300.
 Schorer 68, 157, 260, 266.
 Schottmüller 122, 180.
 Schreiber 151.
 Schreuß 171, 192, 253.
 Schröder, v. 152, 214.
 Schubiger 258.
 Schureh 316.
 Schulhof 153.
 Schultz 196.
 Schultz, J. H. 289.
 Schultz, W. H. 14, 22.
 Schultze 272, 274, 276.
 Schulz 41, 263, 287.
 Schur 125.
 Schwartz 282.
 Schwarz 40.
 Schwenkenbecker 213.
 Schwenker 144.
 Scott O. Keefe 319.
 Scull 332.
 Seeliger 19.
 Seidenberg 53.
 Seisoff 146.
 Seitz 138, 293, 296.
 Selfridge 232.
 Sellei 190.
 Sellers 240.
 Selter 12, 168, 181.
 Selters 41, 71.
 Seltmann 92.
 Serra Costa 152.
 Sestini 67.
 Sextus Empiricus 74.
 Sézary, M. 173, 300.
 Sheldon 312.
 Sherrer 13.
 Shokhoff 325.
 Short 96.
 Shwartzmann 6, 299, 300.
 Sicard 172.
 Sieben 263, 334.
 Siegl 5.
 Siemens 44.
 Sievers 151, 153.
 Silber 325.
 Singer 270, 310.
 Sirotin 21.
 Skarzynska, Marie 34.
 Slank 227.
 Slewijk, 17.
 Slyke, van 18.
 Smith 29, 82.
 Smits 147.
 Smyth 13, 140.
 Soddelli 66.
 Sokolow 9.
 Sokolowsky 96.
 Sorapure 144.
 Souden 152.
 Spain 54, 232, 233.
 Spassitsch 9.
 Spiethof 191.
 Spillmann 309.
 Spinelli 66.
 Spiro 128, 144.
 Spivacke 139.
 Spitzer 275.
 Stähelin 184.
 Stäubli 142, 143, 148, 227, 264, 265.
 Stahl 61, 214.
 Stainsby 311, 333.
 Starkenstein 96, 166.
 Stauffer, H. 317.
 Steensma 191.
 Stefan, H. 334.
 Stéhelin 257.
 Stein 271, 272, 274, 276.
 Steiner-Wourlisch 12, 49, 72, 83.

- Steinfield 208.
 Stemen 87.
 Sterling 207, 246.
 Stern 70, 101, 263, 322.
 Sternberg 252, 257.
 Stertz 283.
 Stewart 120, 144, 174, 228, 269.
 Sticker 4, 45, 52, 59, 74, 79, 81, 82, 83, 87, 90, 91, 94, 96, 224, 232, 236.
 Stiefler 78, 96, 273.
 Stiel 104.
 Stockinger 102.
 Stoeßer 334.
 Stolte 334.
 Stolz 195.
 Storm van Leeuwen A. J. u. W. 49, 51, 60, 63, 77, 96, 100, 104, 105, 106, 107, 111, 116, 117, 118, 120, 121, 126, 127, 130, 131, 134, 140, 141, 145, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 163, 167, 168, 169, 175, 177, 182, 183, 186, 190, 191, 200, 201, 202, 203, 204, 208, 209, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 225, 228, 229, 233, 242, 249, 251, 255, 261, 267, 278, 280, 284, 290, 294, 302, 309, 319, 320, 322.
 Strasburger 281.
 Straub, Hermann 73, 220.
 Straube 223.
 Strauß 125, 286, 294.
 Strebel 232, 246, 247, 250.
 Strobl 57, 146, 320.
 Stroebe 293.
 Strouse, S. 185, 187, 188.
 Strümpell, v. 58, 265, 277, 280.
 Struycken 84.
 Stümpke 80, 322, 334.
 Stull 239, 242, 334.
 Suden 69.
 Süßengut 236.
 Sugar 252, 257.
 Sugimoto 173.
 Sulzberger 85.
 Sumbal 32.
 Sunner 56, 64, 91.
 Sutton 250.
 Sweany 222.
 Swift 310, 332, 334.
 Szauter 23.
 Szilvási 92.
 Szour 227, 334.
 Taft 87.
 Tainter 263.
 Tamiya 122.
 Taub 321.
 Tauszk 214.
 Tedeschi 222.
 Teitel-Bernard 334.
 Teleky 84.
 Teller 198.
 Tenani 260.
 Tennenbaum 34.
 Tezner 109.
 Thannhauser 103, 303, 304, 305, 307.
 Thieme, J. 99.
 Thomas 96.
 Thomas, W. 122, 138, 178, 179.
 Thomas, W. S. 193.
 Thommen 193.
 Thomsen, O. 334.
 Thomsen, Oluf 17.
 Thornburg 159.
 Tiefensee 73, 155, 196, 217, 227.
 Tinet 289.
 Tintemann 284.
 Tissot 220, 273.
 Török 188, 189, 190, 259.
 Tonert 122, 138.
 Tonietti 17, 35, 43, 61, 91, 127, 266.
 Touton 104.
 Towey 222.
 Trabaud 205.
 Trasoff 128.
 Traugott 97.
 Traut 123.
 Trendelenburg, P. 194.
 Triboulet 281.
 Trousseau 51, 254, 272.
 Tsuji 193.
 Tudoren 289.
 Turnbull 81.
 Turretini 261.
 Tzanck 292, 334.
 Uffenheimer 147.
 Uhlenhuth 98.
 Uittien 241, 245.
 Ulrich 137, 272, 274.
 Umber 58, 228.
 Underbill 35.
 Unger 247.
 Urbach 13, 51, 85, 99, 103, 111, 126, 142, 158, 159, 162, 164, 165, 176, 185, 191, 250, 256, 282, 290, 308, 315, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 334.
 Urban 165.
 Ustvedt 90.
 Vallery-Radot, Pasteur 105, 116, 140, 141, 142, 162, 164, 172, 173, 174, 176, 185, 186, 204, 240, 250, 251, 254, 257, 261, 262, 277, 278, 282.
 Vandeventer 263.
 Vannotti 334.
 Varekamp 49, 63, 202, 203, 208.
 Vaughan 27, 33, 109, 247, 279, 314, 334.
 Vaughan, Warren, T. 158, 334.
 Veer, van der 42, 46, 117, 118, 200, 203, 246.
 Veer, van der jr. 205.
 Veil 17, 72, 195, 196, 312.
 Veitch 163, 178.
 Viale 65.
 Vitello 287.
 Vloednan 34.
 Voegtlin 59.
 Voelker 229.
 Vollhard 294, 296, 323.
 Volk 80.
 Vollbracht 121, 157, 170, 254.
 Vollmer 287.
 Vorschütz 165.
 Vortisch van Vloten 94.
 Voß 250.
 Vouno, N. van 84.
 Vries, R. de 118.
 Wachstein 30.
 Waele, H. de 65, 66, 67, 68.
 Wagner 322.
 Waldbott 91, 324, 335.
 Walich 172.
 Walker 105, 110, 111, 117, 118, 123, 129, 210, 211, 212, 254.
 Walker, J. Ch. 244.
 Wallis 288.
 Walzer, A. und M. 109, 140, 141, 193, 239.
 Warburg 33, 331.
 Ward 203.
 Warnat 15.
 Warnshuis 172.
 Wasitzky 320.
 Wassermann, v. 41, 314.
 Watanabe 332.
 Waters, Irene 159, 335.
 Watson 235.
 Weber, G. 40, 274, 275.
 Wehrsigt 335.
 Weichardt 18, 27, 232, 251, 264, 267, 292, 314.
 Weidenfeld 95.
 Weigert 304.
 Weil, M. 23, 304, 305, 335.
 Weill, O. 326, 335.
 Weinschenk 303, 305.
 Weisbecker 187.
 Weiß 17, 32, 33, 332.
 Weiß, Dr. Richard 131.
 Weißfeiler 18.
 Weißmann, A. 335.
 Welker 220, 333.
 Wellisch 172.
 Wells 10, 13, 23.
 Wendell 311.
 Werley 325.
 Werlich 197.

- | | | |
|--|---|--|
| <p> Wernecke 226.
 Wernscheid 215.
 Wertheimer 25.
 Werthemann, A. 335.
 Wessely 9.
 West 214.
 Weston 222.
 Westphal, C. 323.
 White 75.
 Whitehead 128, 331.
 Whitfield 49.
 Whitte 319.
 Wicket 209.
 Widal 25, 46, 68, 105, 150,
 151, 152, 157, 162, 164, 222,
 225, 233, 240, 260, 277, 282,
 301, 308, 309, 321.
 Wiechmann 72, 73, 152, 195,
 196, 220.
 Wiechowski 96.
 Wiehl 260.
 Wiener, H. J. 265, 266.
 Wiethe 85, 256.
 Wigand 106, 119. </p> | <p> Wilensky 326.
 Wilhelm 99, 185.
 Wilhelm 67.
 Willms 171.
 Wilmer 239, 243.
 Wilson 92.
 Winternitz 189.
 Wirz 189, 190.
 Witelsky 53, 320.
 Witgenstein 224.
 Wittkower 197, 228.
 Wodehouse 129.
 Wolderich 212, 219.
 Wolf 129.
 Wolff-Eisner 232, 243, 254,
 314.
 Wolffheim 313.
 Wolfsohn 95.
 Wolisch 323.
 Worms 151, 153.
 Wright 286.
 Wulff 135, 137.
 Wuth 286, 288, 289.
 Wyman 69. </p> | <p> Yasukazu Doi 31.
 Yoshiynki Hiki 64, 65.
 Young 92. </p> <p> Zangemeister 292.
 Zarucki 99.
 Zdansky 215.
 Zechnal 335.
 Zeisler 93.
 Zeißler 104.
 Zeydner 280.
 Zieler 2, 80.
 Zigmund 128.
 Zinsser 122, 292.
 Zironi, A. 335.
 Zitzke 84.
 Zöllner 292.
 Zolog 20, 147.
 Zondek 15, 198.
 Zuelzer 32.
 Zunz 16.
 Zweifel 292. </p> |
|--|---|--|

Sachverzeichnis.

- Aal 88.
Abbaustoffe, histaminartige 33.
Abgelagertes Serum 90.
Abrin 82.
Abrodil 98.
Accarusart 207.
Acetylcholin 196.
Acetylsalicylsäure 96.
Achyilia gastrica 268.
Adalin 97.
Adrenalin 35, 154.
Adrenalinausschüttung 32.
Adrenalininjektion, vagotonischer Typus 127.
— Wirkung des 227.
Adsorptionen 25.
— der Luftallergene 219.
Äthylhydrocuprein 93.
Afenil 156.
Affinitäten des Zellprotoplasmas 47.
Agarserumgiftwirkung 37.
Ahornpollen 234.
Ahornstämme 222.
Akazienpollen 234.
Albinoratten 59.
Albumin 77.
Albuminurien, tubuläre 323.
Alkalireserve 16.
— im Asthmaanfall 73.
Alkalispeicherung 55.
Alkalose 16, 72, 73, 227.
Alkoholgenuß 271.
Allergen A 218.
Allergene 104.
— bakterielle 314.
— gichtanfallauslösende 308.
— heterogenetische 5.
— Natur der 105, 137.
— Summation 209.
— Verwandtschaft der 121.
Allergenextrakte, käufliche 131.
— Liste der 107, 108.
Allergenkern 112.
Allergenspritzenbesteck 111.
Allergesan 170.
Allergie irritability 52.
Allergie, angeborene 49.
— bakterielle 122, 210.
— Begriff der 1.
— Definition der 7.
— — nach v. PIRQUET 1.
— diagnostische Prüfung 104.
— Erkennung im allgemeinen 126.
— gastrointestinale 268.
— hämorrhagische 6, 299.
— in vitro Experimente 22.
— monovalente 174.
— nutritive 325.
— physikalische 103.
Allergie, spezifische nervöse 62.
— und Tonsillektomie 313.
— und Tuberkuloseinfektion 125.
Allergieprüfung durch Inhalation 255.
Allergische Erkrankungen, Definition der 8.
Allergischer Zustand, Merkmale nach DOERR 7.
Allergisierung des tuberkulösen Organismus 40.
Allergolix 219.
Allergosen 8.
Allional 97.
Alter 56, 89, 187.
Alttuberkulin-Косн 169.
Ambrosiaarten 234, 237.
Amidobenzolverbindung 96.
Amine 18, 27.
— biogene 35.
— carboxylfreie 123.
— giftige 47.
Aminosäuren 11, 18, 27.
Ammoniakgehalt im Blut 287.
Ammoniumchlorid 73.
Ammoniumpersulfat 84.
Amyloidose 173.
Anämie 36.
Anaerobenflora 185.
Anamnese 104.
Anaphylaktische Reaktion, physikalische oder chemische Vorgänge bei der 25.
— Wesen und Sitz der 18.
Anaphylaktogene, bakterielle 39.
Anaphylaktoid Wirkung 27.
Anaphylatoxin 18, 19, 29, 36, 322.
Anaphylatoxinbildung in vitro 26.
Anaphylaxie 4.
— und Bakterien 39.
— und Blutgerinnung 37.
— experimentelle 8.
— Kennzeichen der 17.
— beim Menschen 41.
— spontane 46.
— Symptome und Kennzeichen der 14.
— und Tuberkulin 40.
— Vererbbarkeit der 43.
Anaphyloktogen 9.
Aneosinophilie 148.
Anergie 4.
Angina pectoris 85, 274, 324, 325, 326.
Angioneurotischer Symptomenkomplex 99.
Angioneurotisches Ödem (QUINCKE) 257.
Angst vor dem Anfall 224.
Angst- und Erwartungsneurose 224.
Anlage, hereditäre 42.
Antiallergene im Serum 141.
Antianaphylaxie 38.
Antifebrin 95, 96.
Antifermente 37.

- Antigen 9, 29.
 — komplexes 10.
 Antigene 1.
 — Natur der 9.
 Antikobraserum 86.
 Antikörper 13.
 — der anaphylaktische 13.
 — angeborene und vererbare 43.
 — „Doppelgänger“ 48.
 — komplementbindende 14.
 — zellständige 49.
 Antiparamazienserum 25.
 Antipyrin 94, 95, 96.
 Antipyrinidiosynkrasie 57.
 Aolan 167.
 Apfelsinen 85, 192.
 Appendix 268.
 Arsenik 99.
 Artemisiaarten 234.
 Arteriosklerose 274.
 Arteriosklerosekrankheiten 324.
 Arthritis deformans 311, 313.
 Arthritische Krankheitsgruppe 303.
 Arthritismus 58, 145, 302, 304, 316.
 Arthropathies proteiniques 305.
 ARTHUSSches Phänomen 22.
 Arzneimittel 93, 103, 141, 186, 321.
 Arzneimittelidiosynkrasien 60, 80, 162, 175.
 ASCHOFFSche Knötchen 312.
 Aspergillus fumigatus 121, 182, 208, 209, 221.
 Aspirin 96, 104, 222.
 Asthma 148, 172.
 — A-Stoff 218.
 — Alkalose 195.
 — Allergene 204.
 — Alter 203.
 — Alter und Geschlecht 199.
 — anatomische Untersuchungen 194.
 — atopisches 213.
 — B-Stoff 218.
 — Bakterieneinwirkung 209.
 — bakteriogenes 211.
 — und BASEDOWSche Krankheit 226.
 — Bedeutung der Hautproben 204.
 — Bodenbeschaffenheit 217.
 — bronchiale 171, 193.
 — Campolon 227.
 — nach Champagnergenuß 203.
 — Dauerbehandlung 226.
 — Diätbehandlung 227.
 — Diathermiebehandlung 229.
 — Durchtrennung des Nervus vagus 229.
 — Echinococcus 222.
 — Eiereiweiß 202.
 — Einflüsse des Klimas 216.
 — Empfindlichkeit gegen Tuberkulin 216.
 — Epidermisbestandteile 207.
 — Ermüdung 225.
 — die exogenen Faktoren 195.
 — experimentelles 201.
 — Federn 207.
 — der Fellfärber 223.
 — Fieberbehandlung des 228.
 — Flachs 223.
 — geologische Formation 217.
 Asthma, Haare 205.
 — und Hautkrankheiten 224.
 — Heilungsdauer 228.
 — Hyperpnoe 195.
 — und Hyperthyreoidismus 225.
 — und innere Drüsen 225.
 — Ipecacuanha 222.
 — und Jahreszeiten 220.
 — der Kinder 211.
 — Leberbehandlung 227.
 — Leberfunktionsstörung 225.
 — Leinwand 223.
 — Lohestaub 223.
 — Mineralbestimmungen 196.
 — Multisensibilisierung 202.
 — Nahrungsmittel 202.
 — Neurose 195.
 — operative Behandlung 229.
 — Peptoninjektionen 228.
 — Pollen 207.
 — Prognose 231.
 — Prurigo BESNIER und 203.
 — Psyche 196.
 — psychisches 224.
 — Purinderivate 227.
 — Pyriker 229.
 — reflektorisches 206.
 — Säure-Basengleichgewicht 196.
 — Schimmelpilze 207.
 — und Schwangerschaft 73.
 — Schwefeltherapie 228.
 — der Seeleute 212.
 — Staub 204, 206.
 — Stoffwechselstudien 195.
 — Sympathektomie 230.
 — tetanoide Grundlage 69.
 — Therapeutische Wege 226.
 — Therapie 226, 228.
 — thymicum 226.
 — und tuberkulöses Frühfiltrat 215.
 — und Tuberkulose 214, 215.
 — ungelöste Pneumonien 210.
 — Vagotonie 197.
 — Vererbbarkeit 198.
 — Wetterverhältnisse 220.
 Asthmafälle, Einteilung 201.
 — — ACTONS 200.
 Asthmamittel, holländische 226.
 Asthmatiker, Astheniker 200.
 — kleines Herz 200.
 Asthmolysin 227.
 Aszendenz 55.
 Athyreosis 67.
 Atopene 43, 47.
 Atophan 96.
 Atopic reagins 140.
 Atopie 4, 46, 77, 76.
 Atoxyl, diazotiertes 12.
 Atropin 155.
 Augenprobe mit Pollenextrakt 238.
 Augensymptome 257.
 Aura 271.
 Auslöschphänomen 39.
 Ausschälung der Tonsillen 262.
 Ausschaltungsdiäten 159.
 — nach ROWE 158.

- Auster 87.
 Auswurfuntersuchung 215.
 Autointoxikation 64, 276, 286.
 — gastrointestinale 186.
 Autovaccinen 124, 257, 262.
 Axillarislähmung 92.
 Azidose 72.
 — im Shock 16.
 Azolverbindungen 96.
- Backpulver** 84.
Bacterium coli 34.
 Bäcker 84.
 Bäckerasthma 84.
 Bäckerekezem 84.
 Bärenraupe 87.
 Bakterien 107, 121, 123, 177, 187, 206, 221.
 — Wirkungsmechanismus der 124.
 Bakterienbefunde aus Sputum 122.
 Bakterienerkrankung der Lungen 123.
 Bakteriensextrakte 123, 138, 213.
 Bakteriengifte 123.
 Bakterienprodukte 213, 221.
 Bakterienproteine 39, 313.
 — als Anaphylaktogene 314.
 Bakterienvaccine 122, 211.
 Bananen 85, 269.
 Bandwürmer 87.
 Barbitursäure 97.
 Basedowtyp 68.
 Bauern 208.
 Baumblütenpollen 234.
 Baumwolle 85, 223.
 Behandlung, unspezifische allergische 41.
 Benzolverbindungen 321.
 Bereitschaft, allergische 52.
 Berufswahl 84.
 Bett, allergenfreies 219.
 Bettmaterial 118, 177, 221.
 Bienengift 85, 184.
 Bienenstaub 86.
 Bienenstich 85.
 Bienenzüchter 86.
 Bier- und Weinextrakte 119.
 Bilions attacks 279.
 Bindehautkatarrh, paroxysmaler 257.
 Birnen 83.
 Blähungsbronchitiden bei Säuglingen 212.
 Blasenmethode nach GÄNSSLEN 63.
 Blasenversuch nach KAUFFMANN 20.
 Bleiasthma 222.
 Blütenpflanzen 241.
 Blumengerüche 256.
 Blumenkohl 269.
 Blütenpollen 241.
 Blut 15.
 — defibriniertes 27.
 Blutchemismus 16.
 Blutdruck 325.
 Blutdrucksenkung 33.
 Blutfleckenkrankheit 296.
 Blutfremdwerden körpereigener Substanz 327.
 Blutkrankheiten 327.
 Blutplättchen 28.
 Blutplättchenzerfall 166.
- Blutsenkungsgeschwindigkeit 128.
 Blutungen 93.
 Blutzucker 15.
 Blutzuckerkurven 51, 128.
 Bohnen 84, 279.
 Bohnenkrankheit 81.
 Botanische Karten und Statistiken 234.
 Brennessel 184.
 Brenzkatechin 101.
 Bronchialkatarrh, eosinophiler 231.
 Bronchialkrampf 194.
 Bronchialmuskelkrampf 33.
 Bronchialmuskulatur, hypertrophische 23.
 Bronchialsekrete 123.
 Bronchiektasien 213.
 Bronchien 209.
 Bronchitiden 123.
 Bronchitis, chronische 219.
 Bronchokonstriktion 194.
 Bronchopneumonischer Herd 263.
 Bronchospastische Gifte 211.
 Bronchovydrin 227.
 Brotextrakt 261.
 Buchweizen 207.
 Buchweizenerkrankungen 82.
 Buchweizenmehl 84.
 Bufidin 89.
 Bufonin 89.
 Bufotalin 89.
 Burgunderweine, rote 308.
- Calcinol** 156.
 Calcium 15, 73, 155, 161, 162, 191.
 — intravenös 103.
 — SANDOZ 156.
 Cantharidenblasenmethode 318.
 Cantharidenblasenversuch nach KAUFFMANN 128.
 Cantharidin 184.
 Cantharidinartige Stoffe 87.
 Capillare Resistenz 63.
 Capillaren 19, 21, 31.
 Capillarendothelien 19, 307.
 Capillargifte 27.
 Capillarskopie 62.
 Capillartoxikose 296.
 Carnivoren 23.
 Celluläre Theorie 19, 26.
 Cerealien 108.
 Champagner 309.
 CHARCOT-LEYDENSche Kristalle 254, 264.
 Chemikalien 186.
 Chemische Waschung der Luft 219.
 Chinin 93.
 Chininfieber 94.
 Chininidiosynkrasie 139.
 Chininkrätze 93.
 Chinon 99.
 Chinondiin 223.
 Chloralhydrat 97.
 Cholecystektomie 125.
 Cholecystitis 187.
 Cholesterin 11, 24.
 Cholesterinstoffwechsel 324.
 Cholin 35.

- Cholininjektionen 195, 279.
 Christbäume 223.
 Cinchophen 101.
 Citronen 85.
 Clauden 98.
 Codein 98.
 Colibacillenprotein 41.
 Colibakterien 125.
 Colica mucosa 265, 268, 269.
 Coliinfektion der Harnwege 125.
 Colonspasmen 268.
 Coniosporium corticale 222.
 Conjunctivalprobe 111.
 Conjunctivitis 255, 257.
 Coronararterien, Spasmen der 325.
 Corpus-luteum-Substanz 69.
 Cutivaccine 125.
 Cyamase 82.
 Cyanwasserstoffsäure 82.
 Cystitis, allergische 323.
- DALESche** Versuchsanordnung 23, 41, 77.
 Darm, Durchlässigkeit 64.
 Darmaffektionen 256.
 Darmasthma 265.
 Darmentleerung 160.
 Darmflora 185.
 Darmkatarrh, eosinophiler 148.
 Darmkatarrhe, eosinophile 264.
 Darmstörungen, funktionelle 268.
 Decarboxylierung 27.
 Decholin 282.
 Dehydrase 99.
 Dermatitis seborrhoides 320.
 — venenata 46.
 Dermographismus 62.
 — weißer 321.
 Desamidierung 27.
 — ungenügende 47.
 Desensibilisierbarkeit 17.
 Desensibilisierung mit cutanen Reaktionen 176.
 — spezifische 173.
 Diabetes 71.
 Diät 157, 271, 319.
 — allgemeine, für Allergiekranke 160.
 — gramineenfreie 252.
 — ketogene 74.
 Diätform von ROWE 159.
 Dialysate, eiweißfreie 12.
 Diamine 27.
 — cyclische 27.
 Diaminosäuren 18.
 Diathermiebehandlung 172.
 Diathese, allergische 44.
 — erworbene, allergische 72.
 — exsudative 3, 55.
 — hämorrhagische 258.
 — hemikranische 272.
 — kolloidoklasische 46.
 — neuro-arthritische 58.
 Diathesentabelle nach O. MÜLLER 58.
 Diazoniumverbindungen 12.
 Digalen 97.
 Dioxybenzolen 101.
- Dispersität 10.
 Disposition 2.
 — allergische 44, 61, 70.
 — idiopathische 3.
 — toxopathische 3.
 Dispositionsfaktoren 85.
 Douglasfichte 83.
 Drainage der Gallenwege 282.
 Drüsen, innere 65.
 Drüsenextrakte, sympathicometratische 66.
 Dünen und Sandboden 217.
 Duodenalsaft 34.
 Duodenalulcus 269.
 Durchfall 267.
 Durchlässigkeit des Darms 267.
 Durchleuchtung 215.
 Dustasthma 204.
 Dysbasia angiosclerotica 274.
 — angiospastica 6.
 Dysregulatio ammoniaci 287.
- Eczema infantum 320.
 — — Eiklarversuche 320.
 — solare 190.
 Echinococcuserkrankungen 88.
 Ecksche Fistel 23.
 Eichen 234.
 Eigeneiweißstoffe, Zersetzungsprodukte von 327.
 Ei und Milch 108.
 Eier 56, 83, 89, 224, 267, 269.
 Eiereiweiß 278, 319.
 Eigenserum- und Eigenblutbehandlung 165.
 Eigenserumtherapie 191.
 Eiklarallergie 58.
 Eiklarantikörper 320.
 Einfluß innerer Drüsen 69.
 Eingeweidewürmer 208.
 Einübung einer Reaktion 6.
 Einzelmenge der Mahlzeit 160.
 Eiterherde 187.
 Eiweißabbau, parenteraler 26.
 Eiweißabbauprodukte 150.
 Eiweißarme Kost 158.
 Eiweißkörper, Bedeutung der 11.
 Eiweißmolekül 78.
 Eiweißvermehrung 26.
 Eiweißzerfallstoxikose 322.
 Eklampsie 291.
 — Blutdrucksteigerung 292.
 — Adrenalinartige Stoffe 294.
 — und Krampfurämie 294.
 — Nierenerkrankung 294.
 — und Peptone 294.
 Ekzem 172, 315.
 — Ätiologie des 316.
 — Alimentäre Allergene 319.
 — alimentäre Entstehung des 317.
 — Alttuberkulin 322.
 — Diätetische Maßnahmen 322.
 — Eier 319.
 — und Gewerbe 321.
 — Hühnereiweiß 320.
 — Jahreszeitliche Schwankungen 318.
 — Kalbfleisch 320.

- Ekzem, Kartoffel 320.
 — Kuhmilch 319, 320.
 — Mehl 320.
 — Pepton 322.
 — PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Reaktion 320.
 Ekzemallergie, Passive Übertragung 318.
 Ekzematiker, latente 317.
 Ekzematoid, spätexsudatives 320.
 Ekzembereitschaft, Prüfungsmethode der 316.
 Ekzeme, Eintrittspforten 320.
 — bei Meerschweinchen 318.
 — Reizbestrahlung der Milz 322.
 Ekzemproben, allergische 317.
 Elektrizität, atmosphärische 220.
 Elektrokardiogramm 32, 326.
 Elektrolytgleichgewicht 15.
 Elimination diets 159, 160.
 — Rowesche 161.
 Eliminationsdiäten 268.
 Emetin 321.
 Encephalitis, postvaccinale 5.
 Endothelien 21.
 Endothelolyse 20.
 Endotoxine 39.
 — bakterielle 314.
 Engramme, mnemische 6.
 Enkelgeneration 43.
 Enterale Zufuhr des Antigens 9.
 Enteritis anaphylactica 91, 264, 268.
 — membranacea 265.
 Enterocolitis membranacea 267.
 Entziehungversuch 126.
 Entzündung, Fernwirkungen der 33.
 — hyperergische 5, 22.
 Entzündungshemmung 166.
 Entzündungsprozesse, lokalisierte 61.
 Enuresis nocturna 324.
 Eosinophilie 142, 193, 321.
 — und Arzneitoxikosen 148.
 — Digitalis 145.
 — und Fette 149.
 — konstitutionelle 70, 144.
 — lokale 144.
 — an passiven allergischen Injektionsstellen 149.
 — nach Pilocarpin-Physostigmininjektionen 144.
 — postinfektiöse 146.
 — posttoxische 145.
 — und toxische Abbauprodukte 148.
 — Vagastonus 145.
 Eosinopenie 145.
 Eosinophile Diathese 143.
 Eosinophile und Eiweißabkömmlinge 148.
 — und Insulin 146.
 — Kammerzählung 143.
 — und Milz 146.
 Eosinophile bei Tuberkulose 149.
 Eosinophilenbestand, Labilität des 147.
 Eosinophilenkurve 57, 146.
 — Schwankung der 150.
 Eosinophilenchwankung, toxische 145.
 Ephedra vulgaris 154.
 Ephedralin 155.
 Ephedrin 154.
 Ephetonal 155.
 Ephetonin 154, 155.
 Ephetoninverarbeitungen 252.
 Epidermisbestandteile 176, 254.
 Epidermisprodukte, tierische 118.
 Epilepsie 272, 283, 326.
 — Alkalose 287.
 — Cholesteringehalt 285.
 — Eiweißabbauprodukte 285.
 — Eosinopenie und Eosinophilie 289.
 — Harngiftigkeit 285.
 — Harnsäurestoffwechsel 284.
 — Hungerdiät und Fettkost 287.
 — durch Hyperventilation 287.
 — Intervalläre Schwankungen 286.
 — Ketogene Diät 288.
 — und Migräne 273, 284.
 — Milch 290.
 — Nahrungsproteine 288.
 — Peptonbehandlung 298.
 — Röntgenstrahlen 290.
 — Serotoxine 285.
 — Stoffwechselprodukte 285.
 — Tuberkulin 290.
 — Vagotonie 284.
 — Vererbbarkeit 283.
 Epileptische Dämmerzustände 272.
 Epithelkörperchen 65.
 Erbfaktor, recessiver 54.
 Erbfaktoren 54.
 Erbrechen, isoliertes periodisches 266.
 Erdbeeren 83, 269.
 Erinnerung, gefühlsbetonte 51.
 Erkrankung der oberen Luftwege 211.
 Ermüdungsurticaria 187.
 Ernährung 72, 255.
 Erntemilbe 86.
 Erschöpfung der gesamten Haut 141.
 Erythem des 9. Tages 102.
 Erythema iris toxicum 95.
 — multifforme 315.
 Erytheme blanc 79.
 Erythrocyten 77.
 Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit 153.
 Erythrocytensenkungsmethode 152.
 Essigsäure 99.
 Euglobulin 10, 13, 77.
 Eumydrin 155.
 Expositionsmethoden 126.
 Expositionsversuch 126.
 Exsudation 62, 75, 166.
 Exsudative Diathese 316.
 Extraktbereitung 128.
 — Hauptphasen der 138.
 Extrakte, Bakterien 138.
 — nach BERGER und HANSEN 137.
 — nach COCA und MILFORD 132.
 — aus Eiern 130.
 — Eiweiß 134.
 — Federn 132.
 — aus Fleisch 130, 134.
 — nach FRUGONI 137.
 — Hausstaub 134.
 — Kaninchen- und Meerschweinchenhaar 132.
 — Katzenschuppen 134.

- Extrakte, Mehl 135.
 — Milch 132.
 — Milch-Glycerin 135.
 — Nahrungsmittel 129.
 — Nüsse, Samen, Gewürze, Kaffee, Kakao, usw. 133.
 — Pferdeshuppen 132.
 — — und Menschenschuppen 134.
 — Pflanzliche Proteine 129.
 — Pollen 129.
 — Puder 134.
 — Schimmelpilze 134, 137.
 — nach STORM VAN LEEUWEN 130.
 — Tierhaare 129.
 — Tierische Proteine 129.
 — Weizen, Eier, Milch 136.
 — Ziegen-, Katzen-, Hundehaare, Schafwolle, Rindschuppen 132.
 Extraktionsflüssigkeit nach COCA und MILFORD 133.
 Extraktrezepte des Instituts ROBERT KOCH-Berlin 134.
 Extraktvorschrift nach C. A. ROTHENHEIM 135.

 Fabrikextrakte 131.
 Familienforschungen 54.
 Federkopfkissen 118.
 Federn 93, 107, 108, 110, 120, 177, 207.
 Federsubstanzen 118.
 Felsol 227.
 Fibrinferment 37.
 Fibrinogen 13.
 Fieberverlauf 39.
 Filtervorrichtungen 220.
 — moderner Kampfgasmasken 220.
 Fische 108, 278, 88, 110, 267.
 Fischfleisch 261.
 Fischidiosynkrasie 80, 321.
 Fischvergiftung 285.
 Fleisch und Serum 108.
 Flimmerskotom 271.
 Flockung 37.
 — kolloidale, micelläre 25.
 Flohkraut 82.
 Flohquaddel 85.
 Floretseide 118.
 Fluorophyl 82.
 Flußtäler 217.
 Folien-Jonometer nach WULFF 135.
 Fonction proteopexique 150.
 Food Allergy 270.
 FORSSMANN-Antigen 11.
 Fragebogen 327.
 Frösche 89.
 Froschniere, lebende 323.
 Früchte 267.
 Früh- und Spätgifte 166.
 Frühes Lebensalter 204.
 Frühjahr 60.
 — biologisches 73, 220.
 Frühjahrsfieber 237.
 Frühreaktion 138.

 Gallebrechen 266.
 Gallenblase 268.
 Gallenblasenkoliken 269.
 Gallenwege 270.
 — infektiöse Prozesse der 124.
 Gastralgien 265.
 Gastrin 33.
 Gastroenteritis 88.
 Gastroxynsis 265.
 Gefäßcapillaren 62.
 Gefäßdurchlässigkeit 189.
 Gefäßendothelien 17.
 Gegenden, feuchte 221.
 — tief gelegene 209.
 Geisteskrankheiten 55.
 Gelatine 11.
 Gelbrüben 269.
 Gelenkrheumatismus und Allergie 310.
 — Konstitution 310.
 Gelenkschwellungen, intermittierende 306.
 Gemüse 108.
 Generation, dritte 52.
 Gerinnbarkeit 15.
 Gerinnungstoxine 38.
 Gerinnungsvorgänge 25.
 Germanin 38, 182.
 Gerstenmilbe 86.
 Geschwülste 327.
 Gesichtsmaske 219.
 Gesichtspuder 257.
 Gestationssymptome 291.
 Getreide 319.
 — Pollen 238.
 Getreidehändler 208.
 Getreidemehl 278.
 Getreidepilze 80.
 Gewebsallergie, lokalisierte 262.
 Gewebskulturen 22.
 Gewebszellen, fixe 29.
 Gewebszertrümmerung, sterile 28.
 Gewerbeekzeme 321.
 Gicht 272, 302.
 — und Allergie 304.
 — und allergische Diathese 305.
 — kolloidchemischer Prozeß 305.
 Gichtanfälle 305, 307.
 — akute 304.
 — und Harnsäurestörung 307.
 — und kolloidoklasische Shockzustände 304.
 — Weine 308.
 Giftpilze 82.
 Giftsumach 83.
 Gleichgewicht, kolloidales 25, 37, 46.
 Globin 18.
 Globuline 13, 128.
 Globulinreaktion nach ERICH MEYER und MICHELS 127.
 Glomeruli 323.
 Glycerin-Salzmethode 242.
 Glycirenane 227.
 Glykogendepot 65.
 Glykokoll 192, 193.
 Gräser und Riedgräser der Umgebung Münchens 236.
 Graminol 251.
 Graphisches Verfahren 116.
 Grenzschichten der Zellen 12, 22.
 Grippe 70, 71, 210.

- Grippemischvaccine 177.
 Grippevaccine 210.
 Grundmoränengebiete 217.
 Grundwasserspiegel 217.
 Gruppenextrakte 107.
 Gruppenreaktionen 110, 120.
 Gummi 263.
 Gynergen 282.
- Haare 93, 107, 108, 177.
 Hämagglutinine 47.
 Hämato- und Isohämatotherapie 165.
 Hämaturie 93, 324.
 Hämoglobin 11.
 Hämoglobinurie, Autokolloidoklasie a frigore 301.
 — paroxysmale 301.
 — Rote Blutkörperchen als Antigene 301.
 Hämoklasische Krise 150, 225, 240, 289.
 — — und nervöse Reflexwirkung 151.
 — — und vegetatives Nervensystem 153.
 Hämolyse 47, 48, 301.
 Hämorrhagische Allergie 299.
 — Diathese 258.
 Häuser, massiv gebaute 220.
 Halbantigene 11, 49.
 Halssympathicus 229.
 Haptene 11, 49.
 Harnblase 33.
 Harnsäure und allergische Entzündungen 307.
 — Funktion eines Sensibilisators 308.
 — Injektionsversuche 303.
 — Vermehrung der 302.
 Harnsäureausscheidung bei Asthmatikern 303.
 Harnsäurestoffwechsel 157, 302, 306.
 Harnuntersuchung, bakteriologische 125.
 Harnwege, Infektion der 187.
 Harze 83.
 Haus- und Klimaallergene 321.
 Hausmilben 209.
 Hausschimmelpilze 209.
 Hausstaub 120, 206.
 Hausstauballergen 213.
 Haut 16, 59.
 — blonde 63.
 — Epithel 316.
 — Innere Drüsen 316.
 — Papillarkörper 316.
 — Shockgewebe 316.
 — Subcutanes Bindegewebe 316.
 Hautempfindlichkeit, Abnahme der 176.
 Hautextrakt 170.
 Hautkrankheiten 70, 315.
 Hautproben 105.
 — mit Histaminlösungen 119.
 — kindliches Material 120.
 — lymphagoge Reaktionen 120.
 — Pauseverfahren 116.
 — Reaktionstypen (BERGER) 112.
 — unspezifische Beeinflussungen 105.
 Hautquaddel-Histologie 113.
 Hautreaktionen 104.
 — mit bakteriellen Extrakten 213, 312.
- Hautreaktionen mit Bakterienvaccinen 179.
 — Täuschungsmöglichkeiten 116.
 Hautrötung 172.
 Hautschuppen 206.
 Hefe 84.
 Helisen 248.
 Helminthen 121.
 Helminthiasis 87.
 Hemikrania 271.
 Heparin 173.
 Herbivoren 23.
 Herbstheufieber 237.
 Herbstheufieberfälle 207.
 Herbstheuschnupfen 234.
 Herdinfektion 209.
 Herdnephritiden 323.
 Heredität 54.
 — und Anaphylaxie 52.
 Hering 89.
 Herpes 269.
 — labialis 57.
 — menstrualis 315.
 Herpetiker 57.
 Herz, Blockerscheinungen 326.
 — Galopprrhythmus 326.
 — Rhythmus- und Leitungsstörungen 326.
 — Tachykardie, paroxysmale 326.
 — und Gefäßstörungen durch Allergie 324.
 Hétéroallergie hémorrhagique 299.
 Heufieber 220, 232.
 — Äquivalenten 242.
 — Alimentäres Entstehen 252.
 — Alter 239.
 — Augentropfen 252.
 — B-Typen 233.
 — Behandlung nach COCA 245.
 — Beschleunigte Impfmethode 247.
 — Darmstörungen 242.
 — Dauerbehandlung 248.
 — Dauerheilung 247.
 — Desensibilisierungsmethoden von CLOCK 245.
 — Diätetische Maßnahmen 252.
 — Disposition zu 233.
 — Ephetonin 251.
 — Erblichkeit 232, 233.
 — Expositionsfaktor 234.
 — Extrakte 242.
 — Fabrikextrakte 244.
 — ganzjährige Behandlung 247.
 — Hautreaktion 241.
 — Lokale Applikation der Extrakte 250.
 — Lokale Reaktionen 250.
 — Lokal- und Subcutanbehandlung 250.
 — Mischextrakte 244.
 — Ophthalmoreaktion 241.
 — Propeptantherapie 250.
 — prophylaktische Desensibilisierung 244.
 — Röntgenbestrahlung 253.
 — Schnupfpulver 252.
 — Selbstherstellung der Extrakte 250.
 — Spontanheilung 247.
 — Therapie 243.
 — Tuberkulinbehandlung 251.
 — unspezifische Injektionsbehandlungen 251.
 Heufieberallergen 239.

- Heufieberbund 254.
 Heufieberneuritis 243.
 Heufieberpflanzen, Listen der 236.
 Heufiebertherapie: Cutanmethode 250.
 Heuschnupfen 171.
 — Ekzem 243.
 — Hautprobe 240.
 Himbeeren 83.
 Hirtenscher Sauerstoffapparat 227.
 Histamin 24, 27, 28.
 — Antagonismus zum Adrenalin 32.
 — Beziehung zu inneren Drüsen 32.
 — Beziehungen zur Leber 33.
 — — zu Magen und Darm 33.
 — biologische Wirkungsweise des 28.
 — im Urin 34.
 — Wirkung auf das Blut 34.
 — — auf die Gefäße 31.
 — — auf die Haut 35.
 — — auf das Herz 32.
 — — auf die Lungen 32.
 — — auf das vegetative Nervensystem 35.
 Histaminähnlicher Stoff, Freiwerden eines 30.
 Histaminähnliche Substanzen 27.
 Histaminartig wirkende Substanz 31.
 Histaminartige Substanzen 26, 221, 267.
 — — Freiwerden von 29.
 Histaminbehandlung 282.
 Histamininjektionen 164.
 — histologische Wirkung von 29.
 Histaminlösungen, Injektion von 170.
 Histaminquaddeln 30, 35, 190.
 Histidin 27, 28.
 Histio-Monocyten 16.
 Histone 10, 18.
 Hitzeallergie 103.
 Hochgebirgsaufenthalt, 219.
 Höhenorte 183, 216.
 Höhensonne 172, 228.
 Holzarten 321.
 Honig 326.
 Hormone 65.
 Hormonpräparate 69, 172.
 Hühnereier 89, 90, 99, 261.
 Hühnereiweiß 319.
 Hülsenfrüchte 108.
 Hummer 87.
 Hund 16.
 Hungertage 157.
 Husten 257.
 Hydrargyricum 101.
 Hydroa aestivale 103.
 Hydrochinon 101.
 Hyperchlorurie 73.
 Hypereosinophilie, konstitutionelle 144.
 Hyperergie 4.
 Hyperglykämie 15.
 Hyperplasie, thymolymphatische 72.
 Hyperproteinplasie 26.
 Hypersensitiveness 4, 46.
 Hypertension, transitorische 325.
 Hypertherman 167.
 Hyperthermaninjektionen 321.
 Hyperthermie 172.
 Hyperthyreose 67, 256.
 Hypertonie 324.
 Hypertonie, essentielle 324.
 Hypnososen 79.
 Hypocalcämie 15.
 Hypochlorurie 73.
 Hypophyse 32, 65.
 Hypophysenbestrahlungen 170.
 Hypophysenhinterlappen 66.
 Hypophysenhinterlappenextrakt 69.
 Hypothyreoidismus 67.
 Hytatidenflüssigkeit 88.
 Ichthyosis 55.
 Idiopathien 74.
 Idiosynkrasien 2, 53, 71, 74, 80.
 — allergische 75, 93.
 — isotoxische 75, 81, 87, 93.
 — pharmakologische 75.
 Iktrogen 82.
 β -Imidazolyläthylamin 28.
 Iminol 227.
 Immunisierung 48.
 Immunkörper 13.
 Impetol 282.
 Indoläthylamin 27.
 Infektionen 94, 186.
 — und allergische Disposition 71.
 — der Respirationsorgane 210.
 Infektionsfokus 313.
 Infektionsgifte, Störung der Leberfunktion 315.
 Infektionsherde 187, 257, 267.
 Infektionskrankheiten 39.
 — Fiebertypen der 314.
 Infektionszustände 70, 72.
 Infektionszustand der Bronchien 209.
 Infektiöse Zustände 256.
 Inhalation 106.
 Inhalationsallergene 109, 121.
 Inhalationsasthma 222.
 Inkubation 40.
 Inkubationszeit der Infektionskrankheiten 313.
 Innere Sekrete 157.
 Insekten 85, 86, 182.
 — Pollen 238.
 Insulin 65, 100.
 Interferenzphänomene 10.
 Intermittierende Gelenkschwellung 302.
 Intracutaninjektionen 174.
 Intracutanprobe 109.
 — Technik der 110.
 Intracutanreaktionen mit bakteriellen Vaccinen 179.
 Ipecacuanha 222.
 Isalan 155.
 Ischämie 323.
 JADASSOHNsche Lappchenprobe 110.
 Jahreszeit 60, 220.
 Jahreszeitliche Krankheitsbereitschaft 60.
 — Schwankungen 73.
 JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion 99.
 Jequiritybohne 82.
 Jod 78.

- Jodacne 94.
 Jodbasedow 95.
 Joddosen, kleinste 252, 257.
 Jodgehalt des Blutes im Shock 74.
 Jodidiosynkrasie 94.
 Jodoform 95, 99.
 Juckreiz 83.

 Kälteallergie 103.
 Kälteeinbrüche 220.
 Käse, alter 221.
 Kaffee 271.
 Kalium 15, 73, 162.
 Kalksalze 155.
 Kammer, allergenfreie 218, 219, 321.
 Kaninchen 16.
 Kaninchenasthma 204.
 Kaninchenhaare 177.
 Kapok 121, 177, 221.
 Kartoffelasthma 202.
 Kartoffeln 261, 269, 319.
 Kationorm 162.
 Kautschuk 263.
 Keimplasma 55.
 Kennzeichen der allergischen Entzündung 6.
 Keratitis parenchymatosa 9.
 Ketogene Diät 227.
 Keuchhusten 211, 219.
 Kichererbse 82.
 Kies 217.
 Kindereczem 320.
 Kissen 118, 205.
 Klärungsmittel 309.
 Klimaallergen A 121.
 Klimaallergene 106, 182, 221.
 Klimafaktoren 217.
 Klimakammer 220.
 Klimakterium 321.
 Klimawechsel 183.
 Kochsalz 99.
 Kochsalzentziehung 160.
 Kochsalzfreie Kost 161, 162.
 Kochsalzstoffwechsel 185.
 Körperwärme 15.
 Kohlehydraternahrung 72.
 Kolloide, hydrophile Eigenschaft der 189.
 Kolloidoklasie 25.
 Kolospasmus 265.
 Komplementbindungsversuch 14.
 Komplementschwund 17.
 Komplementtiter 17.
 Koniferen 83.
 Konstitution 44.
 — allergische 42.
 — hypothyreotische 67.
 — typische allergische 68.
 Konstitutionspathologie 44.
 Konstitutionstypen 45, 56.
 Kontaktdermatitis 110.
 p₁-Konzentration des Blutes 16.
 Kopfhautschuppenextrakte 126.
 Kost, eiweißarme 191.
 Krabben 87.
 Krampfbereitschaft, tetanische 60.
 Krampfgifte 124.

 Krebse 87.
 Kreislauf 14.
 Kreosot 164, 186.
 Kröten 89.
 Kuhmilchidiosynkrasie 78.
 Kumulation, funktionelle 2.

 Labyrinthödem 258.
 Lappchenmethode nach JADASSOHN 126.
 Lappchenprobe 317, 321.
 Laich- und Brunstgift 88.
 Laktophenin 96.
 Latenzzeit 19.
 Lathyrismus 82.
 Lebensalter 80.
 Leber 14, 23, 64, 185.
 — Entgiftungsfunktion der 65, 267.
 Leberatmung 33.
 Leberautointoxikation 24.
 Leberautolyse 24.
 Lebercapillaren 20.
 Leberpräparate 173.
 Leberzellen, entgiftende Kraft der 186.
 Lecithin 36.
 Lehm Boden 217.
 Leinöl 82.
 Leinsamenerkrankungen 82.
 Leukämie 305.
 Leukocytenzahl, Schwankungen 151.
 Leukocytose 172.
 Leukopenie 15, 16.
 Lichen 315.
 — Vidal 321.
 Lichteinwirkung 187.
 Lichtidiosynkrasie 102.
 Lichtsensibilisierung 82.
 Lichturticaria 187.
 Lindenpollen 234.
 Lipide 11.
 Lokale Reaktion 179.
 Luetin 315.
 Luetinreaktion 59.
 Luftallergene 206, 207, 218, 255.
 Luftbakterien 121.
 Luftdruckanstieg 240.
 Luftdrucksenkung 240.
 Luftelektrische Verhältnisse 220.
 LUTHLEN-URBACHSches Propeptanverfahren
 160.
 Luminal 97, 104.
 Lungencapillaren 194.
 Lupinenkrankheit 82.
 Lymphadenitis 111.
 Lymphangitis 111.
 Lymphatismus, exogener 72.
 Lymphocytose 17.

 Magen-Darmkanal 14.
 Magen-Darmschleimhaut, konstitutionelle
 Minderwertigkeit der 64.
 Magen- und Darmstörungen 86.
 — — allergisch-anaphylaktische 264.
 Magengeschwür 269.
 Magensaft 34.
 Magensaftsekretion 34.
 Magnesium 162.

- Magnesiumsulfat 60.
 Magnesiumthiosulfat 170.
 Malaria 94, 260, 287.
 Mallein 315.
 MALPIGHISCHE Körperchen 323.
 Mangobaum 83.
 Masern 314.
 Matratzen 118, 205.
 Matratzenproben 126.
 Mayonnaise 268.
 Medinal 97.
 Meerschweinchen 16.
 — hereditär anaphylaktische 53.
 Mehl 84.
 Mehlallergie 84.
 Mehlprodukte 261.
 Mehlstauballergiker 50.
 Mehlverbesserungsmittel 84.
 Mehlwürmer 207.
 Melubrin 95.
 MENDELSCHES Gesetz 55.
 Menformon 69.
 Mengenverhältnisse für Injektion und Re-
 injektion 13.
 MENIÈRESche Symptome 258.
 MENIÈREScher Symptomenkomplex 282.
 Meningitis serosa 258.
 Menschenhautschuppenextrakt 118, 126.
 Menschenschuppen 119.
 Menschenserum, Sensibilisierung gegen 92.
 Menstruationsperiode 69, 186.
 Mentha pulegium 82.
 Menthol 85.
 Meß- und Registrierverfahren der Haut-
 proben 112.
 Metalle 101.
 Methylenblau 94.
 Metol 98.
 Miasmen 206, 209, 217.
 — Natur der 221.
 Miasmenfreie Zimmer 183.
 Miesmuschel 87.
 Migräne 36, 55, 146, 254, 266, 271, 326.
 — abdominale 279.
 — Allergenfreie Kammer 278.
 — Allergische Gefäßdilatation 275.
 — und Asthma 277.
 — DANYSZSche Vaccine 278.
 — Darmfäulnis 276.
 — Eiweißabkömmlinge 279.
 — Eiweißarme Kost 279.
 — Eiweißzufuhr 281.
 — Eosinophilie 277.
 — und Ermüdung 274.
 — Gefäßtheorie 274.
 — GERSON-Diät 281.
 — Heredität 272.
 — Intrakranielles Ödem 275.
 — Klimatische Einflüsse 278.
 — Konstitution 272.
 — Luminaltherapie 281.
 — Moloidtabletten 282.
 — Nahrungsmittel 278.
 — Nicotin 275.
 — Peptonbehandlung 282.
 Migräne, Propeptane 282.
 — Röntgenbestrahlung 282.
 — Störungen der Transmineralisation 281.
 — Stoffwechselprodukte 275.
 — Substanzen im Blut 280.
 — Therapie 280.
 — Ursolallergie 278.
 — Vasospastische Theorie 274.
 — Vegetabilische Kost 281.
 — Vererbung 273.
 — Verstopfung 276.
 — Weibliche Genitalfunktion 276.
 Milben 86, 121, 182, 207, 208, 255.
 Milbenhaltiger Hafer 208.
 Milbenkäse 86.
 Milbenstaub 86.
 Milch 167, 261, 269, 279, 319, 324.
 — und Ei 108.
 Milkschokolade 277.
 Milzbehandlung 173.
 Milzextrakt 147.
 Milzpräparate 172.
 Milzsaft 147.
 — eiweißfreier 322.
 Mineralstoffwechsel 72.
 Mischpollenextrakte 245.
 Mischvaccine 211.
 Möbel- und Bettfüllungen 255.
 Monoamine 27.
 Monovalente Reaktion 119.
 Moor und Lehm 217.
 Morbus Basedow 95.
 Mottenstaub 87.
 Müller 84.
 Multaglut 84.
 Multiple sensitization 120.
 Multisensibilität 120.
 Muscarin 36.
 Muscheln 87.
 Muskulatur 14.
 — glatte 19, 21, 22.
 Mytilokongestin 87.
 Myelitis 82.
 Nachreaktion 109.
 Nahrungseiweiß 55.
 Nahrungs- und Genußmittel 83.
 Nahrungsmittel 92, 107, 175.
 — rohe und halbrohe 268.
 — täglich genossene 160.
 Nahrungsmittelallergene 109.
 Nahrungsmittelallergien 162, 186, 267, 325.
 — angeborene 56.
 — am Röntgenbild 268.
 Nahrungsmittelextrakte 119.
 Nahrungsmitteltagebuch 158.
 Nasen-Racheninfekte 211.
 Nasenschleimhaut, Prüfung der 240.
 Natrium bicarbonicum 193.
 Natriumcitrat 99.
 Nebenhöhleneriterungen 262.
 Nebenhöhlenerkrankungen 213.
 Nebennieren 65, 225.
 Nebenniereninsuffizienz 69.
 Nephritis 34.

- Nephritisgenese, vasospastische 323.
 Nervenerkrankungen 327.
 Nervenfasern 24.
 Nervensystem, vegetatives 14, 16, 78, 188.
 — Zentral- 14.
 Nesselsucht 184.
 — Histopathologische Genese der 188.
 Neuralgien 125.
 Neuritis und Polyneuritis nach Serumtherapie 92.
 Neuroarthritismus 58.
 Neurodermitis 315.
 Neurorezidiv 99.
 Neurovasculärer Apparat, spezifische Reizbarkeit 79.
 Nickel 102.
 Nickelkrätze 102.
 Nicotin 85.
 Niederschläge 220.
 Niederungen 217.
 Nieren und Allergie 322.
 Nierenerkrankungen 323.
 Niereninsuffizienz 271.
 Nierenkolik, allergische 324.
 Niesreiz 255.
 Nirvanol 97.
 Noonsche Einheit 242.
 Normalserum, desensibilisierende Wirkung des arteigenen 39.
 Normergie 4.
 Nucleinsäure 106.
 Nucleoproteide 11.
 Nüsse 269, 279.

Oberflächenspannung 16.
 Obstipation, spastische 268, 269.
 Odol 96, 321.
 Ödem, angioneurotisches und intermittierende Gelenkschwellungen 306.
 Oedème blanc 263.
 — rouge 263.
 Öle 83.
 — harzige 321.
 Operationen und Allergie 327.
 Ophthalmoreaktion 90.
 Orangen 269.
 Organminderwertigkeiten 45.
 Organanaphylaxie 23.
 Orthoform 98.
 Ovalbumin 320.
 Ovarials substanz 69.
 Ovarien 225.
 Ovoidglobulin 320.
 Oxalurie 279.
 Oxyphile 57.
 Oxyuren 255.
 Oxyuriasis 270.

Palisanderholz 321.
 Pankreashormon 69.
 Pankreassekretion 34.
 Parachinondiimin 101.
 Paraffinöl 160, 161.
 Paraldehyd 97.
 Parallerie 5, 60.
 Paramäcien 22, 25.

 Paraphenylendiamin 98, 101.
 Parathyreoidea 66.
 Parathyroidin 69.
 Partialkonstitution 64.
 Pathergie 5.
 Pathologie, funktionelle 4.
 Pediculoides 86.
 — ventricosus 207.
 Pemphigus 83.
 Pepton 163, 191, 278.
 Peptonbehandlung 163.
 Peptone, spezifische Selbstbereitung 162.
 Peptoninjektionen, intracutane 164.
 Peptonvergiftung 19, 162.
 Perennial Hay Fever 257.
 — treatment 247.
 Perisalan 155, 227.
 Permeabilität der Blutcapillaren 166.
 — der Gefäßwände 259.
 Persil 321.
 Pesotoxine 285.
 Pferdeallergie 110.
 Pferdeasthma 204.
 Pferdehaar 290.
 Pferdehautschuppen 107, 127.
 Pferdeschuppen 119.
 Pferdeserum, Überempfindlichkeit gegen 56.
 Pflanzen 83.
 — insektenpollentragende 238.
 — und Pflanzenstoffe 104.
 — windpollentragende 238.
 Phallin 82.
 Pharmazeuten 222.
 Phenacetin 94, 96, 97.
 Phenetidine 96.
 Phenyläthylamin 27.
 Phenylchinolincarbonsäure 96.
 Phenylgruppe 97.
 Phleum pratense 234, 244.
 Photographendermatitis 98.
 Phrynin 89.
 Phrynolysin 89.
 Pillen, skeptophylaktische 175.
 Pilocarpin 196.
 Pilze 83.
 PRUQUET-Reaktion 168.
 Plasma, CO₂-Kapazität des 16.
 — physikalische Beschaffenheit 16.
 Pneumonie 123, 210, 212.
 Podophyllin 222.
 Pokervot 222.
 Pollantin 251.
 Pollen 107, 108, 212, 232, 290.
 — Allergenspezifität der 240.
 — aus Gewächshäusern 239.
 — ölige Suspension 250.
 Pollenallergie, atypische Verlaufsarten 242.
 — Diagnostische Prüfung 243.
 — Tiere 239.
 Pollenarten 235.
 Pollendialysat 250.
 Polleneinheiten 242, 246.
 Pollenextrakte 238.
 — der engeren Heimat 247.
 — Maximaldosen der 246.
 Pollenpulver 241.

- Pollensubstanz, Natur der 239.
 Pollentoxin 82, 232.
 Pollinose 232.
 Pollysat 246.
 Polyarthritis, Komplementschwund 312.
 Polyneuritis 92.
 Polypeptide 18, 27, 40.
 Polyurie 271.
 PONNDORFSche Methode 176.
 PONNDORF-Mischung B 125.
 Porit 84.
 Porphyrine 103, 187.
 Porphyrimus 103.
 Präciti-pinogen 25.
 Präcipitine 10, 13, 25, 36, 49.
 PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Methode 139.
 — — Blasenmethode nach KÖNIGSTEIN-
 URBACH 142.
 — — Fernauslösung nach URBACH 142.
 — — Modifikation 141.
 — — Normale Versuchstiere 142.
 — — orale Auslösung 142.
 Primelextrakt 12.
 Primelidiosynkrasie 49.
 Primelkrankheit 83.
 Primin 99.
 Propeptane 159, 326.
 Propeptankost nach URBACH 159.
 Protamine 10, 18.
 Proteine, alkylierte und acylierte 10.
 Protein- und Reizkörpertherapie 162.
 Proteinkörpertherapie, unspezifische 165.
 Proteinogene Amine 280.
 — Kachexie 89, 90.
 Proteinschädigung 173.
 Proteose im Urin 128.
 Prothrombin 38.
 Prozessionsspinnerraupe 87.
 Prurigo 315, 321.
 — BESNIER 224, 321.
 Pruritus 315.
 Pseudoglobulin 13.
 Pseudoreaktionen 110.
 Psyche 51.
 Psychoneurosen 327.
 Pubertät 61.
 Purinring und Darmflora 303.
 Purinstoffwechsel 302.
 Purpura, anaphylaktoide 298.
 — SCHÖNLEIN-HENOCHSche 296.
 — — Anlageschwäche des Capillarsystems
 298.
 — — Bakterielle Allergene 299.
 — — Blutplättchen 297.
 — — Capillaren 297.
 — — Differentialdiagnose 297.
 — — Disposition und Konstitution 298.
 — — Grad der Wanderschlaftung 300.
 — — Hämolytische Streptokokken 300.
 — — Hautallergie gegen Tuberkulin 298.
 — — Histamin 299.
 — — Proteinkörperinjektionen 297.
 — — Shockgifte 299.
 — — Stomakace 300.
 — — Therapie 300.
 — — Urinproteose 300.
 Pyramidon 71, 77, 95, 141.
 Pyramidonidiosynkrasie 124.
 Pyretiker 57.
 Quaddelgröße 110.
 Quaddeln, allergische 30.
 Quarzlichtbestrahlung 172, 322.
 Quecksilber 99, 101, 141.
 Quellungs-bereitschaft der Gewebe 259.
 Quellungs- und Entquellungserscheinungen
 189.
 QUINCKESches Ödem 68, 81, 146, 257.
 — — alimentär-enterale Entstehung 261.
 — — bakterielle Antigene 262.
 — — enteritische Störungen 260.
 — — Eosinophilie 263.
 — — und Heredität 258.
 — — Lunge 261.
 — — Parathyreoideaextrakt 264.
 — — Schilddrüsenpräparate 260.
 — — seelische Erregungen 259.
 — — Tabakrauch 263.
 — — bei Tieren 261.
 — — und Urticaria 258.
 Quotientin 252.
 Radiumbestrahlung 226.
 Ragweed 234, 237.
 Randmoränengebiete 217.
 Ranunkel 241.
 Rassen 56.
 RAYNAUDSche Gangrän 6, 58.
 Reagine 43, 47.
 — atopische 42, 47.
 Reaktion, lokale 179.
 — monovalente 119.
 Reaktionskörper 13.
 Reaktionskörperbildung 49.
 Reaktionssubstanzen im Blut 139.
 Rezeptoren 47.
 — angeborene und vererbare 47.
 Reflexasthma 201, 211.
 Reflexe, bedingte 6.
 Reflexneurose 193.
 Reflexrhinitis 256.
 Registrierverfahren allergischer Reaktionen
 116.
 Reinigung des BERKEFELD-Filters 138.
 Reis 84, 319.
 Reizkörperinjektion, entzündungshemmender
 Effekt der 166.
 Rekontakte 5.
 Resistenz, natürliche 40.
 Resorcin 101.
 Respirationsapparat 14.
 Respirationsorgane, infektiöse Erkrankungen
 der 212.
 Reststickstoff 15.
 Reticulin 24.
 Reticuloendotheliales System 63.
 Reticuloendothelien 5, 21, 147.
 Rhabarber 268.
 Rheumatismen 125.
 Rheumatismus: Ätiologie des 311.
 — Albumosenartige Proteose 312.

- Rheumatismus, Grundsubstanz des Bindegewebes 310.
 — Hyperergisches Infiltrat 310.
 — Sensibilisierung 311.
 — Streptokokken 310.
 Rhinitis vasomotoria 157, 254.
 — vasomotorische 84, 232.
 Rhinostop 257.
 Ricin 82.
 Ricinempfindlichkeit 43.
 Ricinussamen 82.
 Röntgenbestrahlungen 170, 171, 211.
 Roggenmehl 84.
 Roggenmehl 84, 256, 278.
 Roggenpollen 234, 241.
 Rohkost 161.
- Säure-Basengleichgewicht 72, 73, 319.
 Säurebildung, abnorme 186.
 Säuretherapie 73.
 Saisonerkrankungen 60.
 Salat 268.
 Salamandin 89.
 Salamander 89.
 Salbei 85.
 Salicylderivate 96.
 Salicylsäure 96, 261.
 — Bindungsfähigkeit 127.
 — — des Blutes 104.
 — — verminderte 321.
 Salipyrin 95.
 Salöllösung 96.
 Salvamin 251.
 Salvarsan 38, 99, 141.
 Salvarsaninjektionen 186.
 Salzfrie Kost 193.
 SANARELLI-SHWARTZMANNsches Phänomen 299.
 Sand 217.
 Sandfliege 223.
 Sandurflächen 217.
 Schafwolle 205.
 Schaltiere 267.
 Scharlach 314.
 Schilddrüse 65, 66, 70.
 Schimmelallergene 141.
 Schimmelpilze 86, 108, 119, 121, 177, 182, 206, 208, 209, 221, 257, 321.
 — Reaktionskörper gegen 209.
 Schizothyrer Formenkreis 69.
 Schlafsack, allergenfreier 219.
 Schleimkolik 268.
 Schlepper 11.
 Schmalzgebackenes 160.
 Schmetterlings- und Mottenstaub 87.
 Schnurrbartfärbemittel 325.
 Schokolade 269, 289.
 Schrittmacher der Allergie 72.
 Schuppen, tierische 93.
 Schuppenbestandteile 118.
 Schwangerschaftstoxikosen 36, 291.
 — Abnorme Reaktionsfähigkeit des Capillarnervensystems 295.
 — Angiospasmen 292.
 — Biogene Amine 293.
- Schwangerschaftstoxikosen, Chorionzotten 293.
 — Eiweißzerfallstoxikose 292.
 — Fermente der Placenta 293.
 — Hämolyse 293.
 — Innersekretorische Störungen 293.
 — Leberschädigung 293.
 — Placenta 291.
 — Säurebasengleichgewicht 293.
 — Schwangerenserum 291.
 — Shockgift 292.
 — Shockgifte 295.
 — Therapie der 295.
 — Unkompensierte Azidosis 292.
 — Urticaria 292.
 Schwarzwasserfieber 94.
 Schwefel 169.
 — anaphylaktische Wirkung des 170.
 Schwefelöl, Desensibilisierung mit 321.
 Schwefelölinjektionen 169.
 Schweinefleisch 261, 269.
 Schweinemilzextrakt 173.
 Schwertlilienmehl 84.
 Schwindelzustände 282.
 Secretine 33.
 Sedobrol 252.
 Seegras der Bettfüllung 321.
 Seelenleben, Einfluß des 51.
 SERTZsche EntkeimungsfILTER 138.
 Sellerie 278.
 Selleriedialysat 99.
 Selvadin 156.
 Senal 97.
 Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen 152.
 Senkungsgeschwindigkeit, Blutkörperchen 15.
 Sensibilisierung, diaplacentare 53.
 — inspiratorische 9.
 — polyvalente 55.
 — universelle 323.
 Sepsin 27.
 Serotoxine 36, 37.
 Serumeiweiß 90.
 Serumkalkschwankungen bei Hyprosen 79.
 Serumkrankheit 46, 90.
 — Eintrittstage der 91.
 — neurologische Erkrankungen 92.
 — Verhütung der 92.
 Serumstoffe, Adsorption von 37.
 Serumüberempfindlichkeit, primäre 90.
 Shockgewebe 19.
 — Erhöhung der Toleranz des 174.
 Shockgifte 26, 170, 222, 223, 266, 267, 279.
 Shockorgane 22, 64.
 Shocksymptome, Tabelle der 14.
 Shockzustände nach Operationen 327.
 Sinnesorgan, Übererregbarkeit 78.
 Sinusitis 211.
 Sinuserkrankungen 213.
 Skarifikationsmethode 111.
 Skarifikationsprobe 108.
 Skeptophylaxie 159, 162, 175.
 Solganal 102.
 Sommerkost 73, 319.
 Somnacetin 97.

- Spätexantheme 99.
 Spätreaktion 109, 111, 138.
 Speicherungsversuche 21.
 Spektrum der Hautallergie 116.
 Sperma, Übertragung mit 43.
 Spezifitätsverlust 5, 13, 72, 121, 224, 256, 318.
 Spinat 268.
 Spirochätenfieber 99.
 Sprachstörungen 271.
 Spulwürmer 87.
 Sputamin 98.
 Sputumbakterienvaccine 179.
 Sputumstreptokokken 211.
 Sputumvaccine 213.
 Stammbäume 55.
 Standardpolleneinheit 242.
 Status degenerativus 57.
 — exsudativus 57.
 Staub 255.
 — und Staubbestandteile 93.
 — der Wohnung 205.
 Stauballergene 106, 121.
 Staubasthma 207, 222.
 Staubextrakte 119.
 Stenokardie 325.
 Stoffasern 108.
 Stoffwechsel 15.
 Stoffwechsellaage 220.
 Stoffwechselprodukte, lokale 189.
 Stomachale Aufnahme 106.
 Stomatitis 269.
 Streptococcus viridans 122.
 Streptokokken 124, 177, 210, 311, 312.
 — vergrünende 124.
 Streptokokkenvaccine 211.
 Sublimat 321.
 Substanz, histaminähnliche 21.
 Suchkost FUNKS 161.
 Sulfonal 97.
 Sulfrogel-HEYDEN 169.
 Sulfur praecipitatum 169.
 Suprarenin 154.
 Sympathicotonie 66.
 Sympathol 227.
 Sympatol 155.
 Symptomenkomplex, allergischer 6.
 System, reticuloendotheliales 21.
- Tabakallergie 85.
 Tabakempfindlichkeit 325.
 Tabakextrakte, Allergie gegen 325.
 Tabikolösungen 172.
 Tachykardie, paroxysmale 225, 326.
 Tannalin 96.
 Tannin 96.
 Tascheninhalationsapparate 227.
 Taumagen 227.
 Taumasthman 227.
 Tausendschön 241.
 Teilgene 54.
 Teppiche 205.
 Terpentin 99.
 Terpentinabscesse 228.
 Terpentinpräparate 321.
 Tetanie, parathyreooprive 74.
- Tetanietyp 68.
 Tetanustoxin 47.
 Thallassin 87.
 Therapie, allgemeine 154.
 — spezifische 173.
 — unspezifische, desensibilisierende 162.
 Thromboangitis obliterans 6, 85, 325.
 Thiosulfate 170.
 Thymol 98.
 Thyreoidektomie 66, 67.
 Thyroidin 68, 69.
 — bei Migräne 68.
 Thyreoidingaben 67.
 Thyreoidininjektionen 171.
 Thyreotoxikosen 95.
 Tierische Stoffe 85.
 Tierschuppen 257.
 Tinctura pyrettri 86.
 Tintenfischknochen 223.
 Titrosalz 160, 162.
 Todesfälle im Shock 91.
 Tomaten 269.
 Tonsillektomie 313.
 Tonsillen 209, 313.
 — Ausschälung der 187.
 Toxikodendrol 83.
 Transsudation 166.
 Transsudationsfähigkeit 51.
 Traubensorte 309.
 Trichinose 88.
 Trichophytin 315.
 Tuberkelbacillen 311.
 Tuberkelbacillenprodukte 126.
 Tuberkelbacillensextrakte 71.
 Tuberkulin 70, 71, 168, 169, 215, 278, 315.
 Tuberkulinbehandlung 171, 215.
 Tuberkulinempfindlichkeit 168.
 Tuberkulinreaktion 70.
 Tuberkulose 70, 71, 212, 219.
 Tubuli contorti 323.
 Typhusschutzimpfung 70.
 Tyramin 27.
 Tyroglyphinen 86.
- Überempfindlichkeit, atopische 47.
 — epitheliale und vasculäre 61.
 — primäre 49.
 — Unterschied zwischen natürlicher und künstlicher 49.
 Übergang, placentarer 43.
 Überlagerung, psychische 224.
 Übersäuerung des Organismus 193.
 Übertragbarkeit, passive 17, 79.
 Übertragung respiratorischer Anaphylaxie 52.
 Übertragungsversuch, passiver 53.
 Überwanderung, placentare 53.
 Ulmenpollen 241.
 Ultraviolettbestrahlung 30.
 Ultravirus 214.
 Umstimmung der gesamten Haut 111.
 Unspezifische Kolloidtherapie 162.
 Unterstützungsallergene 203.
 Unterstützungsstoffe für Allergene 217.
 Urämie 322.
 Urikämie 307.

- Urinprotease 128.
 Urobilin 103.
 Urogenitalsystem 323.
 Ursol 49, 321.
 Ursolasthma 50, 101, 278.
 Ursolekzeme 318.
 Ursol-p-Phenylendiamin 223.
 Urticaria 81, 124, 184.
 — Alkalisierung 193.
 — Alkalitherapie 192.
 — durch Ermüdung 193.
 — ex ingestis 185.
 — factitia 29, 30, 103, 187, 189, 190.
 — und innere Sekretion 187.
 — Säurebasengleichgewicht 192.
 — und seelische Vorgänge 188.
 — solaris 190.
 — Therapie der 190.
 Uterus 22.
- Vaccinen** 122, 138, 263.
 — autogene coliforme, von DANYSZ 322.
 — aus Sputumbakterien 178.
 — unspezifische 166.
 Vaccinetherapie 177.
 Vagotonie 61, 66.
 Vaguserregbarkeit 17.
 Vagussturm 286.
 Variola 314.
 Vasodilatation 75.
 Vegetatives Nervensystem 315.
 — — Steuerung 51.
 Veramon 20, 97.
 Vererbung 55, 80.
 Vererbungsversuch 53.
 Veronal 97, 104.
 Verstopfung, spastische 268.
 Verteilungsleukopenie 153.
 Vigantol 99.
 Viosterol 252.
 Viscosität 16.
 Vorstellungen, gefühlsbetonte 79.
 — unterbewußte 79.
- Wärmezentrum** 25.
 Warmblüter 85, 89.
 Weine, Blume 309.
- Weine, Geschmack 309.
 — und Gicht 308.
 — Klärung der 309.
 — Proteinsubstanzen 309.
 — Schimmel und Hefe 309.
 Weinbergschnecke 87.
 Wein- und Bierextrakte 119.
 Weintrauben 326.
 Weiße Bohnen 277.
 Weizen 84, 269.
 Weizenmehl 319, 324.
 Wespenstiche 86.
 Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen 55.
 Windpollen 238.
 Winterbronchitiden 212.
 Winterkost 73, 319.
 Wismut 141.
 Wismutinjektionen 163.
 Witte-Pepton 27, 163.
 — special 30, 164.
 Witte-Peptoninjektion 38.
 Wohnung, feuchte 209.
 — Sanierung der 220.
 Wohnungshygiene 209.
 Wohnungsproben 126.
 Wohnungstauballergien 206.
 Wollindustrie 205.
 Wollstaub 205.
 Wundshock 28.
- Yatren-Casein** 98.
- Zahnkrankheiten** 187.
 Zeeland 216.
 Zeichenschrift nach BERGER und HANSEN 115.
 — nach KÄMMERER 113.
 Zellatmung 25.
 Zellstoffwechsel, Schädigung des 29.
 Zellstruktur 25.
 Zellzerfallsstoffe 60.
 Zerealien 252.
 Zersetztes Material 221.
 Zersetzungsstoffe 221.
 Zersetzungszustand der Nahrungsmittel 267.
 Zimmer, miasmenfreies 218.
 Zucker 99.