

HUGO KÄMMERER

ALLERGISCHE DIATHESE  
UND ALLERGISCHE  
ERKRANKUNGEN



# **ALLERGISCHE DIATHESE UND ALLERGISCHE ERKRANKUNGEN**

**(IDIOSYNKRASIEN, ASTHMA, HEUFIEBER  
NESSELSUCHT U. A.)**

VON

**DR. HUGO KÄMMERER**

PROFESSOR DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
LEITER DES AMBULATORIUMS DER 2. MEDIZINISCHEN KLINIK



---

SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1926

ISBN 978-3-662-29898-5  
DOI 10.1007/978-3-662-30042-8

ISBN 978-3-662-30042-8 (eBook)

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten  
Copyright 1926 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
Ursprünglich erschienen bei J. F. Bergmann, München 1926  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1926

## Vorwort.

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 verdient meines Erachtens die Schockgifte, 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-anaphylaktoide 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 Umfangs 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.**

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Vorwort . . . . .	III
I. Begriff der Allergie und der allergischen Erkrankungen . . . . .	1
II. Die experimentelle Anaphylaxie . . . . .	6
Natur der Antigene . . . . .	6
Chemische und physikalische Beschaffenheit der Antigene . . . . .	7
Mengenverhältnisse für Injektion und Reinjektion . . . . .	8
Der anaphylaktische Antikörper . . . . .	8
Symptome und Kennzeichen der Anaphylaxie . . . . .	9
Tabelle der Schocksymptome . . . . .	9
Wesen und Sitz der anaphylaktischen Reaktion . . . . .	11
Schockorgane . . . . .	13
Physikalische oder chemische Vorgänge bei der anaphylaktischen Reaktion? . . . . .	16
Sogenannte Schockgifte (von anaphylaktischer Sensibilisierung unabhängig) . . . . .	17
Histamin . . . . .	19
a) Wirkungen auf die Gefäße . . . . .	20
b) Wirkung auf das Herz . . . . .	21
c) Beziehung zu inneren Drüsen . . . . .	21
d) Wirkung auf die Lungen . . . . .	21
e) Beziehungen zur Leber . . . . .	22
f) Beziehungen zu Magen und Darm . . . . .	22
g) Nachweis im Urin . . . . .	23
h) Wirkung auf das Blut . . . . .	23
i) Wirkung auf die Haut . . . . .	24
k) Wirkung auf das vegetative Nervensystem . . . . .	24
Andere biogene Amine, besonders Cholin . . . . .	24
Die sogenannten Serotoxine . . . . .	25
Beziehung der Anaphylaxie zur Blutgerinnung . . . . .	27
Heterogenetische Antikörper . . . . .	27
Antianaphylaxie . . . . .	28
Bakterien und echte Anaphylaxie . . . . .	29
Tuberkulin und echte experimentelle Anaphylaxie . . . . .	29
Gibt es eine echte Anaphylaxie beim Menschen? . . . . .	31
Vererbbarkeit der echten experimentellen Anaphylaxie? . . . . .	33
III. Allergische Diathese (Konstitution) und allergische Disposition . . . . .	33
Begriffliches und Ansichten der Autoren . . . . .	33
Heredität . . . . .	37
Alter . . . . .	38
Rassen und Konstitutionstypen . . . . .	38
Psychisch-nervöse Einflüsse . . . . .	39
Unspezifische Hauterregbarkeit und allgemeine allergische Diathese . . . . .	39
Zellzerfallsprodukte . . . . .	40
Zeit und Jahreszeit . . . . .	40
Angeborene spezifische Allergie . . . . .	41
Vegetatives Nervensystem, Kapillarsystem . . . . .	41
Haut- und Schleimhautläsrierbarkeit, lymphatisch-exsudative Diathese . . . . .	43
Darm und Leber . . . . .	44
Innersekretorische Drüsen . . . . .	45
Änderung allergischer Bereitschaft durch Infektionen . . . . .	49
Fragestellungen . . . . .	50
IV. Idiosynkrasien . . . . .	50
Begriffliches und Allgemeines . . . . .	50
Isotoxische und allergische Idiosynkrasien . . . . .	51
Angeboren, durch Sensibilisierung erworben . . . . .	52

	Seite
Vegetatives Nervensystem . . . . .	54
Psyche . . . . .	55
Heredität . . . . .	57
Einzelne Idiosynkrasien . . . . .	57
Pflanzen und Pflanzenstoffe . . . . .	58
Tierische Stoffe . . . . .	60
Insekten und Raupen . . . . .	60
Muscheln und Krebse . . . . .	60
Fische . . . . .	61
Kröten, Frösche usw. . . . .	61
Eier . . . . .	62
Serumkrankheit . . . . .	62
Fleisch usw. . . . .	64
Arzneimittel . . . . .	64
Nickel . . . . .	69
V. Die Allergene und die diagnostische Prüfung auf Allergie . . . . .	70
Allgemeines . . . . .	70
Die häufigsten Allergene . . . . .	71
Bedeutung der Hautreaktionen . . . . .	72
Bakterielle Allergene . . . . .	75
Methoden der Extraktbereitung . . . . .	76
Nahrungsmittel . . . . .	76
Tierhaare . . . . .	76
Pflanzliche Proteine . . . . .	77
Tierische Proteine . . . . .	77
Extraktbereitung aus Fleisch . . . . .	78
Extraktbereitung aus Eiern . . . . .	79
Bakterienextrakte (Vakzinen) . . . . .	80
Intrakutane und kutane Proben . . . . .	81
Allergene und anaphylaktisches Experiment . . . . .	82
VI. Die Eosinophilie . . . . .	83
Eosinophile Diathese, konstitutionelle Hypereosinophilie . . . . .	84
Nervus vagus . . . . .	85
Arthritis . . . . .	85
Eosinophilie bei Allergien und anderen Krankheitszuständen . . . . .	85
Eiweißspaltprodukte . . . . .	86
VII. Die Widalsche hämoklasische Krise . . . . .	88
Pathognomonischer Wert von Leukozytenschwankungen . . . . .	89
Nervöse Reflexwirkung . . . . .	90
Erythrozytensenkungsbeschleunigung . . . . .	90
Vegetatives Nervensystem und Verteilungsleukopenie . . . . .	91
VIII. Allgemeine Therapie der allergischen Erkrankungen . . . . .	92
Adrenalin . . . . .	92
Atropin . . . . .	93
Kalzium . . . . .	93
Innere Sekrete . . . . .	94
Diät . . . . .	94
Unspezifische desensibilisierende Therapie . . . . .	95
Skeptophylaxie . . . . .	95
Pepton . . . . .	95
Eigenserum- und Eigenblutbehandlung . . . . .	97
Unspezifische Proteinkörpertherapie . . . . .	97
Tuberkulin . . . . .	99
Schwefel . . . . .	101
Spezifische Therapie . . . . .	102
A. Durch Desensibilisierung . . . . .	102
Nahrungsmittel . . . . .	102
In Pillenform . . . . .	102
Subkutan . . . . .	102
Kutan . . . . .	103
Epidermisbestandteile . . . . .	103
Bakterien . . . . .	104
Autogene Vakzinen . . . . .	105
Methoden von W. Thomas . . . . .	105

	Seite
Danyszsche Mischvakzine aus der Intestinalflora . . . . .	107
Stauballergene . . . . .	107
B. Räumlicher Schutz vor dem Allergen . . . . .	108
Klimawechsel . . . . .	108
Miasmenfreies Zimmer . . . . .	109
IX. Die Nesselsucht . . . . .	109
Nahrungsmittel . . . . .	110
Leberfunktion . . . . .	111
Arzneimittel . . . . .	111
Infektionsherde . . . . .	112
Lichtwirkung . . . . .	112
Innere Sekrete . . . . .	112
Vegetatives Nervensystem . . . . .	113
Histopathologische Genese . . . . .	113
Angioneurose oder Entzündung? . . . . .	114
Urticaria factitia und Histaminquaddel . . . . .	115
Therapie . . . . .	115
X. Asthma bronchiale . . . . .	116
Begriffliches und Allgemeines . . . . .	116
Pathologisch-Anatomisches . . . . .	117
Krankheitseinheit? . . . . .	117
Neurose . . . . .	118
Vagotonie . . . . .	118
Vererbung, Arthritismus . . . . .	119
Rein paratypisch erwerbbar? . . . . .	121
Einteilungsschemen . . . . .	121
Eigenes Schema . . . . .	122
Nutritives Asthma . . . . .	122
Bakterienwirkung, Bedeutung akuter Infektionen der Respirationsorgane . . . . .	124
Reflexasthma . . . . .	125
Asthma und Tuberkulose . . . . .	125
Staubasthma . . . . .	127
Epidermisbestandteile als Allergene . . . . .	127
Milben . . . . .	129
Klimaallergene, Miasmen . . . . .	130
Regionäre Einflüsse . . . . .	131
Storm van Leuwens Forschungen . . . . .	131
Miasmenfreies Zimmer . . . . .	131
Schimmelpilze . . . . .	132
Bakterienprodukte, Pollenproteine . . . . .	132
Echinokokkus, Bleiasthma . . . . .	133
Arzneimittelasthma . . . . .	133
Fellfärberasthma . . . . .	133
Schockgifte des Darmes? . . . . .	134
Psychische Einflüsse . . . . .	134
Asthma und Hautkrankheiten . . . . .	134
Asthma und innere Drüsen . . . . .	135
Therapie . . . . .	136
Akuter Anfall und Dauerbehandlung . . . . .	136
Röntgenbestrahlung . . . . .	136
Operative Behandlung . . . . .	137
Antiallergische Behandlung (siehe Kapitel VIII) . . . . .	92
XI. Das Heufieber . . . . .	138
Erblichkeit . . . . .	139
Pflanzentabellen . . . . .	140
Diagnostische Prüfungen mit Pollenextrakt . . . . .	142
Therapie . . . . .	144
Desensibilisierungsmethoden von Clock . . . . .	147
Passive Immunisierung, unspezifische Therapie . . . . .	140
Anhang: Rhinitis vasomotoria . . . . .	141
XII. Angioneurotisches Ödem (Quincke) . . . . .	150
Heredität . . . . .	150
Beispiele . . . . .	151
Allergisch-alimentäre Genese . . . . .	153
Bakterienstoffe . . . . .	154

	Seite
XIII. Allergisch-anaphylaktische Magen-Darmstörungen . . . . .	155
Enteritis anaphylactica . . . . .	155
Eosinophile Darmkatarrhe . . . . .	155
Isoliertes periodisches Erbrechen . . . . .	157
XIV. Die Migräne . . . . .	158
Konstitutionstypen, Harnsäure . . . . .	159
Beziehungen zur Epilepsie . . . . .	160
Vasospasmus? . . . . .	161
Erhöhter Liquordruck . . . . .	162
Endokrines System . . . . .	163
Toxische Stoffwechselprodukte . . . . .	163
Allergie und Anaphylaxie . . . . .	166
Therapie . . . . .	167
XV. Epilepsie . . . . .	167
Vererbbarkeit, Migräne, Harnsäure . . . . .	168
Toxikose? Stoffwechseluntersuchungen . . . . .	169
Oxydationsstörung. Autointoxikation . . . . .	170
Intervalläre Schwankungen, Alkalose, Azidose . . . . .	171
Allergie, Anaphylaxie . . . . .	172
Eosinophilie . . . . .	173
XVI. Schwangerschaftstoxikosen (besonders Eklampsie) . . . . .	174
Plazentaerweiß blutfremd . . . . .	174
Plazentapreßsaft im Experiment . . . . .	175
Azidose . . . . .	175
Toxische Plazentafermente? Adrenalinartige Substanzen. . . . .	176
Darmfäulnis. Hypophysen und Nebennieren . . . . .	177
Peptonvermehrung im Blut . . . . .	177
Keine einheitliche Giftwirkung. Allergische Diathese . . . . .	178
Therapie . . . . .	178
XVII. Die Schönlein-Henochsche Purpura (hämorrhagische Kapillar- toxikose) . . . . .	179
Hauptsymptome und Beispiel . . . . .	179
Provokationsversuch, Kapillarschädigung . . . . .	180
Verwandschaft mit allergischen Zuständen . . . . .	180
Konstitution . . . . .	181
Allergene und Schockgifte . . . . .	181
Anhang: Paroxysmale Hämoglobinurie . . . . .	183
XVIII. Beziehungen zum Harnsäurestoffwechsel. Intermittierende Ge- lenkschwellungen . . . . .	184
Entzündungsvorgänge, Zellzerfall . . . . .	184
Störung des Purinstoffwechsels? . . . . .	184
Arthritismus. . . . .	185
Intermittierende Gelenkschwellungen . . . . .	186
XIX. Allergie und Infektionskrankheiten . . . . .	187
Symptome der Infektionskrankheiten und Anaphylaxie . . . . .	187
Allergische Diathese und Infektionen . . . . .	188
XX. Einiges über Hautkrankheiten, besonders Ekzem . . . . .	188
Die Haut als degeneratives Organ . . . . .	189
Epithel oder Subkutis . . . . .	189
Mannigfaltigkeit der Ekzemgenese . . . . .	189
Prüfungsmethode der Ekzembereitschaft . . . . .	190
Spezifitätsverlust . . . . .	190
Alimentäre Allergene . . . . .	191
Chemische und arzneiliche Allergenwirkung . . . . .	191
Schluß . . . . .	192
Anhang: Fragebogen . . . . .	193
Namenregister . . . . .	196
Sachregister . . . . .	201

# 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. Pirquet<sup>1</sup> 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“ voraus. 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 Tuberkelbazillen ein, so verheilt die Impfstelle zunächst, nach 10—14 Tagen entsteht ein Knötchen, das später zerfällt. Spritzt man die Tuberkelbazillen einem tuberkulösen Meerschweinchen ein, so tritt schon in den ersten Tagen eine umschriebene Hautnekrose auf. Erstimpflinge der Schutzpockenimpfung reagieren nach 8—11 Tagen, Revakzinierete 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 Doerr<sup>2</sup> 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 auch gegen nicht antigene Substanzen, Stoffe genau bekannter chemischer Konstitution, Arzneimittel, etwa wie Morphium 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 antigene Stoffe auszudehnen, ohne weiteres

<sup>1</sup> Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 1. 1904.

<sup>2</sup> Handbuch der path. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann, 2. Aufl. Bd. 2.

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. Doerr spricht in der erwähnten Monographie auch dann von Allergien gegen nicht antigene Stoffe, wo es sich um die Angewöhnung, um die geringere Empfindlichkeit z. B. gegen Morphinium 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 Morphinisten morphiniumallergisch nennen zu wollen? Ohne sich über die Grenzen des Begriffs klar zu sein, verbindet jeder doch unwillkürlich, aus seinem Sprachgefühl heraus und in mehr oder weniger unbewußter Berücksichtigung des derzeitigen Sprachgebrauchs 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 Zieler<sup>1</sup> 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 nicht antigene Körper. Die Idiosynkrasie ist 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 Behrings<sup>2</sup> von besonderem Interesse. Er stellte eine idiopathische Disposition einer toxopathischen gegenüber.

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 unschäd-

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 30.

<sup>2</sup> Hamburg. med. Überseehefte. 1914.

lichen Agenzien von ganz bestimmter Art. 2. Nicht anaphylaktische Toxinüberempfindlichkeit, isopathisch erworben, histogen.

Doerr<sup>1</sup> definiert die Idiosynkrasie als eine besondere Körperbeschaffenheit einzelner 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. Nach Doerr sind die Arznei-idiosynkrasien meist angeborene Zustände. Nun läßt Doerr keinen Zweifel darüber, daß sowohl die echten eiweißanaphylaktischen Zustände, wie andererseits die von ihm in der zitierten Weise definierten angeborenen Arzneimittel-idiosynkrasien zu den Allergien gerechnet werden müssen. Also zur Erweiterung des ursprünglichen von Pirquetschen Begriffs 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. Müller<sup>2</sup> hat eine große Tabelle: Manifestationen der Diathesen aufgestellt (vgl. S. 38). In dieser rubriziert er allergische Erscheinungen teilweise unter exsudativer, teilweise unter neuroarthritischer Diathese. J. Bauer<sup>3</sup> 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.

Coca<sup>4</sup> 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

<sup>1</sup> Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Innsbruck 1924.

<sup>2</sup> Med. Klinik 1917. Nr. 15.

<sup>3</sup> Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 3. Aufl. 1924. J. Springer.

<sup>4</sup> Journ. of immunol. Bd. 5. 1920.

versteht er dann eine angeborene, hereditäre, auch gegen nicht Antigene gerichtete Eigenschaft, während die Anaphylaxie eine künstlich, resp. experimentell hervorgerufene, 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 Sticker<sup>1</sup> 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.

Es fragt sich nun, worin besteht diese spezifische und charakteristische Reaktion, diese auf die Einverleibung eines bestimmten sonst harmlosen Stoffes eintretende stets gleiche oder ähnliche Aktivität des Organismus? Klinkert<sup>2</sup> antwortet: Die Allergie ist eine lokale Entzündungsbereitschaft, d. h. es werden auf nervösem Weg über das vegetative Nervensystem die Kapillaren zur Erweiterung und Exsudation an bestimmten Stellen und Geweben des Körpers angeregt<sup>3</sup>. Vielleicht ist es an dieser Stelle, wo es sich zunächst nur um die Definition des Begriffes Allergie handelt, noch zu früh, zu dieser pathogenetischen Deutung Klinkerts u. a. Stellung zu nehmen. Ich halte für richtiger, daß der Kliniker bei der Definition zunächst von pathogenetischen Vorstellungen absieht und sich nur an „charakteristische Symptome“ im Sinne Cocas hält. Ich habe daher schon vor einigen Jahren einen „allergischen Symptomenkomplex“ tabellarisch zusammengestellt<sup>4</sup>. 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, Schock, zerebrale Krämpfe.

**Haut:** Juckreiz, Quaddel, Urtikaria, Quinckesches Ödem, Entzündung, Hämorrhagien.

**Schleimhäute:** Nießreiz, Schnupfen, Entzündung, Konjunktivitis, Bronchialspasmen Magenstörungen (z. B. Erbrechen), Durchfall.

**Blut:** Leukozytensturz, Eosinophilie, hämoklasische Krise.

**Gefäßsystem:** Blutdrucksenkung, Vasomotorenlähmung, lokale Gefäßverweiterungen und Exsudationen.

Diese Zusammenstellung soll nur orientieren und macht auf Vollständigkeit keinen Anspruch, vgl. auch die Tabelle der anaphylaktischen Symptome im

<sup>1</sup> Das Heufieber und verwandte Störungen. 2. Aufl. A. Hölder, Wien u. Leipzig 1912.

<sup>2</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1921. 16. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 11.

<sup>3</sup> Man vgl. auch die Ansichten Rößles (19. Tag. d. dtsh. pathol. Ges. Göttingen 1923).

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 15.

Kapitel „Anaphylaxie“ S. 9. 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, Urtikaria, 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, Urtikaria 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.

Was verstehen wir also nach dieser Begriffserklärung 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 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 Konjunktivitis, 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 Kapillaren und glattmuskuligen Organe im Vordergrund stehen. Die Abhängigkeit dieser Erscheinung von einem Allergen läßt sich in manchen Fällen nachweisen, ist in anderen Fällen wahrscheinlich.

Jedenfalls ist es zweckmäßig, die dahin gehörigen Krankheitszustände einmal unter diesen einheitlichem 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 beiden letzten ausgezeichneten Zusammenfassungen von Doerr in Kollé-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl. 1913 und Weichardts Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie usw. 5. Band 1922), v. Pirquet Allergie 1910, Schittenhelm (Weichardts Jahresberichte 1910 und Mohr-Stähelin, Handbuch 2. Auflage 1925), Moro (experimentelle und klinische Überempfindlichkeit, J. F. Bergmann, Wiesbaden), Friedberger (Handbuch von Kraus-Brugsch, Bd. 2. 1919), Richet, die Anaphylaxie, Leipzig 1920, Coca, Hypersensitiveness (Journ. of Immunol. Vol. 5, 1920) 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 schneller mit Krankheitserscheinungen zu antworten, so ist dieser Satz auch jetzt noch der Grundpfeiler der Lehre. Vielleicht darf auch die neuere Definition Doerr's 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 intraverös (oder evtl. intraperitoneal) in Dosen reinjiziert, die auf unbehandelte Kontrollindividuen derselben Spezies gar nicht oder in völlig differenter Weise einwirken.

### Natur der Antigene.

Die erste sich aufdrängende Frage ist die nach der Natur solcher 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 einverleibte. So hat sich bezüglich der Anaphylaxie auslösenden Stoffe, der Anaphyloktogene, neuerdings die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, 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 Serumeinspritzungen eintretenden anaphylaktischen Erscheinungen „Interferenzphänomene von komplexer Struktur“. Mit allen möglichen Trägern von Eiweißantigenen gelang es Anaphylaxie zu erzeugen: mit Organextrakten, Erythrozyten, mit Urin, Schweiß, Milch, Pflanzenextrakten und vor allem auch mit Bakterien. Das Charakteristische der Eiweißüberempfindlichkeit besteht nun darin, daß ganz verschiedene Anaphylaktogene bei der gleichen Tierspezies stets die gleichen Erscheinungen auslösen. 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.

### Chemische und physikalische Beschaffenheit der Antigene.

Die Forschung ergab, daß nur solche Eiweißkörper sich als Anaphylotogene erweisen, die auch zugleich den Organismus zur Bildung von Präzipitinen anzuregen vermögen. Viele Gründe sprechen für die Identität von anaphylaktischen Reaktionskörper und Präzipitin. Es liegt in der Natur der Dinge, daß die Anaphylotogene wasserlöslich sein müssen. Deshalb verlieren hitzekoagulierende Eiweißkörper durch Erhitzen ihre anaphylotogene Eigenschaft, während z. B. Casein und Bakterienzellen wegen ihrer Hitzebeständigkeit ihre Wirksamkeit durch Erhitzen nicht einbüßen. Nach Bürger<sup>1</sup> gehen die Eiweißkörper auch durch peptische und tryptische Verdauung und durch Säurehydrolyse ihrer antigenen Wirksamkeit verlustig. Ferner gehört zu den Gesetzen der 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 Anaphylotogen, sondern auch hier das Ausschlaggebende die besondere chemische Beschaffenheit des Moleküls wäre. Nach Wells und Osborne<sup>2</sup> 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 Anaphylotogene 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 Landsteiners<sup>3</sup> über alkylierte, azylierte und mit Diazokörpern gekuppelten Proteine: Es werden durch die Alkylierung, Azylierung 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

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Imm. Or. 22.

<sup>2</sup> Journ. of biol. chem. 1916. 28. S. 11.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Or. 26. 1917.

höher molekulare Eiweißkörper sind als Antigene brauchbar, schon die Histone (wozu auch Globin gehört) und die Protamine versagen, ebenso Hämoglobin, die  $\alpha$ -Nukleoproteide und Gelatine. Noch weniger kommen natürlich Aminosäuren in Betracht.

Nach neueren Untersuchungen von Obermeier und Pick<sup>1</sup>, Freund<sup>2</sup>, Wells und Osborne<sup>3</sup>, Sale, Landsteiner<sup>4</sup> u. a. ist es unwahrscheinlich, daß die Anaphylaxie ausschließlich an das Eiweißmolekül gebunden sei. Manche Autoren, wie Much, Kurt Meier<sup>5</sup>, hatten schon lange behauptet, daß auch Lipoide antigene Eigenschaften entfalten könnten. Neuerdings betont Doerr<sup>6</sup>, daß eine scharfe Trennungslinie zwischen Antigen und Nichtantigen überhaupt nicht mehr zu ziehen ist. Es kann nämlich ein Stoff zum Antigen werden, wenn er gewisse Beihilfen findet, die Antigenfunktion kann auf synergistischem Weg zustande kommen, ja diese Synergie kann auch vom befallenen Organismus selbst geleistet werden. Ganz besonders wichtig ist, daß alkohollösliche Lipoide mit Hilfe von Eiweißantigenen Wirkung entfalten können. Auch Storm van Leeuwen bestreitet neuerdings die Eiweißnatur vieler „Allergene“ (vgl. S. 77).

### 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.

### 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 Präzipitine 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 Englobulin 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 Hammeleiweiß vorbehandelten Kaninchens, enthält schließlich Reaktionskörper nicht nur gegen Hammel- sondern auch gegen Ziegen-, Rinder-, Schweine-, Menschen- und Pferdeserum. Doerr<sup>7</sup> drückt es absichtlich schematisierend so

<sup>1</sup> Wien. klin. Rundschau 1902. Nr. 15.

<sup>2</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909. Bd. 7.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> l. c.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. Bd. 21.

<sup>6</sup> XIV. Kongreß der Deutsch. dermat. Gesellschaft 1925.

<sup>7</sup> Weichardts Ergebnisse der Hygiene etc. 1922.

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.

## Symptome und Kennzeichen der Anaphylaxie.

Die Symptome des anaphylaktischen Schocks 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 Schocksymptome.

**Allgemeine nervöse Symptome:** Exzitation (Sprünge, Jaktation), Krämpfe, Somnolenz, Koma, schwerer Schock.

**Zentralnervensystem:** Keine besondere Rolle, Tod auch bei Ausschaltung möglich. Aber nach Hashimoto Sensibilisierung des Wärmesentrums (vgl. S. 16).

**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:** Zyanose, Blutdrucksenkung, Erweiterung der Bauchgefäße, Lähmung der peripheren Vasomotorenapparate, direkte Wirkung auf das Kapillarendothel.

**Respirationsapparat:** Dyspnoe, Asthma, Lungenblähung mit Alveolarerweiterung, Lungenödem mit Kapillarüberfüllung 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).

**Stoffwechsel:** Steigerung des Gesamtstoffwechsels (Leschke). Vermehrte Stickstoffausschwemmung, Vermehrung des Blutreststickstoffs.

**Körperwärme:** Temperatursenkung (Lähmung der intrazellulären Verbrennungsenergie). Je nach Antigenmenge auch Temperatursteigerung.

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

**Haut:** Juckreiz, Urtikaria, 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 das Blut möchte ich gleich hier einiges vorwegnehmen. Einen in den letzten Jahren näher erforschten für die Auffassung der Schocksymptome wichtigen Einfluß hat die Antigen-Antikörperreaktion auf die pH-Ionenkonzentration des Blutes, auf seine Alkalireserve. Mendéléef<sup>1</sup> zeigt, daß im normalen Organismus die pH-Ionenkonzentration des Plasmas zwar annähernd konstant bleibt, daß aber nach Injektion einer blutfremden Substanz das physikalisch-chemische Gleichgewicht gestört werde und Schwankungen der pH-Ionenkonzentration auftreten. Beim anaphylaktischen Schock komme es zu einer Verschiebung nach der sauren Seite. Nach Versuchen von Eggstein, Hirsch und Liesk<sup>2</sup> war bei Hunden durch Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Kapazität des Plasmas eine rasch einsetzende und fortschreitende Azidose im Schock zu konstatieren, die sich bei überlebenden Tieren in etwa 6 Stunden wieder ausgeglichen hatte.

Sehr eingehend studierten Zunz und La Barre<sup>3</sup> den Einfluß des anaphylaktischen Schocks auf die physikalische Beschaffenheit des Plasmas. Sie fanden im Schock Vermehrung der Erythrozyten, Zunahme der Viskosität des Gesamtblutes, leichte Abnahme der Oberflächenspannung und geringe Zunahme des refraktometrischen Plasmawertes: Auch sie bestätigten die Angaben von Mendéléef, Hirschs und Williams, daß im Schock die pH-Ionenkonzentration des Blutes sich nach der sauren Seite verschiebt. Nach Bigwood<sup>4</sup> wird im anaphylaktischen Schock die Reaktion des arteriellen und des venösen Blutes nach der sauren Seite verschoben mit einem Maximum in 15 Minuten. Die Schockazidose ist nicht Folge der Atemstörung beim Schock sondern umgekehrt<sup>5</sup>.

Bezüglich der für den Schockzustand charakteristischen Leukopenie seien neuere Untersuchungen von Bickel und Frommel<sup>6</sup> erwähnt. Sie studierten die Verhältnisse näher und fanden Leukopenie auch im Herzen und den großen Gefäßstämmen. Die Leukozyten wandern nämlich in die Schockorgane ab, Lungen, Leber, Milz. Beispielsweise fanden sich in den Lungen 10—15000 Leukozyten, in der Leber 20—30000 Leukozyten. Zweck dieser Auswanderung ist wohl Beteiligung der Leukozyten am Kampf gegen die anaphylaktische Schädigung.

In neuester Zeit haben Schittenhelm und seine Schüler die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für anaphylaktische Vorgänge einer eingehenden Bearbeitung unterzogen. Zur Prüfung des Erregungszustandes der autonomen Nerven wurde von Tonietti<sup>7</sup> 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 Reinjektion von Pferdeserum, nach welcher der Typus der Adrenalininjektion umgekehrt war, der Blutdruck absank, der Puls sich verlangsamte. Ganz entsprechend verhalten sich auch die Leukozyten nach Adrenalininjektion, nach der normalerweise bekanntlich eine Lymphozytose auftritt (Sympathikusreiz). Im anaphylaktischen Schock

<sup>1</sup> Arch. internat. de phys. Bd. 23. 1923.

<sup>2</sup> Journ. of laborat. a clin. med. Bd. 6. 1921.

<sup>3</sup> Arch. internat. de physiol. Bd. 21. 1923.

<sup>4</sup> Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.

<sup>5</sup> Vgl. auch Cluzet, Kofmann und Milhaud, cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 91. 1924.

<sup>6</sup> Journ. de physiol. et de pathol. gen. Bd. 22. 1924.

<sup>7</sup> Zeitschr. f. d. gesamt. exp. Med. Bd. 45. S. 1—17.

bleibt jedoch diese Lymphozytose aus. Die Umkehrung der Adrenalinwirkung konnte durch Atropininjektion unterdrückt werden, ebenso das Ausbleiben der Leukozytose. Tonietti macht daraus den Rückschluß auf eine veränderte Reaktivität des vegetativen Nervensystems infolge der Sensibilisierung, wahrscheinlich eine Gleichgewichtsstörung zwischen Sympathikus und Vagus, und zwar eine Steigerung der Vaguserregbarkeit. 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 zellulären Theorie die Antigen-Antikörperreaktion zu erwarten (vgl. S. 16), so daß man sich die hierdurch als regelmäßige Anaphylaxiefolgen eintretenden Gefäßweiterungen 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 Schock.

2. Desensibilisierbarkeit durch nicht zum Schocktod führende Wieder-einverleibung des Antigens.

Nach Slewijk<sup>1</sup>, Friedberger und Hartock<sup>2</sup> tritt bei dem Zusammen-treffen von Antigen und Antikörper in vitro sowohl als in vivo — also im Moment des Schocks — ein nachweisbarer Komplementschwund ein. Neuere Versuche von Oluf Thomsen<sup>3</sup> ergaben jedoch, daß der Komplementschwund weder beim Schock der aktiven noch der passiven Anaphylaxie konstant ist. (Die Friedbergersche Hypothese von Antigenabbau durch Komplement plus Ambozeptor ist nach Doerr unhaltbar.)

## 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 Schock-symptome bewirkt oder ist die Annahme eines solchen Giftes unnötig und unbewiesen, ist der Vorgang vielleicht eher zellulär-physikalisch? Die erste Ansicht vertritt Friedberger<sup>4</sup>. Er stellt sich die Vorgänge rein humoral vor, das wieder einverlebte 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

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 25 . 7.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3., Berl. klin. Wochenschr. 1909.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Or. Bd. 26. 1917.

<sup>4</sup> Handbuch v. Kraus-Brugsch. Bd. 2. 1919.

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 Weichardt<sup>1</sup>, 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), monaminsäurereiche 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 Abderhalden<sup>2</sup> 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 Hämatogen.

Aber schon vor dem Krieg tauchten kritische Stimmen auf. Auer und van Slyke<sup>3</sup> stellten chemische Untersuchungen an den Lungen von im anaphylaktischen Schock 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 bedenklichen Licht erscheinen läßt, wenn man nicht Ausreichen geringster Mengen bei enormer Giftigkeit voraussetzen will. Auch die von Biedl und Kraus<sup>4</sup> angenommene Wesensgleichheit der Peptonvergiftung mit dem anaphylaktischen Schock konnte in Versuchen von Seeliger und Gorke<sup>5</sup> 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 Schockentstehung sprechen. Einer der Hauptvertreter dieser Richtung ist Doerr<sup>6</sup>. Die Gedanken wurden auf die zelluläre Entstehung besonders durch Beobachtungen bei der passiven Anaphylaxie der Meerschweinchen hingelenkt. Nach der Einverleibung des Antikörpers und Antigens tritt der passiv anaphylaktische Schock 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 Gewebelemente, Kapillarendothelien oder Gewebszellen, notwendig ist. Eine weitere Stütze für die Annahme eines Sitzes der Anaphylaxie

<sup>1</sup> Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 10 u. 11. 1912. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 14. 1912 u. 1920.

<sup>2</sup> Hoppe-Seyler. Bd. 81. 1912.

<sup>3</sup> Zentralbl. f. Phys. Bd. 27. 1913.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 10, 15 usw.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24. 1921.

<sup>6</sup> l. c.

in fixierten Gewebszellen ist die zuerst Fenyvessy und Freund<sup>1</sup> 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 Versuchstiers durch Normalblut ersetzt. Wenn diese Bindung wohl auch in sehr vielen fixen Gewebszellen vor sich geht, so sind doch nicht alle imstande Schocksymptome auszulösen. Schock 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 „Schockgewebe“. Beim Meerschwein müßte also die Bronchialmuskulatur als wichtigstes Schockgewebe bezeichnet werden. Ihre Kontraktion hat den Erstickungstod des Meerschweins zur Folge. Den Anhängern der zellulären 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 Gewebelemente in stets identischer Weise ein, wobei es irrelevant ist, welche chemische Zusammensetzung dem Antigen zukommt.“

### Schockorgane.

Die Unterschiede in der Schockwirkung der einzelnen Tierarten kommen nun hauptsächlich dadurch zustande, daß ihre „Schockorgane“ verschieden sind. Beim Meerschweinchen kommt es zum Spasmus der glatten Bronchialmuskulatur, beim Kaninchen zum Spasmus der Lungenarterien. Dabei ist das Schockgewebe das gleiche, nämlich die glatte Muskulatur des ganzen Körpers und die Unterschiede entstehen durch die besondere Lokalisation der glatten Muskelfasern. Schon W. H. Schultz<sup>2</sup> 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. Dale<sup>3</sup> 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 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 Dalésche 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. Sehr interessant für die später zu besprechenden anaphylaktischen und sonstigen allergischen

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 96. 1919.

<sup>2</sup> Journ. of pharm. and exp. ther. Vol. 1, 2, 3. 1910—1912.

<sup>3</sup> a) Proc. of the roy. soc. f. exp. biol. a med. 1920. 91. b) Anaphylaxis. Bull. of John Hopkins hosp. 1920. 31.

Zustände beim Menschen, ist die Hypothese von Wells<sup>1</sup>. 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 Schockorgan, die Leber. Wir finden im Anfall Kongestionierung der Leber und Blutstauung der Baueingeweide (Weil<sup>2</sup>). Schockgewebe ist nach Doerr<sup>3</sup> das Kapillarendothel der Leber. Es scheint überhaupt als dürfe man bei den Karnivoren von dem Mechanismus der Leberregelung, bei den Herbivoren von dem der Lungenregulierung sprechen. Doch gibt es offenbar Übergänge.

Um die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des anaphylaktischen Schocks haben sich besonders Manwaring<sup>4</sup>, ferner Fischler und Denecke<sup>5</sup> 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 Schock 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 Schocks 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 Schock. Wurden die Tiere jedoch vor der Anlegung der Eckschen Fistel sensibilisiert und diese erst in der Zwischenzeit angelegt, so trat bei der Reinjektion zwar Schock ein, jedoch nicht sehr ausgeprägt, (vgl. Manwaring) hauptsächlich in Leukozytensturz und Temperaturabfall bestehend. Die Leber hat also eine Bedeutung für die Sensibilisierung, was sich Fischler 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 Schock. Dieser war weniger schwer, wenn vom Vorderbein aus sensibilisiert wurde, also das Antigen nicht unmittelbar in die Leber gelangte. Nach Fischler<sup>6</sup> 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 Schockorgan. Das Lebernettogewicht nahm bei den Manwaring'schen Versuchen im Schock 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

<sup>1</sup> The present status of the problems of anaphylaxis Rev. Physiol. 1921. I.

<sup>2</sup> Journ. of immunol. 1917. Vol. 2. p. 525.

<sup>3</sup> Weichardts Ergebnisse l. c.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Or. 8. Bd. 1. 1910.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Or. Bd. 20. 1914.

<sup>6</sup> Physiologie und Pathologie der Leber. Jul. Springer 1925. 2. Aufl.

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 Kapillaren bestehe (siehe später Histamin). Mauthner und Pick<sup>1</sup> nahmen einen Verschuß der Vena hepatica durch Krampf ihres Muskelapparates infolge von Schockgiften an (von Manwaring bestritten). Die Bedeutung der Leber ergibt sich auch aus wichtigen Versuchen von Pick und Hashimoto<sup>2</sup>. Sie fanden: 1. durch parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß wird die Leberautolyse (d. h. die Fermenttätigkeit der Leberzellen) in vivo 3–4fach gesteigert. 2. Dies gelingt auch postmortal im Reagenzglas, ja auch mit Leberbrei, wenn man ihn mit Serum sensibilisierter Tiere digeriert. 3. Im anaphylaktischen Schock 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 Schock 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.

Eine Bereicherung unserer Kenntnisse stellen neue Versuche Musantes<sup>3</sup>, ferner Schittenhelms<sup>4</sup> und seiner Schüler dar. Schon Pick und Hashimoto zeigten, daß die Leberautolyse aufhört, wenn die Milz entfernt wird. Die Versuche Musantes, Schittenhelms und Ehrhardts<sup>4</sup> liefern nun interessante Aufschlüsse über eine bestimmte zelluläre Abhängigkeit anaphylaktischer Vorgänge. Stellt das Schockorgan das Gewebe dar, das infolge der Antigenantikörperreaktion in seinen Zellen durch die Störung seiner Funktion charakteristische Schocksymptome bedingt, so zeigen diese Forschungen, daß für das Zustandekommen einer Antigenantikörperreaktion noch andere Gewebe einen maßgebenden, wenn auch noch nicht völlig geklärten Einfluß nehmen. Von Musante, bzw. Schittenhelm und Ehrhardt wurden Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde mit Pferdeserum sensibilisiert. Eine Woche vor der Reinjektion wurde den Tieren intravenös chinesische Tusche oder Karminsodalösung, von Musante Eisenzucker, Trypaurot, Trypaublau, eingespritzt zum Zweck einer Speicherung dieser Stoffe im retikulo-endothelialen System. Drei bis vier Wochen nach der Erstinjektion wurde reinjiziert. Die Versuche ergaben nun insofern wichtige Hinweise auf die Bedeutung der Retikuloendothelien für die Anaphylaxie als deren Auffüllung mit Farbstoffen die Auslösung des Schocks öfters verhinderte und Milzexstirpation (die Milz ist besonders reich an Retikuloendothelien) 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 Retikuloendothelien.

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 1141 u. Biochem. Zeitschr. Bd. 127.

<sup>2</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76. 1914.

<sup>3</sup> Biochim. e terap. sperim. 1924. 11. H. 12.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. die gesamte experiment. Med. Bd. 45. 1925.

Nach Dale und Laidlaw<sup>1</sup> brauchen die Kapillarendothelien keine Vermittlung von Nervenfasern bei der Schockwirkung, nach ihren Forschungen wirken Histamin und andere Schockgifte ganz unmittelbar auf das Kapillarendothel. Wichtig für die Frage der Schockorgane sind ferner neuere Untersuchungen von Hashimoto<sup>2</sup>, die für eine besondere Sensibilisierbarkeit des Wärmezentrums sprechen. Als Schockzellen kommen nach Doerr aber wohl kaum Ganglienzellen sondern auch hier Kapillarendothelien in Betracht. Nach Doerr ist das Kapillarendothel das wichtigste Schockgewebe.

### Physikalische oder chemische Vorgänge bei der anaphylaktischen Reaktion?

Darf man sagen, daß über den Sitz des anaphylaktischen Vorganges in den Gewebszellen neuerdings Einigkeit 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-Antieißreaktion auf, bei der wahrscheinlich infolge der proteolytischen Wirkung des Komplements giftige Abbauprodukte entstehen. Diese Gifte sollen krampferzeugend auf die glatte Muskulatur wirken, die Gefäßkapillaren und gewisse Nervenzentren beeinflussen, Stoffwechselstörungen in den Leberkapillaren 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 Präzipinogen und Präzipitin an fixen Gewebszellen abspiele, so genüge physikalisches Geschehen zur Erklärung einer Zellschädigung. Nach den Vorstellungen Doerr<sup>3</sup> wird bei der Sensibilisierung die Zellstruktur physikalisch-chemisch geändert. Nach der Reinjektion spielen sich in den Zellen der Schockorgane Änderungen ab, die vielleicht Gerinnungsvorgängen oder Adsorptionen gewisser Antigenstoffe an der Zelloberfläche nahe kommen.

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 Rößle<sup>4</sup> mit Paramäzieren vor, die er mit Antiparamäzienserum zusammenbrachte. Er stellte zuerst Erregung, dann Lähmung und Tod fest. Nach Doerr<sup>5</sup> 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.

Widal<sup>6</sup> u. a. stellen sich den anaphylaktischen Schock als eine Störung des kolloidalen Gleichgewichts vor. Widal spricht von Kolloidoklasie. Es sei zunächst das Blut, dann aber auch das Gewebe betroffen, Hämoklasie und zelluläre Kolloidoklasie. Es komme zu einer kolloidalen, mizellären 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 Wertheimers<sup>7</sup>. Sie stellten fest, daß

<sup>1</sup> Zentralbl. f. Physiol. 1913. 27.

<sup>2</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 78. 1915.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> 19. Tag. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Göttingen 1923. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 33.

<sup>5</sup> Jahresversammlung der Dermatolog. Gesellschaft 1925.

<sup>6</sup> Presse méd. 1920. 28. u. a. S. 181.

<sup>7</sup> Pflügers Arch. Bd. 197.

im anaphylaktischen Schock die Zellatmung stark herabgesetzt ist, woraus schon hervorgeht, daß hierbei nicht ausschließlich im Blut selbst Veränderungen vor sich gehen. Sie stellten aber außerdem (in Übereinstimmung mit unabhängigen Untersuchungen Bergers<sup>1</sup>) 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 Schittenhelm<sup>2</sup>, ursprünglich ein Verteidiger des fermentativen Abbaus, 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 zelluläre Theorie ist zweifellos die richtige.“

Allerdings scheinen einige anderen durch die Forschung bekannt gewordenen Beobachtungen dennoch 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 (Präzipitogen) Antikörper (Präzipitin) 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 Schockgifte

(von anaphylaktischer Sensibilisierung unabhängig).

Eine völlig sichere Entscheidung, ob ein chemisches Anaphylatoxin oder physikalisch zelluläre 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 haben, von denen es sehr fraglich ist, ob sie sich alle mit der experimentellen Anaphylaxie decken. Besteht daher die Möglichkeit, daß Schocksymptome, 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“

<sup>1</sup> Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 9. 1924.

<sup>2</sup> Mohr-Staehelin, Handbuch. 2. Aufl.

Wirkung. Man hat sie auch „Schockgifte“ genannt. Es seien hier noch einmal die vorn (S. 12) 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 <sub>2</sub> abspaltung) oxydativ, reduktiv, hydrolytisch]	Dekarboxylierung (Karboxylgruppe wird als CO <sub>2</sub> abgespalten).
---	--

Wenn Dekarboxylierung und Desamidierung zusammenwirken entstehen Amine.

Aus Phenylamin: Phenyläthylamin.

Aus Tyrosin: Tyramin.

Aus Histidin: Histamin ( $\beta$ -Imidazolyläthylamin).

Aus Tryptophan: Indoläthylamin usw.

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

Die wirksamsten sind die zyklischen 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 Kraus<sup>1</sup> mit dem anaphylaktischen Anfall in Beziehung gebracht.

Von verschiedenen Richtungen der Forschung aus wird man auf solche Zerfallsprodukte und besonders auf ihre Wirkung auf Blutdruck und glatte Muskulatur aufmerksam. Nach Heubner<sup>2</sup> läßt sich eine ganze Gruppe von Substanzen als Kapillargifte mit elektiv lähmender Wirkung auf die kontraktile Elemente der Kapillaren zusammenfassen. Am reinsten trete diese bei dem Fäulnisgift Sepsin hervor. Auch viele Bakterien, z. B. Typhus, enthalten Kapillargifte. Vaughan<sup>3</sup> hält das bei Infektionen wirksame Eiweißspaltprodukt für Histamin oder wenigstens für einen ähnlichen Körper (vgl. auch Hauke und Kößler)<sup>4</sup>. Histaminähnliche Substanzen finden sich im Wittepepton (Nagayama)<sup>5</sup>. Histamin scheint aber nur der am besten gekannte Repräsentant zu sein. So weisen z. B. Freund und Gottlieb<sup>6</sup> auf die Wirkung des defibrinierten Blutes hin, die sie näher zu ergründen suchen. Die wirksamen Substanzen sind alkohollöslich, ihr Ursprung geht parallel mit dem Zerfall der Blutplättchen. Aber auch aus Erythrozyten 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<sup>7</sup> 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 Gewebsertrümmerung ausgelöst, wodurch der Wundchock in ganz neue Beleuchtung gerückt wird. Nach Bagliß<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 10. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 10. S. 15.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 43.

<sup>3</sup> Dominion M. Month, Toronto 1917. 48. S. 1.

<sup>4</sup> Hauke und Kößler, Journ. of biol. chem. Bd. 43.

<sup>5</sup> Nagayama, Journ. of pharmacol. a exper. ther. Bd. 15. 1920.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 383.

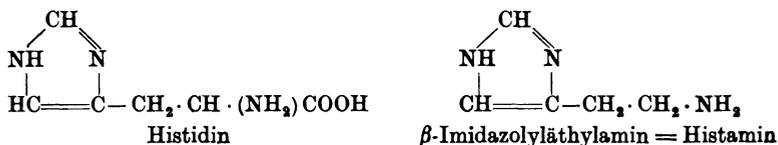
<sup>7</sup> l. c.

<sup>8</sup> Journ. of the roy. army. med. corps. S. 34. 1920. S. 64.

kommt beim Wundchock 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 Wundchock hervorruft (Hooker<sup>1</sup>). 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 Karboxylgruppe Histamin.



Die biologische Wirkungsweise des Histamins ist in folgendem Schema zusammengefaßt:

Meerschweinchen Bronchospasmus. Hautjucken	Kaninchen Spasmus der Lungenarteriolen.	Hund Gefäßspasmus der Leber, Blutdrucksenkung.
--	--	--

2. Darmkontraktion.
3. Antagonismus zu Atropin, Koffein.
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 Kapillarendothels. 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 zulegen, daß das hypothetische Anaphylatoxin identisch mit dem Histamin sei. Nach Doerr<sup>2</sup> 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)<sup>3</sup>.
3. Beim Meerschweinchen bestehen zwischen anaphylaktischem Schock und Histaminschock nur partielle Ähnlichkeiten, aber keine absolute Identität.
4. Smith<sup>4</sup> wies nach, daß Chinin den anaphylaktischen Schock 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

<sup>1</sup> Hooker, Americ. Journ. of phys. Bd. 54. 1920.

<sup>2</sup> Weichardts Ergebnisse usw. I. c.

<sup>3</sup> Leschke, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 14. 1913.

<sup>4</sup> Journ. of immun. Bd. 5. 1920.

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 Antigeneiweißes den Schock vergrößern kann.

6. Die plötzliche Aufspaltung von Zelleiweiß bis zum Histamin sei ohne Untergang der Zellen unmöglich.

Es fragt sich nur, ob man annehmen muß, beim anaphylaktischen Schock entstehe Histamin durch Aufspaltung von Zelleiweiß oder ob ein plötzliches reichliches Auftreten von Histamin auf andere Weise denkbar wäre. Manwaring<sup>1</sup> ist der Ansicht, daß beim Schock durch Schädigung des Lebergewebes giftige, histaminartige Stoffe plötzlich in den Kreislauf ausgeworfen würden. Wir werden auf die Forschungen Manwarings<sup>2</sup> weiter unten bei Besprechung der Beziehungen des Histamins zur Leber zurückkommen. Aber lassen wir den unentschiedenen Anaphylaxie-Streit — hie Gift, hie nicht Gift — beiseite und fragen uns, was in den letzten Jahren über die biologische Wirkung des Histamins an Forschungsergebnissen zutage gefördert wurde.

### Wirkungen 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 Katsuma<sup>3</sup> von einer „paradox-vasodilatatorischen“ Substanz spricht. Auf isolierte überlebende Arterien wirkt Histamin jedenfalls zusammenziehend. Dale<sup>4</sup> besonders verdanken wir weitere Aufklärung. Er zeigte, daß Histamin und ihm ähnliche Eiweißabbauprodukte stark erregend auf die glatte Muskulatur aller Organe wirke, 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 Kapillaren bei normaler Arterienweite, bzw. sogar Konstriktion der Arterien und Venen hervorrufe. Dale schließt sich der Auffassung an, daß in der Speicheldrüse und im Muskel bei ihrer Tätigkeit histaminartige Stoffwechselprodukte gebildet würden. Die Vergiftung der Kapillaren durch Histamin führe dann ferner zu einem Austritt von Plasma ins Gewebe und Bluteindickung (vgl. Wundchock).

Auch Doi Yasukazu<sup>5</sup> konnte am Frosch zeigen, daß geeignete Dosen von Histamin die Arteriolen ganz unverändert lassen oder sie sogar verengern, während sie die Kapillaren stark erweitern. So ist die Blutdrucksenkung wohl vor allem eine Folge der Kapillarerweiterung, obschon hier noch andere Momente in Betracht kommen. So z. B. macht Mc. Dowell<sup>6</sup> in erster Linie die schlechte Füllung des Herzens durch pulmonale Konstriktion für den Blutdrucksturz verantwortlich. P. Schenk<sup>7</sup> stellte seine Histaminversuche am Menschen selbst an, er fand, daß es in Dosen von 2–3 mg subkutan beim Menschen lebhaftes Gefäßdilatation, besonders am Kopf und im Splanchnikusgebiet hervorrufe, Bronchialmuskelkrampf, Magenspasmus, Blutdrucksenkung. Wahrscheinlich beruht die Histaminwirkung auf einer Lähmung des Sympatikus. Auch der mehrfach studierte Antagonismus des

<sup>1</sup> Manwaring, Monaco und Marino. Journ. of immunol. 1923. Bd. 8.

<sup>2</sup> l. c.

<sup>3</sup> Tohoka Journ. of exp. med. 1920. Bd. 1.

<sup>4</sup> Brit. Journ. of exp. pathol. 1920. S. 103.

<sup>5</sup> Journ. of phys. 1920. Bd. 54.

<sup>6</sup> Journ. of phys. 1923. Bd. 57.

<sup>7</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1922. Bd. 92.

Histamins zum Adrenalin ist bemerkenswert, die günstige Wirkung des Adrenalins bei allergischen Zuständen, Asthma etc. kommt uns dabei in Erinnerung. Histamin kann die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins hemmen (Closa<sup>1</sup>). 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 auf das Herz.

Die Wirkung auf das isolierte Herz wurde von Einis<sup>2</sup> bearbeitet. Am Froschherzen beobachtete man Frequenzherabsetzung und Vergrößerung der Ausschläge bis zu periodischem Herzstillstand bei größeren Kontraktionen. Beim Säugetierherzen tritt nach vorübergehender Erhöhung der Frequenz und der Abnahme der Kontraktionszahl schließlich Herabsetzung der Frequenz und Zunahme der Kontraktion ein. Sumbal<sup>3</sup> fand am Schildkrötenherzen eine Erweiterung der Koronargefäße 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.

### Beziehung zu inneren Drüsen.

Nach Kellaway und Cowell<sup>4</sup> ist bei Zerstörung oder Entfernung der Nebennieren Histamin ohne Wirkung auf die Pupille; diese veränderte Reaktion ist ein Ausfallssymptom des Nebennierenmarks. Histamin bewirkt Adrenalin-ausschüttung. 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 Nagayama<sup>5</sup> enthält die unbeschädigte Drüse nur eine drucksteigernde Komponente und kein Histamin. Hauke und Köbber<sup>6</sup> fanden in völlig frischer Hypophyse vom Rind kein Histamin. Nach Dale und Dudley<sup>7</sup> 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 auf die Lungen.

Nach Carlson und Luckhardt<sup>8</sup> ruft Histamin in verschiedener Dosierung durch seine Wirkung auf den neuromuskulären Apparat Gefäßkontraktionen in den Lungen hervor. Auch Mc. Donall<sup>9</sup> überzeugte sich, wie bereits erwähnt, von der Konstriktion der Lungengefäße durch Histamin, die in tiefer Narkose ausbleibt. Manwaring, Monaco und Marino<sup>10</sup> sahen bei der Durchströmung der Lungengefäße der überlebenden Kaninchenlunge mit Histamin starke Gefäßverengung.

<sup>1</sup> Closa, Compt. rend. des seances de la soc. de biol. 1920. Bd. 83.

<sup>2</sup> Bioch. Zeitschr. 52. 1913.

<sup>3</sup> Heart, 1924. Bd. 11.

<sup>4</sup> Journ. of phys. 1922. Bd. 57.

<sup>5</sup> Journ. pharmacol. a exp. therap. 1920. 15.

<sup>6</sup> Journ. of biol. chem. 1920. Bd. 43.

<sup>7</sup> Dale, l. c.

<sup>8</sup> Americ. journ. of phys. 54. 1920.

<sup>9</sup> l. c.

<sup>10</sup> u. <sup>4</sup> Manwaring, Monaco und Marno. Journ. of immunol. 1923. Bd. 8.

### Beziehungen zur Leber.

Wir haben vorn S. 14 bei Erörterung der Bedeutung der Leber für die Anaphylaxie schon der Forschungen Manwaring's gedacht. Es sei daran erinnert, daß nach seiner Ansicht beim anaphylaktischen Schock histaminartige Abbaustoffe explosionsartig aus der Leber ausgeschwemmt werden und die Schocksymptome bedingen. War bei den Versuchstieren die Leber ausgeschaltet, so blieb der anaphylaktische Schock aus. Manwaring<sup>1</sup> setzte seine Studien mit Histamin selbst, unabhängig von anaphylaktischer Sensibilisierung fort. Entlebte 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 Kapillarendothels annehmen. Manwaring<sup>1</sup> hat dann die Beziehungen des anaphylaktischen Schocks zum Histamin noch weiter verfolgt. Beim anaphylaktischen Hund steigt im Schock der Druck in der Harnblase und im Magen-Darmtraktus deutlich an und genau so verhalten sich diese Organe nach Histaminzufuhr. Schaltet man die Leber aus, (vgl. S. 14), so bleibt die Kontraktion der Blase im anaphylaktischen Schock aus. Aber trotz Leberausschaltung reagiert die Blase auf Histaminzufuhr. Diese Ergebnisse sind für Manwaring eine Bestätigung seiner Ansicht, daß beim anaphylaktischen Schock ein histaminartiges Gift explosionsartig die Leber verläßt.

### Beziehungen zu Magen und Darm.

Nach Bosson und Kirschbaum<sup>2</sup> 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 Keeton<sup>3</sup> geht hervor, daß das Magensekretin Gastrin eine auffallende Ähnlichkeit mit Histamin hat. Ersteres scheint ein basisches Imidazolderivat zu sein. Daß wahrscheinlich aber nicht alle gefundenen Sekretine mit dem Histamin völlig identisch sind, scheint aus Untersuchungen von van Eweyk und Tennenbaum<sup>4</sup> sich zu ergeben. Jedenfalls wirkt Histamin stark steigernd auf die Magensaftsekretion, aber nicht nur safttreibend, sondern auch motilitätssteigernd und den Säuregrad erhöhend (Rothlin und Gundlach)<sup>5</sup>. Die Wirkung auf die Motilität in physiologischen Dosen wird allerdings von Irvy und Vloednan<sup>6</sup> bestritten. Auch die Pepsinwerte steigen an. Matheson und Ammon<sup>7</sup> denken sogar an therapeutische Verwertung. Auch die Pankreassekretion wird gesteigert (Skarzynska Marie)<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Manwaring, Vaughan, Porter und Enright, Journ. of the Americ. med assoc. 1924. Bd. 82. — Manwaring, Journ. of the Americ. med assoc. 1924. Bd. 83 und Proc. of the soc. f. exp. biol. a med. 1924. Bd. 21. Nr. 8.

<sup>2</sup> Zentralbl. f. Bakt. Or. 65.

<sup>3</sup> Americ. journ. of phys. 1920. Bd. 52.

<sup>4</sup> Biochem. Zeitschr. 1922. Bd. 125.

<sup>5</sup> Rothlin und Gundlach, Arch. internat. de phys. 1921. Bd. 17.

<sup>6</sup> Americ. journ. of phys. 1923. Bd. 66.

<sup>7</sup> Lancet, 1923. Bd. 204.

<sup>8</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924. Bd. 90.

Am isolierten Darm von Katzen und Kaninchen erhöht Histamin den Tonus, vermehrt die Tonusschwankungen. Ähnlich der Meerschweinchendarm. Von Lim, Matheson und Schlapp<sup>1</sup> wurde nach Histamin eine Vermehrung von Trypsin und Galle im Duodenalsaft mit Anstieg der Azidität 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 Köbner<sup>2</sup> 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 Köbner<sup>3</sup> 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* dekarboxylierende Fähigkeiten. Hauke und Köbner<sup>4</sup> untersuchten die Fähigkeit von Bakteriengemischen aus menschlichen Fäzes, aus Histidin Histamin zu bilden. Von 26 untersuchten Stühlen wurden von 16 (62%) Histamin gebildet. Hauke und Köbner unterscheiden drei Gruppen von *B. coli*: 1. Stämme, die Tyrosin in Tyramin, 2. solche die Histidin in Histamin, 3. solche, die keine der beiden dekarboxylieren. Die Autoren halten die dekarboxylierende 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 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 Köbner<sup>5</sup> 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 auf das Blut.

Merkwürdig ist, daß durch Histamininjektionen die Bluteukozytenzahl nicht geändert zu werden scheint, was gegen eine Identität des Histamins mit der anaphylaktischen Noxe sprechen könnte (Paul<sup>6</sup>). Allerdings sind Versuche an Kaninchen nicht für andere Tiere maßgebend, so nimmt z. B. die Blutkonzentration auf Histamin bei Hunden zu, was bei Kaninchen nicht beobachtet werden konnte (Underbill und Roth<sup>7</sup>).

<sup>1</sup> Quart. Journ. of exp. physiol. 1923. Bd. 13. Nr. 3–4.

<sup>2</sup> Journ. of biol. chem. 1924. Bd. 59.

<sup>3</sup> Ebenda. 1924. Bd. 59. S. 889.

<sup>4</sup> Journ. of biol. chem. 1924. Bd. 59.

<sup>5</sup> Journ. of biol. chem. 1924. Bd. 59.

<sup>6</sup> Paul, Bull. of the Hopk. hosp. 1921. Bd. 32.

<sup>7</sup> Journ. of biol. chem. 1922. Bd. 54.

### Wirkung auf die Haut.

Für die Beziehungen zu allergischen Erscheinungen besonders wichtig ist schließlich die Wirkung des Histamins auf Haut und Schleimhaut. Eppinger<sup>1</sup> wies schon 1913 darauf hin, daß Histamin in einer Verdünnung 1:1000 am Nagelwall Kapillarerweiterung mit Strömungsbeschleunigung, am Handrücken Quaddeln mit schmerzhaftem Juckreiz hervorruft. Sehr genau studierten Lewis und Grant<sup>2</sup> 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 freigemachte Substanzen wirksam sind. Ein unmittelbarer Beweis, daß die wirksame Substanz selbst Histamin ist, fehlt noch. — Um so verwunderlicher ist das Ergebnis von W. Bloom<sup>3</sup>, daß Histamin weder entzündungserregend, noch chemotaktisch wirke. Über die Bedeutung des Histamins für den Gerinnungsprozeß siehe S. 27.

### Wirkung auf das vegetative Nervensystem.

Nach Schenk<sup>4</sup> ist die Wirkung des Histamins als eine die Erregbarkeit des Sympathikus 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. 10). Die Empfindlichkeit gegen Histamin wird nach Dale<sup>5</sup> 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 schockhemmende Wirkung der Narkose schlägt wieder eine Brücke zur echten Eiweißanaphylaxie.

### Andere biogene Amine, besonders Cholin.

Die übrigen biogenen Amine, die möglicherweise als Schockgifte wirken könnten, eingehend zu behandeln, ist hier nicht der Ort. Bezüglich ihrer bisher bekannt gewordenen Chemie, Pharmakologie usw. sei auf das Buch von Guggenheim<sup>6</sup> verwiesen. Über etwaige pathologische Wirkungen dieser Sub-

<sup>1</sup> Wien. med. Wochensh. 1913.

<sup>2</sup> Heart, 1924. Bd. 11. (vgl. auch Carrier, Americ. Journ. of Physiol. 1912. Bd. 61.

<sup>3</sup> Bull. of the John Hopkins Hosp. 1922. Bd. 33.

<sup>4</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1922. Bd. 92.

<sup>5</sup> Brit. Journ. of exp. Path. 1920. Bd. 1.

<sup>6</sup> Die biogenen Amine. Berlin 1924. J. Springer. 2. Aufl.

stanzen 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 Müller<sup>1</sup> gelang es durch bestimmte biogene Amine eine bestimmte Art von Anämie zu erzielen. Man hat bei den Schwangerschaftstoxikosen vermutet (Hussy<sup>2</sup>), daß von der Plazenta giftige aminähnliche Stoffe in das Blut der Mutter abgegeben werden. Neuerdings hat das Cholin, besonders durch die Forschungen von Magnus und seinen Schülern<sup>3</sup> besonderes Interesse erregt. Da es als ausgesprochen parasymphatisch erregendes Gift gilt, ist gar nicht unwahrscheinlich, daß es unter Umständen auch im Sinne eines Schockgiftes wirken, zum mindesten wegen seiner Vaguswirkung vielleicht die allergische Bereitschaft erhöhen könnte. Es ist ein Baustein und dementsprechend ein Abbauprodukt des Lezithins, wurde in vielen Pflanzen gefunden, ferner im Blut und Serum, Urin, Milz, Lunge, Leber, Pankreas, Dünndarm usw. Magnus und Le Heux<sup>4</sup> wiesen nach, daß der überlebende in Tyrodelösung gehaltene Darm Cholin bildet. Pharmakologisch und chemisch ist Cholin dem Muskarin 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 Lezithinen durch hydrolytische Fermentspaltung darf jedenfalls gedacht werden. In neuester Zeit ist besonders die Arbeit von Klee und Großmann<sup>5</sup> über die klinisch-therapeutische Brauchbarkeit des Cholins bekannt geworden. 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. XIV).

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 kennen lernen, welche die entgiftende Funktion der Organe schädigen.

## Die sogenannten Serotoxine.

Für die Frage, ob bei der anaphylaktischen Schädigung ein Gift oder ein physikalisch-zellulärer Vorgang verantwortlich ist, verdient noch eine Beobachtung besonderes Interesse. Man kann nämlich auch *in vitro* aus Antigen und anaphylaktischem Antikörper (bzw. Präzipitin und Präzipitinogen) eine Giftwirkung erzielen. Zur Erklärung liegt der Gedanke am nächsten, der ja auch

<sup>1</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 261.

<sup>2</sup> Schweiz. Rundschau f. Medizin. 1921. Bd. 20.

<sup>3</sup> Naturwissenschaften. 1920. Bd. 8.

<sup>4</sup> Le Heux, Pflügers Arch. 1918. Bd. 173.

<sup>5</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 7.

von Friedberger<sup>1</sup> und seinen Anhängern vertreten wird, die Entstehung eines löslichen Anaphylatoxins anzunehmen. Doch sei daran erinnert, daß Doerr und Berger<sup>2</sup> bei der Reaktion zwischen Präzipitin und Präzipitinogen im Reagenzglas keine chemischen Vorgänge mit Hilfe des Interferometers nachweisen konnten. Wenn man Pferdeserum einfach alt werden läßt (unter Ausschluß bakterieller Zersetzung) oder mit Kieselgur, Kaolin, Fibrin schüttelt, so entsteht eine vasokonstriktorische Fähigkeit, wie man das leicht am Löwen-Trendelenburgschen Präparat nachweisen kann (Haudowsky und Pick<sup>3</sup>). 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, Gellstruktur 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 Sachs<sup>4</sup>). 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 Nicht-eiweißkörper in Betracht kommen. Da aber de Kruif und German bei dem Vorgang des Giftigwerdens Abnahme des aliphatischen Aminostickstoffs fanden, ist ein solcher Serum-eiweißabbau zum mindesten zweifelhaft, jedenfalls unbewiesen. Neuerdings vertritt Bordet<sup>5</sup> den Standpunkt echter Giftbildung im chemischen Sinn. Nach seiner Ansicht ist die zelluläre 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 CO<sub>2</sub> 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.

<sup>1</sup> l. c.

<sup>2</sup> Weichardts Ergebn. Bd. 5.

<sup>3</sup> Haudowsky und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1912. 71.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrkh. 86. 1918.

<sup>5</sup> Cpt. rend. hebdomadaire des séances de l'academie des sciences. 1924. Bd. 179.

## Beziehung der Anaphylaxie zur Blutgerinnung.

Auch andere Autoren wie Novy, Cunningham<sup>1</sup> 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 Kruij<sup>2</sup> 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 des Blutes zu einem giftigen Stoffe umsetze. Nach Doerr<sup>3</sup> ist für diese Hypothese allerdings sehr bedenklich, daß Ratten gegen Serotoxin ganz unempfindlich, für das Gerinnungsgift aber sehr empfänglich sind. Nach Mills, Raap und Jackson<sup>4</sup> 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 Schock sei nun bekanntlich die Gerinnbarkeit des Blutes vermindert, was dafür spreche, daß der Schock mit dem Gerinnungsvorgang zusammenhänge. Beim anaphylaktischen Schock 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 scheinne übrigens auch bei der Gerinnung erst entstehen zu können.

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 sog. Gerinnungstoxine werden für die zu erörternden allergischen Reaktionen von großem Interesse sein. Denn wie Doerr<sup>3</sup>, 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 schockartigen Folgeerscheinungen zu erinnern.

## Heterogenetische Antikörper.

Im Zusammenhang mit den sog. Serotoxinen ist noch die eigentümliche Erscheinung einer „primären Giftwirkung der Antisera“ zu besprechen. Es kommt nämlich vor, daß irgendwelche Antisera, die durch Einspritzung ganz verschiedener pflanzlicher oder tierischer Anaphylaktogene gewonnen werden, ohne

<sup>1</sup> Americ. journ. of dis. of childr. 1920. Bd. 19.

<sup>2</sup> Journ. of infekt. dis. 1917. 20.

<sup>3</sup> Weichardts Ergebnisse usw. Bd. 5.

<sup>4</sup> Journ. of laberal. a clin. med. Bd. 6.

weitere Zusätze einem Tier einverleibt bei diesem anaphylaktische Erscheinungen auslösen. So injizierte z. B. Forssmann<sup>1</sup> Kaninchen Organextrakte von Meerschweinchen. In dem Serum der injizierten Kaninchen fanden sich nach einiger Zeit Haemolysine gegen Hammelblutkörperchen. Wird also von solchen Kaninchen gewonnenes Antiserum einem Hammel eingespritzt, so ergeben sich schwere Krankheitsercheinungen. Friedberger und Castelli meinten, solche Seren enthielten neben dem Antikörper noch Antigenreste von der Vorbehandlung. Im Tier träfen nun Antigen, Antikörper und Komplement zusammen, wodurch es zum Schock käme. Aber warum kommt es dann nicht schon bei dem ersten Tier, das sensibilisiert wurde, zum Schock? Eine wahrscheinlichere Theorie ist wohl die von Forssmann<sup>1</sup> und Hintze, Sachs<sup>2</sup>, Doerr<sup>3</sup> u. a. vertretene, daß in solchen Antiseren Antikörper vorhanden seien, die zufällig Affinitäten zu Zellen des injizierten Tieres enthielten. Diese zufälligen, nicht durch die beabsichtigte Antigeneinverleibung entstandenen Antikörper nannte man „heterogenetische“. Die Möglichkeit eines Bestehens heterogenetischer Antikörper mag für viele sonst vielleicht unerklärliche allergische Reaktionen des Menschen von Bedeutung sein.

### Antianaphylaxie.

Zu den charakteristischen Symptomen der echten Anaphylaxie gehört weiterhin die sog. Antianaphylaxie. Wurde z. B. einem Meerschwein bei der Reinjektion eine solche Menge Serum injiziert, daß es zwar an Schock erkrankte, aber nicht verstarb, so ist es jetzt gegen weitere Injektionen des gleichen Serums, seien sie auch noch so groß unempfindlich. 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 Witte-Peptoninjektion — abgesehen von seiner dem anaphylaktischen Schock ähnlichen Wirkung — Antianaphylaxie hinterläßt. Bessau<sup>4</sup> wies ferner nach, daß auch fertiges, in vitro erzeugtes sog. Anaphylatoxin Antianaphylaxie erzeugt. Von der Absättigung eines in diesem Fall ja gar nicht vorhandenen Reaktionskörpers im Sinne Friedbergers kann dabei keine 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, „auslösen“, (Auslöschphänomen). Ja auch die aktive Meerschweinchenanaphylaxie kann auf der Höhe der Sensibilisierung durch intravenöse Normalserumeinspritzung ausgelöscht werden. Vielleicht erklären diese Versuche Friedbergers<sup>5</sup> gewisse später zu besprechende Erfahrungen der praktischen Medizin über desensibilisierende Wirkung des arteigenen Normalserums. Karzner und Ecker<sup>6</sup> hatten ganz entsprechende Ergebnisse,

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. 1920. 110.

<sup>2</sup> Arch. f. Hyg. und Infektionskrankh. 89. S. 322.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> Bessau, Opitz u. Preuße, Zentralbl. f. Bakt. Or. 74., Bessau, Jahrb. f. Kinderheilk. 81.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1924. Bd. 39.

<sup>6</sup> Journ. of infect. dis. 1924. Bd. 34.

wenn sie statt Normalserum Wittepepton oder Zephalin injizierten (was ja für Wittepepton schon bekannt war).

Merkwürdig ist die Beobachtung von Friedberger und Hartoch<sup>1</sup>, daß sensibilisierte Meerschweinchen gegen die Reinjektion tödlicher Antigendosen auch durch intravenöse Zufuhr von Kochsalz geschützt werden können. Richet, Brodin und Saint Girons<sup>2</sup> 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 Präzipitine erzeugen kann. Auch passive Übertragung des entstandenen Reaktionskörpers ist möglich. Die Beurteilung wird nur, wie Doerr<sup>3</sup> 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 sog. 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. Friedberger<sup>4</sup> 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, 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 Schocks 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. Doerr<sup>5</sup> hat hauptsächlich wegen der niedermolekularen Struktur der Bakterienproteine und ihrer vielfach sehr schwachen antigenen Eigenschaft Bedenken gegen Verallgemeinerungen in dieser Hinsicht (vgl. auch S. 187).

## 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 Altuberkulin nach Löwenstein und Pick keine Eiweißreaktionen gibt, biuretfrei ist, den Polypeptiden nahesteht. Es ist auch

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 3 und Berl. klin. Wochenschr. 1909.

<sup>2</sup> Rev. de med. 1920. Nr. 1.

<sup>3</sup> Kolle-Wassermann, Handb. 1913. Bd. 2.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910—19. 12 und Berl. klin. Wochenschr. 1911—1912.

<sup>5</sup> Kolle-Wassermann, Handb. 2. Aufl.

kein Präzipitinogen. Aber gerade die Versuche 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. 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 Schocksymptome der mit 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 zellulären Sitz feststellen. Bail<sup>1</sup> 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 Indikator nach Schulz-Dale ergab sich, daß die Überempfindlichkeit des tuberkulösen Individuums gegen Tuberkulin nicht den Gesetzen der typischen Eiweißanaphylaxie entspricht (Dietrich und Klopstock<sup>2</sup>). Auch nach Brusa<sup>3</sup> 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 Tuberkelbazillenemulsion. 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 Selters<sup>4</sup> gehen dahin, daß eine Immunität gegen Tuberkulose weder durch tote Tuberkelbazillen, noch bei Warmblütern durch lebende Kaltblütertuberkelbazillen, geschweige denn durch Tuberkulin zu erzielen ist. Nur lebende Tuberkelbazillen 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.

<sup>1</sup> Bail, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 4. H. 4.

<sup>2</sup> Dietrich und Klopstock, Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 2.

<sup>3</sup> Reforma med. 1924. Nr. 29.

<sup>4</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 52.

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 Tuberkelbazillus gerichtete? Aus neuen Untersuchungen von Selters<sup>1</sup> geht hervor, daß eine Allergie des Tuberkulösen auch gegen andere bakterielle Substanzen vorhanden ist, z. B. gegen Kolibazillenprotein. Beobachtet man gleichzeitig angestellte Hautreaktionen gegen Tuberkelbazillenprotein und gegen Kolibazillenprotein nach 24 Stunden, so findet man so gut wie keinen Unterschied. Oft ist die Reaktion gegen Koliprotein noch stärker. Späterhin bildet sich allerdings ein gewisser Unterschied heraus, da die Tuberkelbazillenreaktion 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? Coca<sup>2</sup> hat bekanntlich behauptet, daß der Mensch ebensowenig aktiv oder passiv anaphylaktisch zu machen wäre, wie etwa Affen oder Ratten. Wäre das richtig, so dürften wir ja keine der sog. 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 Veer)<sup>3</sup>, 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. 33 u. f.). Auch Coca<sup>4</sup> selbst scheint neuerdings nicht mehr auf seinem strengen Standpunkt zu stehen, wenn er z. B. schreibt:

„Wir haben also beim Menschen zu unterscheiden, zwischen Präzipitin 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.“

Da man beim Menschen im allgemeinen schwere Schocksymptome nach Erstinjektion häufiger als nach Reinjektion sieht, könnte man freilich zu der

<sup>1</sup> Beitr. z. Klin. d. Tub. 1925. Bd. 60.

<sup>2</sup> Hypersensitiveness, Textbook of medicine, New York 1920.

<sup>3</sup> Human Sensitization, Journ. of immunol. 1916. 1. S. 201.

<sup>4</sup> Med. Klin. 1925. Nr. 2.

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 dritten Tage seit der Injektion Ausbruch heftiger Urtikaria (also beschleunigte Reaktion s. u.). 4. Tag: Ödem der Lippen und der Rachenorgane, Schluckbeschwerden, völlige Appetitlosigkeit, furchtbarer Juckreiz, Herzschwäche, Fieber.

5. Tag: Lidödem, Urtikaria, 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 irgend eine 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 Hooker<sup>1</sup> 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 er erst 0,05 mg Pferdeserum intrakutan injizierte. Die positiven Reaktionen nahmen nach der Schutzimpfung erheblich zu. Park<sup>2</sup> bestätigt die Ergebnisse Hookers an Kindern. Mackenzie<sup>3</sup> ergänzt 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 Tonietti<sup>4</sup> stellte Versuche darüber an, nach wieviel Tagen beim Menschen die Intrakutanreaktion mit Serum positiv wird, wenn vorher das gleiche Serum intramuskulär eingespritzt wurde. Bei allen 24 Patienten mit Ausnahme eines Karzinomkachektischen trat positive Reaktion ein, und zwar stets zwischen

<sup>1</sup> Journ. of immunol. 1924. Bd. 9. Nr. 1.

<sup>2</sup> Journ. of immunol. 1924. Bd. 9. Nr. 1.

<sup>3</sup> Journ. of immunol. 1924. Bd. 9. Nr. 4.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. die gesamte exp. Med. 1925. Bd. 45.

dem 5. und 7. Tag, vorwiegend am 6. Tag. Auch bei subkutaner 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. Über den von Coca geprägten Begriff der Atopie und über die abweichenden Ansichten von Doerr<sup>1</sup> vgl. S. 36.

### Vererbbarkeit der echten experimentellen Anaphylaxie.

Es ist sicher nachgewiesen, daß der anaphylaktische Antikörper durch plazentaren 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 Rizinempfindlichkeit 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 intrakutane 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“ im Sinne Cocas 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.

## III. Allergische Diathese (Konstitution) und allergische Disposition.

Wenn man nach Martius<sup>2</sup>, J. Bauer<sup>3</sup> u. a. unter Konstitution Körperverfassung versteht, unter Disposition Krankheitsbereitschaft, so

<sup>1</sup> Weichardts Ergebnisse usw. 5. Bd.

<sup>2</sup> Krankheitsanlage und Vererbung. Wien. Deuticke. 1905.

<sup>3</sup> Die konstitutionelle Disposition usw. J. Springer 1924.

ist Siemens<sup>1</sup> 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, Ephemeres, 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 früher<sup>2</sup> die Begriffe anaphylaktische und allergische Konstitution gebrauchte, scheint mir neuerdings der Begriff allergische Diathese, etwa in dem Sinn von His<sup>3</sup>, 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 partypische Einflüsse begründet sein kann und nicht dauernd in der ganzen Körperanlage begründet zu sein braucht.

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 1922<sup>4</sup>: „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 Muskarins. Vielleicht könnte man bei solchen Individuen von „anaphylaktischer Konstitution“ sprechen.

Über die wesentliche Rolle, welche die Konstitution bei den „Idiopathien“ spielt, ist sich auch Sticker<sup>5</sup> 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 Empfind-

<sup>1</sup> Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungs-pathologie. J. Springer 1921.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15 u. 1924. Nr. 15.

<sup>3</sup> 28. Kongreß f. inn. Med. 1911.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>5</sup> Das Heufieber und verwandte Störungen. 2. Aufl. Alfred Hölder, 1912.

lichkeit 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 Kapillarnervensystems (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?

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 stürmischen Erscheinungen. So glauben auch Cooke und van der Veer<sup>1</sup>, daß beim Menschen für das Zustandekommen der Anaphylaxie eine hereditäre Anlage entscheidend sei, die Vererbung einer allgemein gesteigerten Reaktivität gegen artfremde Proteine (vgl. S. 31). Vielleicht bei der größeren Zahl von allergischen Zuständen beim Menschen können wir nicht mit Sicherheit echte Eiweißanaphylaxie 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 Eiweißanaphylaxie werden unterordnen können. Doerr<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> und seine Schüler unterscheiden die „echte“ von der sog. „spontanen“ Anaphylaxie (oder Idiosynkrasie). Bei ersterer sei der Symptomenkomplex des Schocks 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 Coca<sup>4</sup> die einzelnen Formen der „Hypersensitiveness“ (Überempfindlichkeit) voneinander ab. Sein Schema ist folgendes:

Überempfindlichkeit (Empfindlichkeit vermittelt durch einen besonderen Mechanismus).

<sup>1</sup> Journ. of immunol. 1916. I.

<sup>2</sup> Naturforscherversammlung. Innsbruck. 1924.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> Hypersensitiveness, New York 1920.

Normal: Serumkrankheit 90%. Dermatitis venenata 60%.	Abnormal: 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 Erbllichkeit. 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 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 Hämolysine, natürliche Immunsbstanzien gegen Infektionen. Coca nennt sie „Reagine“ und glaubt, daß zu ihnen auch die spezifisch atopischen Blutelemente, die „Atopene“ gehören. Man ist nach Coca zur Annahme eines solchen im Blut zirkulierenden „Atopens“ bei den „Atopien“ schon deswegen gezwungen, weil nach neueren Untersuchungen von Prausnitz und Küstner<sup>1</sup> mit dem Verfahren der passiven Hautsensibilisierung im Blut von Asthmatikern und anderen „Atopikern“ spezifisch reagierende Stoffe vorhanden sind.

Mit einem Wort, es gibt also nach Coca ererbte, angeborene, nicht durch Sensibilisierung erzeugte „Reagine“. Ist das richtig, so ist das Vorkommen „allergischer Diathesen“ unserem Verständnis näher gerückt, hier wäre zugleich eine Erklärung für das Vorkommen einer angeborenen Disposition für ein bestimmtes Allergen oder wenigstens einer bestimmten Gruppe von Allergenen.

Ganz unabhängig von Coca und ohne Kenntnis seiner Atopietheorie bildete ich mir für diese letztere Möglichkeit der angeborenen spezifischen Allergie eine eigene theoretische Vorstellung<sup>2</sup>. 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 solch falscher Eiweißabbau ein aminartiges urämisches Krampfgift erzeugt.) 2. Giftige Amine, vor allem Histamin sind Kapillargifte, Schockgifte, ihre Wirkung entspricht dem allergischen Symptomenkomplex (vgl. S. 19). 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 Ehrlichschen Theorie, weil sie eine Art Rezeptoren für das Tetanustoxin besitzen, die andere nicht haben. Nun kann man sich gut vorstellen, daß es angeborene und vererbare Rezeptoren (sie würden den Reaginen Cocas 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 würde je nach der Menge der Rezeptoren tragenden geschädigten Zellen mehr oder weniger schwere Schocksymptome 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.

<sup>1</sup> Zentralbl. f. Bakt. Or. 1920. Bd. 86.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 15.

Auch Whitfield<sup>1</sup> lehnt wie Coca mit Bestimmtheit die Vermengung des Begriffs Anaphylaxie mit der primären Überempfindlichkeit ab. Longkope<sup>2</sup> 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 Varekamp<sup>3</sup> ein; nach ihrer Ansicht beruhen die sog. 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 Duke<sup>4</sup> 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.

In neuester Zeit sind über die hereditären Verhältnisse bei spezifischen Überempfindlichkeitszuständen wichtige Untersuchungen von Spain und Cooke<sup>5</sup> erschienen. Deutlicher Einfluß der Heredität geht aus ihnen hervor. Um möglichst einwandfrei vorzugehen, berücksichtigen die Autoren nur Fälle von Heufieber und Bronchialasthma mit positiver Kutanreaktion 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 rezessiver Erbfaktor (Aktinon) vorhanden, müßten alle bilateral belasteten Kinder allergisch werden, was aber nur bei 71,6% der Fall ist. Auch Besche<sup>6</sup> teilt Familienforschungen über die Veranlagung zur Überempfindlichkeit beim Menschen mit den Stammbäumen von 4 Familien mit, bei einer durch 4 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 Leidig<sup>7</sup> zitierte Familie, bei der Vater und zwei Söhne idiosynkrasisch gegen Pilze waren.

Auch das Alter spielt eine Rolle für die Disposition zu allergischen Erscheinungen. Peschkin<sup>8</sup> macht auf die Unterschiede in der Hautreaktion

<sup>1</sup> Brit. med. journ. of derm. Bd. 34.

<sup>2</sup> Journ. of Americ. med. assoc. 77.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 49. — Ferner Lancet. Bd. 201.

<sup>4</sup> Arch. f. intern. med. 1921. Bd. 28.

<sup>5</sup> Journ. of immunol. 1924. Bd. 9. S. 521.

<sup>6</sup> Act. path. et microbiol. scandin. 1924. Bd. 1.

<sup>7</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 11.

<sup>8</sup> Journ. of Americ. med. assoc. 1920. Bd. 75.

aufmerksam, die durch Alter, Ort, Beschäftigung, Nationalität usw. bedingt sind. Holzer und Schilling<sup>1</sup> betonen die Wichtigkeit des Turgors und der Gefäßregulation der Haut für kutane 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. Moll<sup>2</sup> 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 Oppert<sup>3</sup> am Menschen bei Injektion von Heilserum-Einspritzungen. 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-Darmtraktus 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 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<sup>4</sup> sich ausdrückt, das Milieu eines Status degenerativus vervollständigt. Wir finden z. B. Idiosynkrasien besonders häufig bei neuropatischen Menschen, bei denen ja ohne weiteres eine gesteigerte Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems, bzw. Kapillarsystems zu erwarten ist. Dann sind unzweifelhafte Beziehungen zur sog. 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. Vielleicht wird man einmal den ganzen Begriff der exsudativen Diathese durch allergische Diathese ersetzen können. Die Begriffe Arthritismus und Neuroarthritismus sind keine sehr scharfen, aber die Beziehungen des Asthmas, Quinckeschen Ödems, der Nesselsucht zu gewissen arthritischen und Stoffwechselanomalien (Gicht, Diabetes) sind lange aufgefallen (vgl. S. 184). Neuerdings hat O. Müller<sup>5</sup> 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. Urtikaria, 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. Urtikaria, Prurigo, Quinckesches Ödem.
4. Psychopathische Störungen.

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 33.

<sup>2</sup> Jahrb. f. Kinderheilk. 1909. Bd. 48.

<sup>3</sup> Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. 1909.

<sup>4</sup> l. c.

<sup>5</sup> Med. Klin. 1917, zit. nach J. Bauer, Die konstitutionelle Disposition usw.

Von was alles die besondere Disposition für allergische Reaktionen abhängen könnte, sehen wir aus den Untersuchungen von Karczag<sup>1</sup>, Arnold<sup>2</sup>, Voegtlin und Dyer<sup>3</sup>, die ergaben, daß Albinoratten und -Mäuse eine große natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Histamin besitzen. Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß die glatten Muskeln und Kapillaren 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.

Die Psyche ist ein Faktor, der bei jeder Erkrankung in Rechnung zu setzen ist und gerade bei allergischen Zuständen wohl nicht unterschätzt werden darf. Man hat seit alters von Asthma nervosum gesprochen und vor Kenntnis der zahlreichen allergischen Möglichkeiten die seelische Beeinflussung des Asthmikers 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 gefühlsbetonte Erinnerung an vorausgegangene allergische Reaktionszustände die Intensität neuer Schockzustände modifizieren. Auch ist zu vermuten, daß bei einem psychischen Erregungs- oder Schwächungszustand allergische Reaktionen verstärkt werden können. Trousseau<sup>4</sup> glaubte, daß sein selbst erlebter Asthmaanfall durch Haferstaub nur infolge gleichzeitiger psychischer Erregung zustande kam. Der Kuriosität halber möcht ich noch folgenden Fall Stickers<sup>5</sup> 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 Schumannsches 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.“

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. Sticker (l. c. S. 57) beschreibt umgekehrt einen Fall von Kuhmilchidiosynkrasie, bei dem während des idiosynkratischen 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 Luetinreaktion<sup>6</sup>. War die Luetinreaktion besonders stark, so reagierte häufig auch die Kontrollimpfstelle mit, in die nur Aszitesagarflüssigkeit 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,

<sup>1</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 35.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. gesamt. exp. Med. 1922. 26.

<sup>3</sup> Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1924. Bd. 24.

<sup>4</sup> Med. Klinik des Hotel-Dieu in Paris. Würzburg 1868.

<sup>5</sup> l. c.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 28.

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 Gottlieb<sup>1</sup> aufgestellte Hypothese. Eine konstitutionelle oder erworbene Steigerung des Zellabbaus in einzelnen Geweben kann durch Wirkung von Zellerfallsprodukten eine Umstimmung, Sensibilisierung einzelner giftempfindlicher Angriffspunkte im Körper 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.

Gibt es Schwankungen der Disposition zu allergischen Symptomen, die von Zeit und Jahreszeit abhängen? Viele Beobachtungen sprechen dafür. Schon Czerny hatte wahrgenommen und Makei<sup>2</sup> 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. Rusznyak<sup>3</sup> konnte eine Erhöhung des antitryptischen Vermögens beim anaphylaktischen Schock nur in den Sommermonaten feststellen. Der gleiche Autor fand, daß im Winter die Tiere (Meerschweinchen) empfindlicher sind und der Tod im anaphylaktischen Schock durch kleinere Dosen herbeigeführt wird als im Sommer. G. Bayer<sup>4</sup> konnte durch jahrelang fortgesetzte Beobachtung eines Falles von Arzneimittelidiosynkrasie (Pyramidon) feststellen, daß diese periodischen Schwankungen unterlag. Roth (III. med. Klinik, Budapest) beobachtete jahreszeitliche Schwankungen der Hautempfindlichkeit gegen Proteine bei Asthmatikern. Zeitliche Änderungen der Sensibilisierbarkeit können mit der Beschaffenheit der Organe zusammenhängen. So sollen nach amerikanischen Autoren die meisten 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.

Schloß<sup>5</sup> hebt hervor, daß es sich bei der Allergie gegen Nahrungs-eiweiß in der Regel wohl um echte Anaphylaxie handle. Dafür spreche die diesem Autor mehrmals gelungene passive 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

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 13.

<sup>2</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 8.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. Or. 1920. Bd. 30.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. d. gesamt. exp. Med. 1921. Bd. 12. S. 34.

<sup>5</sup> Americ. journ. of dis. of children. 1920. Bd. 19.

waren. Aber Schloß gibt zu, 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 Davis<sup>1</sup>, bei dem kaum bezweifelt werden kann, daß der Zustand tatsächlich angeboren und nicht durch Sensibilisierung erworben wurde:

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

Einen sehr charakteristischen Fall von angeborener Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum schildert Sunner<sup>2</sup>: Achtjähriges 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 fünf Minuten. Auch bei diesem Kind war anscheinend Status lymphaticus vorhanden. Sie konnte bis vor zwei Jahren Pferdegeruch nicht vertragen, reagierte mit Konjunktivitis, Bronchitis, Spasmus. Sunner vertritt die Ansicht, daß es sich bei solchen Fällen um akute schwere Leberschädigungen handelt (vgl. später S. 44). Diesen beiden ähnliche Fälle sind nicht wenige gesehen und beschrieben worden. Ein Skeptiker wird schließlich auch bei ihnen den Einwand machen können, daß zu irgend einer Zeit und auf irgendeine später nicht mehr erfaßbare Weise eine Sensibilisierung stattfand. Man muß jedoch bei solchen Individuen auch an die S. 33 erörterten Möglichkeiten denken, (Immunität der Eltern, Anaphylaxie der Kinder).

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 Kapillaren. 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. 10 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. Holm<sup>3</sup> rechnet zu den vagotonischen Krankheitsbildern u. a. die Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Asthma bronchiale, Heufieber, auch Colitis mucosa u. a.

Sehr wichtig sind neuere Untersuchungen, die den großen Einfluß des autonomen Nervensystems auf die Reaktionsfähigkeit der Haut zum Gegenstand haben. Kleinste Hautveränderungen sind wie E. F. Müller<sup>4</sup> zeigte, von erheblicher Wirkung auf das gesamte vegetative Nervensystem. Auch Stahl<sup>5</sup> 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. Guth<sup>6</sup> sonst sicher zu erwartende

<sup>1</sup> Arch. of pediatr. 1920. Bd. 37.

<sup>2</sup> British med. journ. 1923. S. 965.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 1.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1923.

<sup>5</sup> Med. Klin. 1923.

<sup>6</sup> cit. nach Stahl.

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, l. c.). 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: Moro<sup>1</sup> und Klinkert<sup>2</sup>. Moro beschäftigt sich 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 mir<sup>3</sup> 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 Schockzustände kommt in erster Linie die Innervierung der Gefäßkapillaren 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 Kapillaren ganz unabhängig von Arterien und Arteriolen mit der Fähigkeit der Vasodilatation und Vasokonstriktion ausgestattet, die dem vegetativen Nervensystem unterstellt ist<sup>4</sup>. Für die Frage einer konstitutionellen Bereitschaft gerade des Kapillarnervensystems sind die Kapillarstudien der Ottfried Müllerschen Schule<sup>5</sup> von Interesse. Hagen<sup>6</sup> konnte kapillarskopisch besondere Kapillartypen bei konstitutionellen Abweichungen von der Norm feststellen, z. B. bei Asthmatikern, vasolablen Kindern, Imbezillen. Nach Parisius<sup>7</sup> kann man auch außerhalb der Zeit manifester Symptome an dem Kapillarbild gewisse Konstitutionen mit Disharmonie zwischen sympathischen und autonomen Einflüssen erkennen. Man mag gegen die Beweiskraft kapillaro-

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 49.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 14.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 15.

<sup>4</sup> Vgl. Heubner, Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 43.

<sup>5</sup> O. Müller, Die Kapillaren usw. Enke, Stuttgart 1922.

<sup>6</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45.

<sup>7</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921. Bd. 72.

skopischer Beobachtungen skeptisch sein, an der funktionellen Verschiedenheit bei den einzelnen Individuen ist nicht zu zweifeln. Die sog. Schockgifte, besonders die Eiweißabbauprodukte von histaminartigem Charakter wirken in erster Linie auf die Kapillaren (vgl. das Kapitel über Urtikaria S. 115).

Amerikanische Autoren, besonders Coca<sup>1</sup>, sehen in der erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren, in der Neigung zu Exsudation das wichtigste Moment allergischer Anlage. Besonders sinnfällig können wir eine stärkere Erregbarkeit des Kapillarnervensystems 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 Urtikaria auf. Großer und Keilmann<sup>2</sup> studierten die Reaktionsfähigkeit der Haut auf einfach zusammengesetzte Agenzien, wie Kochsalz, Normosal, Zuckerlösung, Bouillon. Es fand sich immer eine Anzahl disponierter Menschen, die darauf mit starken Reaktionen antworteten, die bei der Mehrzahl der Menschen ausbleiben. Großer und Keilmann sprechen von hautallergischer Konstitution. Hierbei spielen zweifellos die Kapillaren die Hauptrolle und von ihrer Erregbarkeit hängt die hautallergische Konstitution ab.

Wir wissen sehr wenig darüber, welche Rolle Art, Rasse, Alter, Geschlecht, Beschäftigung, innere Sekretion und Vererbbarkeit spielen, kurz alles was z. B. Hanhart<sup>3</sup> zu den Gruppendispositionen rechnet. Man hat den Eindruck, daß die zarte blonde Haut reizbarer gegen kleine Insulte ist, Karczag zeigte, daß albinotische Tiere eine andere Hautallergie besitzen wie pigmentreichere (vgl. S. 39). Gänßlen<sup>4</sup> führte interessante Versuche über die Hauterregbarkeit mit seiner Blasenmethode aus. Er erzeugte mit Kantharidenpflaster 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 Varekamp<sup>5</sup> sehen die Disposition zu allergischen Erscheinungen weniger vielleicht in der Erregbarkeit der Hautkapillaren 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 hiezu besonders geneigt sind, bedarf noch weiterer Klärung, man wird zunächst die lymphatisch-exsudativ-arthritische Diathese ins Auge fassen müssen. Auf Grund seiner eigenen Ergebnisse, über „Klimaallergene“, der Forschungen Anconas<sup>6</sup> und Frugonis<sup>7</sup> mißt neuerdings Storm van Leeuwen<sup>8</sup> besonders Milben und Schimmelpilzen als Antigenen Bedeutung bei. Bezüglich der Disposition scheint es nach ihm auf den Grad der Reizwirkung des in Betracht kommenden auslösenden Allergens anzukommen. Er glaubt, daß sich durch stark allergische Substanzen, die zudem in einem bestimmten räumlichen Bereich beständig in der Luft vorkommen, praktisch

<sup>1</sup> Hypersensitiveness. New York. 1920.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 47.

<sup>3</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1924. Nr. 29 u. 30.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 8 u. 32.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1924. Bd. 40.

<sup>6</sup> Lo sperim. arch. di biol. norm. et pat. 76. IV.

<sup>7</sup> Frugoni e Ancona, Il Policlinico (Sez. Med.) 1925. Nr. 14.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1925. Bd. 43.

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. Bemerkenswert sind seine Ergebnisse über die Disposition seiner Asthmatiker zu allergischen Hautreaktionen: Auf 100 Allergiker findet er<sup>1</sup>

- 42 positive Reaktionen auf Extrakt Qu.  
(Kapok mit Fumigatus infiziert.)
- 21 positive Reaktionen auf Extrakt P.S.  
(Federn aus bestimmten Kopfkissen.)
- 23 positive Reaktionen auf Extrakt H.  
(Hafer mit Milben.)
- 17 positive Reaktionen die übrigen Extrakte.  
(Tierhaare usw.)

Abgesehen von der Durchlässigkeit von Haut und Schleimhaut dürfte ein wesentliches Dispositionsmoment die Eignung eines bestimmten Organes zum „Schockorgan“ 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. 13). Man hat diesen Gedanken mutatis mutantis auch auf das menschliche Asthma angewandt und auch hier bei den Disponierten eine besondere morphologische und funktionelle Eignung der Bronchialmuskulatur vermutet (vgl. S. 14).

Ich habe weiter vorn schon der Durchlässigkeit des Darmes als dispositionelles Moment für Sensibilisierung gedacht. Neuerdings hat sich Hayos<sup>2</sup> mit der experimentellen Bearbeitung dieser Frage beschäftigt. Nach Hayos gelingt eine experimentelle Fütterungsanaphylaxie nur dann regelmäßig, wenn die Schleimhaut des Magens, bzw. Darms abnorm durchlässig ist, bzw. künstlich abnorm durchlässig gemacht wird. Auch Funktionsstörungen der Leber sind nach Hayos von Bedeutung (vgl. S. 14). In Anwendung dieser Versuchsergebnisse stellt Hayos 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, Urtikaria, Migräne) an, bei denen nur nach Schädigung der Magendarmschleimhaut 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. 14) verweisen möchte. Ich zitierte S. 41 den Fall Sunners<sup>3</sup> 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 irgend einer Hinsicht minderwertig sein.

Es sei an die Versuche A. Picks<sup>4</sup> über Leberinsuffizienz und Autointoxikation erinnert. Interessante hierher gehörige neuere Untersuchungen stellte

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1925. 4. Jahrg. Nr. 27.

<sup>2</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 24.

<sup>3</sup> Brit. med. journ. 1923. S. 465.

<sup>4</sup> Wien. med. Wochenschr. 1912. S. 3145.

der Japaner Hiki Yoshiyuki<sup>1</sup> an. Der Autor verleihte Versuchstieren artfremdes Eiweiß enteral ein und prüfte mit Hilfe der Präzipitationsmethode, 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 deutliche 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 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.

Nachdem über die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die allergische Bereitschaft kein Zweifel bestehen kann, geht der Gedanke von Vagus und Sympatikus 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 bestbekanntesten 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 den 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: Sympatikuserregung, Gefäßverengung, Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Anwendung bei Asthma bronchiale.

De Waele<sup>2</sup> bezeichnet die Sekrete der Schilddrüse, Nebennieren und des Hypophysenvorderlappens als „sympathico-mimetisch“, die Sekrete der Parathyreoidea und des Hypophysenhinterlappens als „parasymphathico-mimetisch“.

<sup>1</sup> Scient. reports from the government inst. f. infect. dis. of the Tokyo imp. univ. 1922. Bd. 1.

<sup>2</sup> Arch. internat. de phys. 1923. Bd. 21. H. 2.

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 Pistocchi<sup>1</sup> Versuche mit, aus denen Ausbleiben des anaphylaktischen Schocks nach Exstirpation der Schilddrüse hervorgeht. Kepinow und Lanzenberg<sup>2</sup> sensibilisierten acht thyreoidektomierte Meerschweinchen und acht nicht operierte Tiere mit Serum. 20 Tage später Reinjektion. Die acht Kontrolltiere starben sämtlich im typischen anaphylaktischen Schock, von den thyreoidektomierten Tieren blieben sechs am Leben. In weiteren Versuchen glaubte Kepinow<sup>3</sup> zeigen zu können, daß thyreoidektomierte und mit Pferdeserum sensibilisierte Tiere durch nachträgliche Fütterung mit Schilddrüsensubstanz wieder anaphylaktisch werden. Kepinow weist der Schilddrüse eine Rolle bei der Bildung der zur Anaphylaxie notwendigen Stoffe zu. Nun konnte allerdings Appelmans<sup>4</sup> die Ergebnisse Kepinows nicht bestätigen. Kepinow glaubt, unvollständige Entfernung der Schilddrüse sei Schuld daran. Houssey und Soddelli<sup>5</sup> 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 Ballif<sup>6</sup> scheint Thyreoidektomie den Schock abzuschwächen. Weiterhin hat sich auch H. de Waele<sup>7</sup> der Frage angenommen. Er untersuchte, ob der Peptonschock von der Tätigkeit endokriner Drüsen bei Hunden und Kaninchen abhängig sei. Auch er stellte fest, daß nach Thyreoidektomie vom 2.—20. Tage nach der Operation bei Kaninchen kein Schock auslösbar sei. Schickt man jedoch der Antigenreinjektion eine Einspritzung von „sympaticometrischen“ Drüsenextrakten (Schilddrüse, Nebennieren, Hypophysenvorderlappen) voraus, so wird bei solchen Tieren wieder eine Schockerzeugung möglich. Bei nichtoperierten Tieren können Einspritzungen von Drüsenextrakten, die den Vagus erregen (Parathyreoidea, Hypophysenhinterlappen), den Schock verhindern, diese erzeugen natürlich auch bei thyreoopriven Tieren keinen Schock. So kommt de Waele zu dem Schluß, daß Sympathikotonie die Schockbereitschaft erhöht, Vagotonie sie verhindert! Garrelon und Sante-noise<sup>8</sup> erhielten nach hoher Vagusdurchtrennung oberhalb der Schilddrüse Ausbleiben des Peptonschocks. Auch Lüttichau<sup>9</sup> kommt zu dem Ergebnis, daß Thyreoidektomie den Schock verhindert, doch schwindet dieser Schutz um so mehr, je später die Drüse entfernt wird. Ganz entsprechendes berichtet auch in einer weiteren Mitteilung Sestini<sup>10</sup> über die Wirkung der Thyreoidektomie. Erklärungsschwierigkeiten bieten Fütterungsversuche mit Schilddrüsensubstanz zur Erzeugung einer Hyperthyreose. Sestini stellte einmal gesteigerte Empfindlichkeit, dann wieder völlige Anallergie fest. Wie soll man diese Wider-

<sup>1</sup> Pathol. 1920. 12. S. 239 u. Arch. per le scienze med. 1921. Bd. 44. H. 3/4.

<sup>2</sup> Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. Bd. 86. Nr. 4.

<sup>3</sup> Ebenda. Bd. 86, 87 u. 88.

<sup>4</sup> Ebenda. Bd. 87.

<sup>5</sup> Ebenda. 1923. Bd. 88.

<sup>6</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. Bd. 88.

<sup>7</sup> Arch. intern. de phys. 1923. Bd. 21. H. 2. S. 204—214.

<sup>8</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924. Bd. 90. Nr. 15.

<sup>9</sup> Bull. de scienze med. Bologna. 1923. Bd. 1.

<sup>10</sup> Atti de R. academ. dei fisiocrit in Siena. 1924. Bd. 15. Nr. 4.

sprüche verstehen? Einmal Ausbleiben des Schocks bei thyreoidektomierten Tieren, dann Verhinderung des Schocks bei Thyreoidingaben? Savini<sup>1</sup> gab sensibilisierten Meerschweinchen am Tag der Reinjektion und zwei Tage vorher 1—2 cg Schilddrüsenpulver und erzielte damit beträchtliche Abschwächung des Schocks. 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 Nevkovitch<sup>2</sup> die abschwächende Wirkung der Thyreoidektomie auf den anaphylaktischen Schock beim Kaninchen bestätigt. Schließlich untersuchten noch Popea und Constantinescu<sup>3</sup>, 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. Curschmann<sup>4</sup> berichtet über zwei Fälle von intermittierendem 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. 46). Curschmann erwähnt auch ein klimakterisches Bronchialasthma und denkt an thyreogene Zusammenhänge. Neuerdings haben Widal und Abrami<sup>5</sup> mit besonderem Nachdruck die innigen Beziehungen zwischen innersekretorischen Störungen und schockähnlichen 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 schockähnlichen Erscheinungen nach innersekretorischen Störungen suchen. Bolten<sup>6</sup> denkt auf Grund von Beobachtungen und umfangreichen theoretischen Erwägungen beim Quinckeschen Ödem an krankhafte Störungen des endokrinen Systems, besonders der Schilddrüse. Bolten faßt die allergischen Symptome auch mit dem Ausdruck „paroxysmal exsudative Syndrome“ zusammen. Die Grundlage sei Sympathikushypotonie und pluriglanduläre Insuffizienz. Im allgemeinen sei es die gichtige Diathese, auf deren Grundlage sich auch die erwähnten Symptome entwickelten. (Vgl. Kap. XVIII.) Er beschreibt eine Gichtfamilie, deren

<sup>1</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 89.

<sup>2</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924. Bd. 91. Nr. 28.

<sup>3</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924. Bd. 90. Nr. 10.

<sup>4</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132. H. 5/6.

<sup>5</sup> Presse med. 1924. Nr. 44.

<sup>6</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1923. Bd. 78.

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 (zyklischen) 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 Urtikariaanfällen 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, Urtikaria vertrat das Hautödem usw. Somit stellen wir bei diesem Kranken nicht weniger als fünf verschiedene allergische Manifestationen fest: Hautödem, Urtikaria, Migräne, Schleimhautaffektionen (Nase, Labyrinth, Magen), Hydrops articularum 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 Sympathikus antagonistisch wirken. Aber wir hörten gerade von de Waele, daß bei thyreoidektomierten Tieren Reinjektion von Schilddrüsensubstanz den Eintritt des anaphylaktischen Schocks erst ermöglichten. Der vorn (S. 47) angeführte Erklärungsversuch Savinis gibt keinen befriedigenden Aufschluß. Hier mögen auch die Erfolge Laudenheimers<sup>1</sup> 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. 152 die Fälle Schorers von Quinckeschem Ödem, die durch Thyreoidin günstig beeinflußt wurden.

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 Klinkert<sup>2</sup> von einer „konstitutionellen Eosinophilie“ sprach. Es liegt der Gedanke nahe, daß eine

<sup>1</sup> Therapie d. Gegenwart. Jahrg. 63. H. 1.

<sup>2</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1918. S. 48.

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“.

Schließlich sind auch Beobachtungen darüber vorhanden, daß Infektionskrankheiten bis lange in die Rekonvaleszenz hinein allergische Reaktionen beeinflussen. Vor allem wurden solche Studien mit der kutanen Tuberkulinreaktion nach v. Pirquet angestellt, besonders von Preisich, v. Pirquet<sup>1</sup>, Hamburger, Rolly<sup>2</sup> u. a. Die Empfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin wird herabgesetzt oder schwindet nach Masern, Pneumonie, Typhus, Influenza u. a., nach Stern<sup>3</sup> 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. Rumpf<sup>4</sup> 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 Karczag deutliche Abschwächung des Pirquet nach der Schutzimpfung. Auch hier wird aber die subkutane Tuberkulinprobe in keiner Weise gehemmt, so daß 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 kutane Typhustoxinreaktion. Man hat sich dieses Verschwinden allergischer Reaktionen durch anderweitige Inanspruchnahme des allergischen Apparates (durch das Antigen der Infektion) erklärt. Hauptsächlich die Untersuchungen von Selters<sup>5</sup> stellten fest, daß experimentell tuberkulöse Infektion nicht nur Hautallergie gegen Tuberkulin sondern auch gegen andere Allergene, z. B. Koli-vakzine, erzeugt.

So können wir den Schluß ziehen, daß die allergische Disposition, zum mindesten die hautallergische, aber diese wohl nicht allein, durch Infektionszustände 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 Kämmerer<sup>6</sup>).

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.

Einige Fragestellungen, die sich aus diesem Kapitel ableiten lassen und noch weiterer oder ganz neuer Bearbeitung bedürfen, möchte ich hier anführen:

Gibt es tatsächlich angeborene, ganz spezifische Allergien gegen ein bestimmtes Allergen oder ganz wenig Allergene? Oder sind sie nur scheinbar angeboren? Kasuistik sicherer Fälle.

Sind im Blut von „Atopikern“ im Sinne Cocas spezifisch reagierende Stoffe nachweisbar?

<sup>1</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1297.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 66, H. 3.

<sup>4</sup> Arbeit an der 2. med. Klinik, unveröffentlicht.

<sup>5</sup> Beitr. z. Klin. d. Tub. 1925. Bd. 60.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

Klinische Forschungen über die Heredität typischer Allergien, über die Heredität spezifischer Hautallergien.

Rolle des Alters, Wechsel der Allergien mit dem Alter.

Vorübergehende psychische Erregungszustände und Hautallergie. Studien über die Erhöhung der allgemeinen allergischen Disposition im Zustand einer spezifischen Allergie und Sensibilisierung.

Welche paratypische Einflüsse können sonst noch die allergische Disposition erhöhen? Insbesondere Einfluß von Zeit und Jahreszeit. Periodische Schwankungen von Idiosynkrasien.

Sensibilisierbarkeit vom Darm aus.

Gibt es eine angeborene Anaphylaxie der Kinder für ein Antigen, gegen das die Eltern immunisiert sind?

Haben ausgesprochene Vagotoniker eine größere allergische Bereitschaft? Gehen die „Blasenzeiten“ (nach Gänblien) und allergische Bereitschaft parallel?

Weitere Kapillarstudien bei Allergikern.

Symptome von Lädierbarkeit und Gewebsschwäche der Haut und Schleimhäute und Bereitschaft zu Allergien.

Haben ausgesprochene Fälle von Lymphatismus besondere Neigung zu allergischen Reaktionen?

Magen-Darmstörungen und Neigung zu allergischen Reaktionen. Wie verhalten sich allergische Reaktionen vor und nach Thyreoidektomie beim Menschen? Weitere entsprechende Tierversuche.

Kommt allergische Diathese bei Hypothyreoidismus vor?

Basedow und Hautallergie, Basedow und Asthma.

Wechsel allergischer Reaktionsfähigkeit im Klimakterium?

Kann Thyreoidin allergische Symptome bessern?

Familienuntersuchungen bei Eosinophilie.

Veränderung der Allergie durch Infektionen, bzw. durch andere Allergene.

Verändert der Ausbruch einer Tuberkulose allergische Erkrankungen, besonders Asthma?

## IV. Idiosynkrasien.

### I.

An das Kapitel über Diathese und Disposition möchte ich zunächst dieses anschließen, weil die Betrachtung der Idiosynkrasien am besten einen allgemeinen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten von Allergien geben kann. In Anbetracht der umfangreichen und ausgezeichneten Darstellungen von Sticker<sup>1</sup> 1912 und Doerr<sup>2</sup> 1924 über dieses Thema, ist es nicht leicht, etwas Neues und Lesenswertes zu bieten. Ich werde jedenfalls auf manche Einzelheiten verzichten können, muß aber im Zusammenhang mit dem ganzen Aufbau dieses Buches viele Punkte berücksichtigen. Vor allem ist Bedeutung und Umfang des Wortes Idiosynkrasie zu erörtern, denn hier gibt es zahlreiche Unklarheiten.

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 *ἀρίστη 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. Behrings<sup>3</sup> mitgeteilt, der unter Idiosynkrasie angeborene Überempfindlichkeit gegen normalerweise unschädliche Agenzien von ganz bestimmter Art versteht. J. Bauer<sup>4</sup> spricht von den Idiosynkrasien als von konstitutionell

<sup>1</sup> Das Heufieber und verwandte Störungen. Wien u. Leipzig, A. Hölder 1912.

<sup>2</sup> Naturforscherversammlung 1924.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> l. c.

anormalen 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 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 unterschwellige Dosis von Morphinum etwa mit einer starken Morphinumvergiftung im Sinne seiner narkotischen Wirkung reagiert, so sagt man gemeinhin doch auch, es bestehe hier eine Idiosynkrasie gegen Morphinum. So wenn Majos<sup>1</sup> 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 kennen lernen. 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 Nikotin der eine mit Kopfschmerz, der andere mit Blässe, der dritte mit Sehstörungen bis zur Amblyopie usw. reagiert.

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 White<sup>2</sup> trennt die isotoxische Allergie nicht von der allergischen ab. Er bringt viele Beispiele dafür, was alles als Idiosynkrasie mit Recht oder

<sup>1</sup> Arch. intern. de pharmacodyn. et de therap. 1921. Bd. 26. S. 65.

<sup>2</sup> West London med. journ. Bd. 25. 1920. Nr. 2.

fälschlich bezeichnet wird. Er hat jedenfalls sehr 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 Arzneimittel mit der verschiedenartigsten pharmakologischen Wirkung bei Idiosynkrasikern das gleiche Symptomenbild auslösen, zeigt uns besonders die ausführliche Zusammenstellung von Lutz<sup>1</sup>. Können wir nach unseren bisherigen Definitionen nicht einfach statt Idiosynkrasie Allergie setzen? Es geht nicht an, althergebrachte Bezeichnungen für biologische Erscheinungen über Bord zu werfen, solange man deren Wesen noch nicht restlos erfaßt hat. Zudem sind gerade hier 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. Behrings bezieht auch nur die angeborenen Zustände ein. Die früher vermutete Beschränkung der Idiosynkrasien auf den Menschen besteht sicher nicht zu recht, es wurden ganz identische Zustände bei Tieren schon beobachtet, z. B. Eiereiweiß-idiosynkrasie bei Hunden. Wenn die Idiosynkrasie streng spezifisch ist, spricht Doerr von monovalenter Idiosynkrasie, der eine polyvalente Idiosynkrasie gegen mehrere Stoffe gegenüber stehen würde. Überlegt man sich die Möglichkeiten, wie Idiosynkrasien zustande kommen können unter Berücksichtigung der ärztlichen Erfahrungen, so glaube ich deren in der Hauptsache drei finden zu können:

1. die Idiosynkrasie ist angeboren,
2. erworben,
  - a) echte Anaphylaxie (Sensibilisierung, Antikörper),
  - b) keine sichere Anaphylaxie, aber das Allergen wurde vorher ohne Erscheinung von Allergie zugeführt.

Die Idiosynkrasie kann ferner 1. streng spezifisch und 2. nicht streng spezifisch sein.

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 Eiweiß-anaphylaxie, bei der die verschiedenen Eiweißantigene die gleiche anaphylaktische Wirkung hervorrufen. Ähnlich sind die Vorgänge zweifellos, es fragt sich nur, ob sie identisch sind. Abschließendes wäre überhaupt erst zu sagen, wenn wir über alle Einzelheiten der echten Anaphylaxie schon restlos unterrichtet wären. Bis jetzt sind unsere Hauptkriterien für echte Anaphylaxie:

<sup>1</sup> Therap. Halbmonatshefte 1921. S. 489.

1. Vorausgegangene Sensibilisierung.
2. Sog. antigene Eigenschaft des reaktionauslösenden Stoffes.
3. Passive Übertragbarkeit.

Die vorausgegangene Sensibilisierung ist für sehr viele Idiosynkrasien der aller-schwierigste Punkt, da sie allem Anschein nach angeboren sind. Aber auch bei diesen tauchen zwei Fragen auf: Sind sie wirklich angeboren und könnten nicht Antikörper erblich übertragen sein, die Sensibilisierung schon bei den Ahnen 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. Die Angaben der Patienten, die ihr Leiden ohne weiteres 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 Doerr<sup>1</sup>, Ancona<sup>2</sup>, Storm van Leeuwen<sup>3</sup> u. a. hin. Aber es gibt doch sicherlich Fälle, bei denen nicht gut bezweifelt werden kann, daß der Zustand ein angeborener ist. Nach den bisherigen Ergebnissen gehört es nun 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 getrennt wissen möchten. Man vergleiche vorn S. 35. Besonders amerikanische und französische Forscher legen Nachdruck auf die Trennung der angeborenen, der idiosynkrasischen Zustände von echter Anaphylaxie. Ich erinnere an den Ausspruch Cocos: 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. Aber nachdem unsere Kenntnisse über die echte Anaphylaxie, wie gesagt, noch keineswegs genügende sind, hat Doerr recht, wenn er auch für die zweifellos angeborenen Zustände nach Zusammenhängen sucht. Wir haben seine Ansichten im vorigen Kapitel schon erwähnt. Er sucht viele Eigentümlichkeiten der Idiosynkrasien dadurch erklärbar zu machen, daß er eine hereditär bedingte Anlage zur Bildung selbständiger spezifischer Antikörper oder analoger Stoffe in einer bestimmten Lebensphase voraussetzt. Schwierig ist jedenfalls sich vorzustellen, daß spezifisch abgestimmte Antikörper spontan entstehen und angeboren vorkommen sollen. Man vergleiche vorn auch die Ansicht Cocos über die „Atopene“. Vielleicht tun wir gut, uns hier nicht allzu sehr gerade auf die Vorstellung von Antikörpern zu versteifen, bis wir noch bestimmtere Forschungsergebnisse besitzen. Mit vielen Idiosynkrasie auslösenden Allergenen, z. B. Arzneimitteln wie Aspirin, Arsen, Chinin gelingt es nicht 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

<sup>1</sup> c.

<sup>2</sup> Il Policlinico. 1922, 1925.

<sup>3</sup> Allergische Krankheiten. J. Springer 1925.

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 Berger<sup>1</sup> zeigten, daß die einzelnen Anaphylaktogene eine sehr verschiedene „Aktivität“ haben, zum Beispiel 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 Erythrozyten. Gerade bei Arzneimittelidiosynkrasie fällt es öfters auf, daß die Allergie sich erst nach sehr langem Gebrauch einstellt. So z. B. in dem Fall Bayers<sup>2</sup>, wo eine 38jährige Frau seit 22 Jahren etwa 3 mal 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 Meerschweinchenschok 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 (siehe vorn) noch stattgefundenere Sensibilisierung von Stoffen nachweisen, mit denen es bisher nicht gelungen war. Allerdings beschränken sich diese Nachweise bis jetzt meiner Kenntnis nach auf 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. 2. Kapitel S. 7. 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 sog. 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. 7) 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 schließlich auch die Arzneimittelidiosynkrasie durch Sensibilisierung und Reaktionskörper nach Art der echten Anaphylaxie vielleicht werden erklären können, besteht. Aber man muß bei zusammengesetzten Stoff vorsichtig sein und die Überempfindlichkeit nicht ohne weiteres auf das Eiweiß beziehen. So hat Freund<sup>3</sup> 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 Gottlieb<sup>4</sup> 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. 36 dargestellte eigene Erklärung.

Kann man sich schließlich das spezifische eines allergischen Zustandes nicht vielleicht allein durch die besondere spezifische Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems erklären? Es gibt doch in der sensorischen Sphäre eine

<sup>1</sup> cit. nach Doerr, Idiosynkrasien.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. ges. exp. Med. 1921. Bd. 12. H. 1.

<sup>3</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909. Bd. 7.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 13.

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 wohl nicht immer. Man kann von Übererregbarkeit eines Sinnesorgans 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 neurovaskulären Apparates gegen das betreffende Arzneimittel wird von verschiedenen Autoren angenommen. So spricht Stiefler<sup>1</sup> von einer neurochemischen Nebenwirkung der Arzneimittel. Luce und Feigl<sup>2</sup> nehmen eine arzneitoxische Schädigung des neurovaskulären Apparates an und halten einen Vergleich mit anaphylaktischen Vorgängen für gewagt. Die Möglichkeit einer „spezifischen Reizbarkeit des neurovaskulären (bzw. allergischen) Apparates“ deckt sich ungefähr mit den Vorstellungen, die sich Moro<sup>3</sup> und Klinkert<sup>4</sup> von der Tuberkulin- und sonstiger Allergie machen, vergleiche S. 42. Schließlich könnten ja auch unterbewußte psychische Vorstellungen solche vegetative Vorstellungen bewirken. Daß gefühlsbetonte Vorstellungen und Erinnerungen intensiv auf das vegetative Nervensystem wirken können, ist ein Gemeinplatz. Man kennt die nervösen Hauterscheinungen Hysterischer (Erytheme blanc, erytheme bleu usw.). Sticker erzählt ein interessantes Beispiel des Zustandekommens allergischer Symptome (l. c. S. 46): Der Sohn des Entomologen Bischoff hatte ein Nest von Prozessionsspinnerrauen an einem Kiefernast nach Haus gebracht. Eine Stunde später bekam er eine schmerzhafteste Hautentzündung, von der er langsam genaß. 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. Dürings<sup>5</sup> folgen, deren Beweiskraft der Einschätzung des Lesers überlassen sei: „Ein Patient bekam auf den Genuß von Eiern jedesmal ausgesprochene „Quaddelsucht“ (Urtikaria). 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. Genießte 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!“

<sup>1</sup> Med. Klinik 1919. Nr. 37.

<sup>2</sup> Therap. Monatsh. 1912. S. 236.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 49.

<sup>4</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 14.

<sup>5</sup> Grundlage und Grundsätze der Heilpädagogik. Erlenbach-Zürich. Münch. u. Leipzig 1925 (Rotapfelverlag).

Glaser<sup>1</sup> konnte bei Hypnosen 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. Sie ist zweifellos bei den meisten idiosynkrasischen Zuständen bis jetzt nicht nachgewiesen. Aber wir dürfen Doerr recht geben, wenn er mit der Möglichkeit fixer Antikörper rechnet, die niemals ins Blut abgestoßen werden. Unter solchen Umständen ist natürlich auch keine Übertragbarkeit mit dem Blut auf ein anderes Tier möglich. Bruck<sup>2</sup>, Klausner<sup>3</sup> und Manoiloff glaubten übrigens nachgewiesen zu haben, daß Arzneimittelidiosynkrasie passiv mit dem Serum auf Meerschweinchen übertragbar sei. Volk und auch Zieler<sup>4</sup> bestreiten dies sie glauben an allgemeine unspezifische Schädigung der Versuchstiere. Neuerdings haben Prausnitz und Küstner<sup>5</sup> (vgl. auch S. 61) 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 intrakutan ein. In die gleiche Hautstelle wurde 24 Stunden später das Fischallergen ebenfalls intrakutan injiziert. Es trat schon nach 15 Minuten eine starke Reaktion auf. Allerdings gelang es den Autoren nicht, mit dieser Methode Empfindlichkeit gegen Polleneiweiß, gegen Tuberkulin, gegen Pferdeserum zu übertragen. Das sollte indes kein Hindernis sein, diese interessante Methode eingehend nachzuprüfen.

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 weißt auf das Asthma hin, das durch gewisse Getreidepilze (Ancona, vgl. S. 129) 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. Bis wir klarer sehen, halte ich für besser, an unserer Einteilung festzuhalten, bei denen wir angeborene Formen von den erworbenen trennen.

Ein Zweifel, daß zu vielen Arten von Idiosynkrasien 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 Kapillarnervensystems, 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

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 10.

<sup>2</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1910. S. 517 und S. 1928.

<sup>3</sup> Dermatol. Wochenschr. 1916. S. 803; Arch. f. Dermatol. Bd. 117; Münch. med. Wochenschr. 1910 und 1911.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 401.

<sup>5</sup> Zentralbl. f. Bakt. Bd. 86. 1921.

sie ihre Lokalisation wechseln können, daß sie in einem bestimmten Lebensalter aufhören, daß andere Idiosynkrasien dazu kommen können usw. Einen sehr typischen Fall beschreibt Widal<sup>1</sup> bei dem zuerst nur Urtikaria bestand, später Koryza, noch später Asthma hinzukam und der gegen Pollenstaub, Aspirin und Antipyrin empfindlich war. Es ist eben eine Eigentümlichkeit vieler Idiosynkrasien, daß sie sich nicht gegen einen Stoff, sondern gegen mehrere, chemisch oft ganz heterogene richten. Als weiteres Beispiel sei ein Fall von Schloß<sup>2</sup> von einem Knaben erwähnt, der eine Urtikaria sowohl nach dem Genuß von Eiern als dem von Mandeln und Hafermehl bekam.

Schließlich die Art der erblichen Übertragung. Wir sehen sehr häufig, daß die idiosynkrasische Anlage vererbt wird, aber die Vererbung ist meist keine stoffspezifische, d. h. der Nachkomme kann gegen einen ganz anderen Stoff idiosynkrasisch sein als der Vorfahre. Freeman<sup>3</sup> gibt eine Reihe von Beispielen der Erblichkeit 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 Turnbull<sup>4</sup> 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. Sticker erzählt von einem Vater, der auf Miesmuscheln mit Urtikaria und Erstickungsanfällen reagierte, dessen Sohn idiosynkrasisch gegen Birnengenuß, ja sogar gegen Sauerkraut war. Diese vererbte 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 primärtoxische 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.

<sup>1</sup> Presse méd. Nr. 18. 1922. S. 189.

<sup>2</sup> Americ. journ. of dis. of children. 1912. 3.

<sup>3</sup> Lancet, Bd. 199. Nr. 5. 1920.

<sup>4</sup> Boston med. a surg. journ. 1920. Bd. 182.

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 Urtikaria und Quinckesches Ödem. Im Urin Vermehrung des Gallenfarbstoffs und Diazoreaktion. Dauer 4—5 Tage. Manchmal Ikterus, 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. Konzis<sup>1</sup> fand auch in den Bohnen Spuren von Zyanwasserstoffsäure und ein Ferment, Zyamase, 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  $\frac{2}{3}$  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 Erythrozyten usw., Fieber auslöst. Ähnlich das Gift des Rizinusamens, das Rizin, 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 Leinsamenerkrankung 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 Smith<sup>2</sup> beschriebener Fall zeigte Hautjucken, Erythem, Hautödem, Asthma. Ein fluoreszierender Stoff, das Fluorophyl, kommt nach Kocfoed<sup>3</sup> als Gift in Betracht. Eher als allergische Idiosynkrasien zu bezeichnen sind die sog. Leinsamen- und Leinölerkrankungen. Nur einzelne Menschen zeigen sich empfindlich gegen Leinsamen und diese sind oft mit anderen Idiosynkrasikern verwandt. Es kommt zu Asthmaanfällen und Ekzemen, Urtikaria und dergleichen. Ähnlich das Leinöl. Man hat den Eindruck, daß es sich hierbei zwar um richtige

<sup>1</sup>, <sup>2</sup> u. <sup>3</sup> cit. nach Sticker, l. c.

allergische Idiosynkrasie handelt, bei der aber die allergische Konstitution, besonders die abnorme Erregbarkeit des Kapillarnervensystems die Hauptrolle spielt.

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 Pfaff<sup>1</sup> 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. Ausschläge, 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.

Idiosynkrasien gegen Nahrungs- und Genußmittel, die vom Magen-Darmkanal aus wirken. Hierher gehören die allpopulärsten 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 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 denkbar. Die Möglichkeit, daß das Allergen

<sup>1</sup> cit. nach Sticker, l. c.

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. 8 u. 77). Dann ist, wie erwähnt, nach Wells und Osborn zur Erzielung echter Anaphylaxie nicht einmal das ganze Eiweißmolekül als Antigen notwendig, sondern nur gewisse Bruchstücke. Man kann mit Extrakten von Bohnen, Weizen, Reis usw. bei Tieren echte Anaphylaxie erzielen, das haben Versuche von Karasawa<sup>1</sup> gezeigt (vgl. auch S. 61).

Idiosynkrasien gegen tierische Stoffe. Von den Insekten bis zu den Warmlütern 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 eigentliche Idiosynkrasie ineinander. Ganz immun gegen den Flohstich werden wohl die wenigsten Menschen sein, aber wieder nur einzelne bekommen eine stärkere Urtikaria. Über die außerordentlich verschiedene Empfindlichkeit von Kindern gegen Flohstiche berichtet Heschel<sup>2</sup>. 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 „Urtikaria“ S. 109.

Einige weitere Beispiele von Insektenidiosynkrasien:

Erntemilbe (*leptus autumnalis*), Gerstenmilbe (*acarus bordei*). Es kommt zu Urtikaria und Schleimhautödemen, es besteht keine allgemeine Empfänglichkeit (siehe Braun und Faust<sup>3</sup>).

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

Muscheln und Krebse (Miesmuschel, Auster, Hummer, Krabben, Weinbergschnecke usw.):

Juckreiz, Erytheme, Urtikaria, 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. Richet<sup>4</sup> 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, Urtikaria, 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. Monate- bis jahrelanger

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910. Bd. 5.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922. Bd. 34.

<sup>3</sup> Faust, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.

<sup>4</sup> Compt. rend. de la soc. de biol. 1904.

Aufenthalt eines Wurmes kann die Aufnahme seines artfremden Eiweißes in den Kreislauf ermöglichen und so den Körper sensibilisieren. Gelegentliche neue Resorptionen löst 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.

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 Faust<sup>1</sup> 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 anführen:

Student, 29 Jahre. Familie der Mutter exsudative Diathese, jüngerer Bruder Ekzem, Onkel Ausschläge im Gesicht. Er selbst früher angeblich *Dementia praecox*. Leidet an chronischem Lichen Vidal. Schon seit er sich erinnern kann, könne er keinen Fisch ertragen. Er reagierte stets mit Asthma, Urtikaria, 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 intrakutane, bzw. kutane Hautreaktionen von uns ausgeführt. Die Ergebnisse waren:

4. II. 1924. Rindereiweiß: 3 cm breite Rötung. 6. II. Weizenmehl: negativ. 8. II. Eiereiweiß: negativ. 14. II. Ziegeneiweiß: negativ. 16. II. Schweineeiweiß: negativ. 23. II. Pneumokokkenvakzine: negativ. 26. II. Hammel-eiweiß: negativ. 28. II. Pferdeeiweiß: negativ. 3. III. Erbseneiweiß: negativ. 13. III. Fischeiweißlösung 0,2 ccm, intrakutan. Nach etwa 5 Min. 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 Fünfmaststückgröße an. Sehr bald urtikarielles Gesichtsoedem, Rötung und Urtikaria am Körper mit heftigstem Juckreiz, schweres Asthma mit diffusen Rhonchi, kollapsartiger Zustand. Auf Adrenalin subkutan und Afenil intravenös bald Besserung.

Ähnlich die Beobachtung Küstners<sup>2</sup> an sich selbst, bei dem nach einigen Jahren die Allergie abklang. Über diese Fischüberempfindlichkeit Küstners stellten Prausnitz und Küstner<sup>3</sup> sehr bemerkenswerte Versuche an. Die Allergie bestand gegen enterale und intrakutane Zufuhr. Die wirksame Substanz war im Muskelfleisch, nicht im Blutserum, den meisten Organen und dem Roggen der Knochenfische. 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 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 Intrakutanreaktion vgl. S. 56.

Bei Kröten, Fröschen, Salamandern usw. sind von Kobert und Faust<sup>4</sup> primäre Gifte — Phrynin, Bufidin, Bufotalin, Bufonin, Phrynolysin, Samandarin

<sup>1</sup> u. <sup>4</sup> Faust, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906.

<sup>2</sup> Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Or. 1924. Bd. 92.

<sup>3</sup> Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. 86. 1921.

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 anscheinend manchmal hereditär, z. B. beschreibt Belaieff<sup>1</sup> eine Familie, zwei Brüder sowie zwei Kinder des einen Bruders, „die eine Anaphylaxie nach Genuß von Hühnerei zeigen“. Die Brüder leiden an Ekzem und Urtikaria. 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 einstellt. Dann ist natürlich die Möglichkeit der Sensibilisierung gegeben. Manche Betroffene bekommen nur Leibscherzen auf Eiergenuß, andere schon bei der geringsten Berührung mit Eiern geschwollene Lippen und Urtikaria, 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 (vgl. S. 37) eine besondere Rolle zu spielen. Säuglinge ertragen, wie gesagt, 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.

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, desto geringer im allgemeinen die Empfänglichkeit ist. Vergleiche die Tabelle von Marfan und Oppert<sup>2</sup> und Sticker (l. c. S. 57).

Alter des Patienten.	Serumkrankheit
0— $\frac{1}{2}$ Jahr . . . . .	in 4 % der Fälle
$\frac{1}{2}$ —1 Jahr . . . . .	„ 5,8% „ „
1—2 Jahre . . . . .	„ 11,8% „ „
2—6 Jahre . . . . .	„ 13,0% „ „
6—15 Jahre . . . . .	„ 13,4% „ „
Erwachsene . . . . .	„ 40 % „ „

<sup>1</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1921. Nr. 47.

<sup>2</sup> Bulletin de la société de la pédiatrie de Paris 1909.

Moll<sup>1</sup> bestätigte das gleiche für Kaninchen. Vielleicht steckt hinter der Zunahme mit dem Lebensalter eine Sensibilisierung durch alimentär aufgenommenes Eiweiß der gleichen Tierart. Nach Makai<sup>2</sup> 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 Schittenhelm<sup>3</sup> ist die Häufigkeit der Serumkrankheit zwischen 10—20% zu veranschlagen. Nach einer Angabe Stickers (l. c. S. 57) findet man nach Erstinjektionen etwa bei 20%, nach Reinjektion bei 90% Störungen. Nach der Statistik von Iwerson<sup>4</sup> 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. Nach der Reinjektion treten die Erscheinungen schneller als nach 8—12 Tagen ein, worüber bekanntlich v. Pirquet<sup>5</sup> 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 Toniettis<sup>6</sup> tritt durchschnittlich 6—7 Tage nach der Erstinjektion positive Intrakutanreaktion 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. 41 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. Auch für das Kind des Anatomen Langerhans ist eine angeborene Allergie die wahrscheinlichste Annahme. Interessant und praktisch sehr wichtig ist der Umstand, daß der allergische Symptomenkomplex unter Umständen erst

<sup>1</sup> l. c. (S. 38).

<sup>2</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 8.

<sup>3</sup> Serumkrankht. in Mohr und Stähelin, Handb. 2. Aufl.

<sup>4</sup> Lancet 1923.

<sup>5</sup> Allergie. Berlin 1910.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 45.

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 ertrug sie gut. Nach der siebenten erblaßte sie plötzlich, bekam heftige Atemnot und Zyanose, wurde bewußtlos und zeigte allgemeine Ödeme.

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. die vorn angeführte Beobachtung Freunds<sup>1</sup> bei Kuhmilchidiosynkrasie, ferner 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. Neuerdings gewinnt die Allergie gegen tierische Schuppen, Haare und Federn besonderes Interesse, darüber mehr in den erwähnten 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 scheint. Ich habe vorn auseinandergesetzt, wie Doerr u. a. trotzdem auch die Arzneimittelempfindlichkeit keine Ausnahme machen lassen.

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 Urtikaria, Schleimhautreizungen, Dyspnoe, hie 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 abgesehen<sup>2</sup>.

Chinin ist eines der Arzneimittel, bei denen idiosynkrasische Zustände besonders häufig vorkommen. Chininidiosynkrasie wird manchmal familiär beobachtet. Symptome: Urtikaria, Hautausschläge, Angina, Drüsenschwellungen, Asthmazustände. Chininkrätze bei Arbeitern in Chinifabriken: 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 Salomon<sup>3</sup>: 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, Gesichtsoedem, Purpura im Bereich des Lupus und auch an den nicht erkrankten Unterschenkeln, heftige Atemnot, Hämaturie.

<sup>1</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909. Bd. 7.

<sup>2</sup> z. B. Fall Zeisler, Antipyrin und Veronal. Journ. americ. med. assoc. 1912. 58.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1908.

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 Vloten<sup>1</sup> 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 Malariaplasmoiden 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 Phenazetin, 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 Distriken wieder häufig zu sein. Auch erkrankten Farbige seltener als Europäer.

Auch die Jodidiosynkrasie zeigt Besonderheiten. Symptome: Reizung der Schleimhäute, Brennen und Tränen der Augen, Nasenkrübeln, Niesreiz, Rhinitis, Ödemzustände an Glottis, Pharynx usw. Besonders charakteristisch ist jedoch die Jodakne. 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 Jodakne 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 Begriffs „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, 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

<sup>1</sup> Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. 1909. Bd. 13.

von M. 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.)

Eine besonders häufige und lästige Idiosynkrasie ist die gegen Jodoform, ebenfalls mit Rötungen, Quaddelbildung und manchmal mit tiefergreifenden 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, Urtikaria, Erythem, Konjunktivitis, Rhinitis, Niesreiz, Lid-ödem, 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 Scherbers<sup>1</sup> über Pyramidon-(Antipyrindimethylamid)idiosynkrasie. Er sah nach Pyramidonmedikation ein sog. Erythema iris toxicum auftreten. Eine 30jährige Frau zeigt zwei konzentrische Erythemkreise an der linken Wange, knapp vor dem Ohr. Der innere goldengroße umschließt eine im ganzen geschwellte, schuppige Hautpartie, ist mäßig eleviert, der äußere fast flachhandgroße Kreis ist stärker eleviert, lebhaft entzündlich rot gefärbt. Auch Weidenfeld<sup>1</sup> 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 (Phenyldimethylpyrazolonamidomethylsulfonsaures Natrium) sah Krabbel<sup>2</sup> bei akutem Gelenkrheumatismus mit Endokartitis am 6. Behandlungstag ein dem Antipyrinexanthem durchaus ähnliches Krankheitsbild auftreten, es war nach zwei Tagen abgeblaßt.

Bruck und Klausner<sup>3</sup> wollen die Antipyrinüberempfindlichkeit passiv übertragen haben, doch wird die Richtigkeit dieses Ergebnisses, bzw. die Richtigkeit seiner Deutung bestritten.

Andere Azolverbindungen, dann Amidobenzolverbindungen, Phenetidine wie Antifebrin, Phenazetin, Laktophenin, dann Salzylsäure und ihre Derivate, alle können sie bei Idiosynkrasischen 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 Salzylderivate scheint mir der von Sticker beschriebene Fall zu sein: 24jähriger Mediziner, nach dem Gebrauch von Salzylstreupuder in den Strümpfen: Rhinopharyngitis, papulo-bullöses Ekzem. Zur Probe auf die Haut 5% Salzylsalbe: 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 Gesichts, besonders der Augenlider und Lippen, Schleimhautschwellung, Urtikaria, scharlachartiges Exanthem. Storm van Leeuwen findet Aspirinüberempfindlichkeit relativ häufig bei Astmatikern, die auf das Mittel oft mit Asthma reagieren.

<sup>1</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 76; dort auch Weidenfeld.

<sup>2</sup> Med. Klin. 1912. Nr. 16.

<sup>3</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1910.

Als Beispiel einer Atophan-(Phenylchinolinkarbonsäure)idiosynkrasie ein Fall Stieflers<sup>1</sup>: 40jährige Frau mit uratischer Diathese, Neuropathie. Dreimal 0,5 Atophan. Im Verlauf weniger Stunden umschriebene ödematöse Augenlid-schwellungen 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 drei 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 Starckenstein und Wiechowski an Tieren festgestellten Nervenwirkungen des Atophans (Paresen, Vagus- und vasomotorische Wirkungen).

Tannin: Symptome: Katarrhe der oberen Schleimhäute, Hautexantheme, eventuell sogar Ödeme der Bronchialschleimhaut, Würgreiz, Schlingnot, Atemnot, schließlich Bewußtseinstörung.

Tannalbin: nach Fischl<sup>2</sup> wurden angeblich bisher nie Exantheme und dergleichen beschrieben. Er selbst schildert folgenden Fall: 20jähriger Infanterist, 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, eine 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. 7).

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, Konjunktivitis, Dermatitis.

Adalin: Pruritus, Urtikaria.

Nirvanol: Fieber, Lidödem, gedunsenes Gesicht, Exantheme, skarlatiforme, morbilliforme Urticaria.

Sulfonal: Masernartiges oder scharlachartiges Exanthem, evtl. 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 (vgl. S. 69). Katz und Traugott<sup>3</sup> berichten von einem Fall, bei dem schon 0,17 g Veronal schwere Porphyrinurie zur Folge hatte.

<sup>1</sup> Med. Klin. 1919. Nr. 37.

<sup>2</sup> Med. Klin. 1917. Nr. 12.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 154.

**Digalen:** Heydner<sup>1</sup> beschreibt einen Vergiftungsfall. Nach 6 ccm ausgesprochene primäre (isotoxische) Vergiftungserscheinungen mit hochgradiger 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 Kyrles<sup>2</sup>: 33jähriger Patient erhält 0,01 Codein. Nach drei 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.

### 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. Thieme<sup>3</sup> keine ausschlaggebende Rolle. Ein Teil der Erscheinungen nach Salvarsan sind Folgen der Syphiliserkrankung, wie Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion, Neurorezidiv, sog. Spirochätenfieber. Man kann unmittelbar nach Salvarsaninjektion nicht selten den sog. 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, Urtikaria, Konjunktivitis, ekzemartige Dermatitis, Albuminurie, oft hohe Eosinophilie, Ikterus, Melanose.

Die frühzeitig einsetzenden allergischen Erscheinungen sind meist sehr flüchtig, es gibt aber auch sog. Spätexantheme, die oft erst acht Tage nach der Injektion auftreten, manchmal mit Fieber, ersten Allgemeinstörungen, Bewußtseinstörungen. 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.

Auch nach Insulin hat man allergische Erscheinungen, besonders urtikarieller Natur gesehen. Bei einem jüngst von Lereboullet, Lelong und Frossard<sup>4</sup> beobachteten Fall eines vierjährigen Kindes war bemerkenswert, daß die Reaktion auf Insulin allem Anschein nach durch prophylaktische Masern und Diphtherieseruminjektionen ausgelöst war, die also offenbar sensibilisierend gewirkt haben. Es kam sofort nach der Insulineinspritzung zu generalisierter Urtikaria, 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.

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1911.

<sup>2</sup> Arch. f. Dermat. 113. S. 541.

<sup>3</sup> Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 131. 1921.

<sup>4</sup> Bull. et mem. de la soc. med. des Hôp. de Paris. Jg. 40. Nr. 27. 1924.

Hie und da werden Idiosynkrasien gegen Metalle beobachtet. Ich will nur zwei Beispiele anführen.

**Quecksilber:** Kyrle<sup>1</sup> beschreibt einen Fall von Periostitis luetica, der im Anschluß an eine Injektion von 0,05 Hydrargyr. salicylicum mit Fieber, 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 Stockinger<sup>2</sup> mit der Idiosynkrasie gegen Nickel, vor allem ihrer sinnfälligsten Manifestation, der „Nickelkrätze“, einem allergischen Ekzem (man vgl. S. 64 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, Konjunktivitis vorhanden sein. Auftreten meist 8–20 Tage nach Beginn der Beschäftigung mit Nickel. Selten Fieber, mäßige Eosinophilie, 5–7%. Die Neigung des Ausschlags 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 Intrakutanreaktion 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. 10). Schittenhelm und Stockinger nehmen eine weitgehende Wesensgleichheit der Eiweißüberempfindlichkeit und der Nickelidiosynkrasie an.

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 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 in dem in pathologischer Menge gebildeten, im Gewebe gespeicherten und photodynamisch wirkenden Porphyrin, dem eisenfreien Derivat des Blutfarbstoffs, gefunden. Der Porphyrismus ist Beispiel einer eigenartigen Sensibilisierung durch ein körpereigenes Gift. Die Ursache für die abnorm starke Porphyrinbildung ist in erster Linie eine konstitutionelle.

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

<sup>1</sup> Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912. Bd. 113.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 45. S. 58.

Lichtreiz wirkt anscheinend vielfach direkt auf die Zellen. Brummer<sup>1</sup> 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. Duke geht noch weiter und spricht von physikalisch bedingten Überempfindlichkeits-erkrankungen überhaupt: durch Licht, Hitze, Kälte, mechanische Reize. Durch die physikalische Schädigung bildet sich anscheinend aus dem Gewebseiweiß ein Schockgift nach Art des Histamins.

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. Fall Zeiblers<sup>2</sup>. Veronal wird längere Zeit ertragen, dann plötzlich jedesmal Ekzem an der Glans.

2. Fall Huebers<sup>3</sup>. Luminal: In 40 Tagen 30 Tabletten zu 0,5 g, dann zum erstenmal papulomakulöses Ekzem, morbilliformes Exanthem.

3. Fall Stiels<sup>4</sup>. Aspirin zweimal täglich 0,6 g, über sechs Jahre ohne jede Störung. Im siebenten Konjunktivitis, Ödeme, Urtikaria. Nach Aussetzen Verschwinden der Erscheinungen. Gleichzeitig blieb chronischer Rheumatismus weg.

4. Jolowicz<sup>5</sup> hebt hervor, daß Arzneimittelidiosynkrasie fast stets nach häufiger wiederholten Gaben eintrete, ebenso geht nach Roeder<sup>6</sup> in der Regel eine wiederholte Darreichung voraus. Nach Lutz<sup>7</sup> sind auch Fälle beobachtet (von Blickert<sup>8</sup>, Atzroff<sup>9</sup>, Jakob<sup>10</sup>), 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 Leeuwens (l. c.) und seiner Mitarbeiter beitragen, daß nämlich das Blut von allergisch Erkrankten in geringerem Grade imstande ist, Alkaloide, Salizylsäure und ähnliche Substanzen zu binden als das normale Blut.

Eine ausführliche zusammenfassende Arbeit von Touton<sup>11</sup> 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 Berücksichtigung war hier nicht mehr 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

<sup>1</sup> Dermatologenkongreß Dresden 1925.

<sup>2</sup> Journ. med. assoc. 1912. Bd. 58.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1919.

<sup>4</sup> Journ. of americ. med. assoc. Bd. 59.

<sup>5</sup> Therap. Halbmonatsschr. 1920.

<sup>6</sup> Ther. Halbmonatsschr. 1919.

<sup>7</sup> l. c.

<sup>8</sup> Journ. americ. med. assoc. 61.

<sup>9</sup> Ther. d. Gegenw. 1919.

<sup>10</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1919.

<sup>11</sup> Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1925. Bd. 17. H. 3.

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 von amerikanischen Autoren studiert, besonders von Walker<sup>1</sup>, ferner von Longcope<sup>2</sup>, Ramirez<sup>3</sup>, Brown<sup>4</sup>, Schloß<sup>5</sup> u. a. In Frankreich besonders von Widal<sup>6</sup>, Pasteur Vallery-Radot<sup>7</sup> u. a.

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. 193).

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. Es kommen keineswegs nur Proteine in Betracht, ja es ist fraglich, ob sie das Hauptkontingent stellen. Da es darauf ankommt, eine bestimmte Anzahl von Extrakten vorrätig zu haben, empfiehlt sich eine Übersicht über die wichtigsten Allergene. Ich möchte hier eine Tabelle von Coke<sup>8</sup> 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, Kokosnuß, 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), Kasein, Käse (3), Huhn (4), Stockfisch (1), Krabbe (2), Ente, Eiereiweiß (9), Eigelb, Schellfisch (1), Hering, Laktalbumin (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).

<sup>1</sup> Journ. of med. research. 1917. Z. 35.

<sup>2</sup> Journ. of exp. med. 1915. 22.

<sup>3</sup> New York med. journ. 1920. 112.

<sup>4</sup> Journ. of Imm. March. 1922.

<sup>5</sup> Am. journ. of dis. of childr. 1912. Bd. 3.

<sup>6</sup> Widal usw., Soc. méd. des Hôpit. 13. II. 1914.

<sup>7</sup> La Presse méd. 1925. Nr. 23.

<sup>8</sup> Frank Coke, Asthma, Bristol: John Wright u. Sons. 1923.

4. Bakterien: Streptoc. non-haemolyticus, Str. haemolyticus, Str. viridans, M. catarrhalis, Diphtheriebazillus, 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, Junigraß, gelbes Buchgras, Gänseblümchen, Goldrute, Löwenzahn, Ahorn, Ulme, Birke (vgl. S. 140).

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 kutane oder intrakutane positive Hautreaktion zeigten. 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 unbekannt 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 er mit einer Substanz positive Hautreaktionen geben kann, die sich dann nicht als die krankheitserzeugende Substanz erweist.

Duke<sup>1</sup>, Pasteur Vallery-Radot und Blamoutier<sup>2</sup>, ferner Storm van Leeuwen<sup>3</sup> 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 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. Sabatini,<sup>4</sup> Duke<sup>5</sup>, Pasteur und Blamoutier<sup>6</sup>, Auld<sup>7</sup>, Storm van Leeuwen<sup>8</sup> 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

<sup>1</sup> Arch. of intern. med. 1923. Bd. 32.

<sup>2</sup> l. c.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> Policlinico s. prat. 1921. S. 539.

<sup>5</sup> Arch. of intern. med. 1923. Bd. 32.

<sup>6</sup> l. c.

<sup>7</sup> Lancet. 1923. Bd. 204.

<sup>8</sup> l. c.

Hautreaktion gab, auch den ganzen Organismus sensibilisierte. Van der Veer<sup>1</sup>, der über große Erfahrung verfügt, hält die Kutanprobe mit Nahrungsmitteln für wenig zuverlässig. Besonders scharfe Kritik an den kutanen Reaktionen üben Noeggerath und Reidle<sup>2</sup>. 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, Hüernerfedern, 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 nahelegend, 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 Progalski<sup>3</sup> 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.

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 endgültige Entscheidung können dann Weglassung oder Desensibilisierung bringen. Zum Vergleich möchte ich noch einige Ergebnisse mit der kutanen Reaktion anführen:

Bei Walker<sup>4</sup> 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.

Van der Veer<sup>5</sup> kommt zur Ansicht, daß 40% der Asthmafälle auf Pollen, 9% auf staubförmige, inhalierte Tierprodukte und nur 1,5% auf Nahrungsmittel zurückzuführen seien.

Pasteur und Blamoutier (l. c.) 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. Drei 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,

<sup>1</sup> Americ. journ. of the med. sciences. 1922. Bd. 169.

<sup>2</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. 1923. Bd. 24.

<sup>3</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. 1925. Bd. 29.

<sup>4</sup> Boston med. and surg. journ. 1918. Nr. 9.

<sup>5</sup> Americ. journ. of the med. Sc. 1922. No. 602. p. 97.

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 sechs 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 Walker<sup>1</sup> 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 neurovaskulären 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 Vries<sup>2</sup> 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 Menschenhautextrakt die „Allergie“ des betreffenden Individuums als solche anzeige. Es wäre wohl präziser zu sagen: die „allergische Diathese, bzw. Disposition“ in dem 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 zum Beispiel 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 Menschenhautschuppenextrakte 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 wir selbst hatten ein Menschenhautschuppenextrakt, 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 kutanen neurovaskulären Apparates eine geringe, mittlere oder starke ist. Diese Ansicht findet durch Forschungen von Ramirez<sup>3</sup> eine Stütze, die zeigen, daß Asthmatiker auch mit verdünnten Histaminlösungen (1:10000) eine stärkere Hautreaktion geben als Normale.

Den Forschungen Frugonis und Anconas<sup>4</sup>, 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. 132),

<sup>1</sup> Journ. of Americ. med. assoc. Vol. 75. No. 12.

<sup>2</sup> Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1923. No. 24.

<sup>3</sup> Med. journ. a record. 1924. Bd. 119.

<sup>4</sup> l. c.

besonders zusammen mit dem Kissenfüllmaterial Kapok. Storm van Leeuwen findet bei 60% seiner Asthmatiker positive Reaktionen, und zwar mit

Tierhaaren . . . . .	7
Fischen und Schältieren . . . . .	6
Fleisch . . . . .	4
Federn aus einem bestimmten Kopfkissen . . . . .	21
Milben enthaltendem Hafer . . . . .	23
Kapok mit <i>Aspergillus fumigatus</i> infiziert . . . . .	42
Menschenhautschuppen . . . . .	90—95%.

Schließlich wurden, besonders auch von Storm van Leeuwen im Staub von Fußböden usw. Allergene nachgewiesen. Weiteres über „Stauballergene bei Asthma Seite 127. 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, Urtikaria, Asthma usw., worauf besonders Vollbracht<sup>1</sup> hinweist (vgl. S. 60).

Neuerdings sind die Bakterien 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. 131) Storm van Leeuwens doch auch Luftbakterien eine Rolle. Die Beurteilung, ob Bakterien im Einzelfall als Allergen in Betracht kommen, ist erschwert, einmal, weil die Anamnese meist im Stich läßt, „Weglassen“ nicht möglich ist, die Hautreaktionen sehr oft unsicher sind. Hayos (l. c.) stellt dar, daß auch normale Individuen in der Regel auf ganz geringe Mengen von Bakterienvakzine positiv reagieren. Man vergleiche damit die ebenfalls außerordentlich große Häufigkeit der Reaktion auf Hautschuppenextrakt. Der Erfolg der Therapie mit Bakterienvakzine kann ebenfalls angezweifelt werden, da er als unspezifische Proteinkörperwirkung aufgefaßt werden kann. Allerdings haben neuerdings auch deutsche Autoren wie Schottmüller<sup>2</sup> und Morawitz<sup>3</sup> gerade mit Vakzinen besonders gute Resultate in der Asthmabehandlung (vgl. S. 106) erzielt, von den schon früheren amerikanischen abgesehen (vgl. S. 105), was eine ätiologische Bedeutung bakterieller Allergene doch einigermaßen plausibel erscheinen läßt.

Über besonders große Erfahrungen mit bakteriellen Vakzinen verfügt W. Thomas<sup>4</sup>, 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 einführen.

a) Bakterienbefunde aus Sputum von 180 untersuchten Patienten:

<i>Streptococcus viridans</i>	311 mal
Farbstoffbildender Kokkus	62 „
<i>Staphylococcus aureus</i>	51 „
<i>Staphylococcus albus</i>	50 „
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	42 „
Atypischer gramnegativer Kokkus	34 „

<sup>1</sup> Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 2.

<sup>2</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 44.

<sup>3</sup> Fortschr. der Ther. 1925. Nr. 4.

<sup>4</sup> W. Thomas und Tonert, Arch. of intern. med. 1924. Bd. 34. S. 79.

Atypischer gramnegativer Bazillus	30 mal
Pneumokokkus	25 „
Micrococcus catarrhalis	13 „
Undefinierter Streptokokkus	12 „
Enterokokkus	11 „
Bacterium coli commune	9 „
B. faecalis alcaligenes	9 „
Micrococcus albus	8 „
Staphylococcus aureus haemolyticus	7 „
Bakterium Friedländer	4 „
Staphylococcus aureus haemolyticus	3 „
Staphylococcus citreus	3 „

b) Mikroorganismen aus allen Quellen, die positive Frühreaktionen, Quaddeln mit Ausläufern gaben, bei 44 von 180 injizierten Patienten:

Staphylococcus aureus	12 mal
Streptococcus viridans	11 „
Farbstoffbildender Kokkus	8 „
Staphylococcus albus	6 „
Pneumokokkus	5 „
Atypischer gramnegativer Bazillus	4 „
Bacter. coli commune	4 „
Streptococcus haemolyticus	4 „
Micrococcus catarrhalis	3 „
Bakterium Friedländer	1 „
B. faecalis alcaligenes	1 „
B. typhosus	1 „
Enterokokkus	1 „
Staphylococcus citreus	1 „

Man hat aus diesen beiden Tabellen den Eindruck einer besonderen Bedeutung des Streptococcus viridans.

### 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 Intrakutanreaktion, letztere können unmittelbar nur für die kutane Skarifikationsmethode verwendet werden.

Nahrungsmittel. Nach den Vorschriften von Wodehouse<sup>1</sup> läßt man zuerst das sehr fein zerhackte Nahrungsmittel in einer verschiedenen großen Menge kalten oder auch heißen Wassers je nach der Natur des Materials mazerieren. Dann wird die Flüssigkeit durch Gaze filtiert 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% 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 Präzipitieren einige Male, dann läßt man mit Hilfe von Alkohol und Äther trocknen. Es entsteht ein feines Pulver, gebrauchsfertig für die kutanen Reaktionen.

Für die Herstellung von Proteinextrakten aus Pollen pflücken Wodehouse und Walker die Blüten, ehe sie sich öffnen, und lassen sie trocknen. Sie mazerieren sodann in Tetrachlormethan. Danach wird durch Gaze gepreßt,

<sup>1</sup> Boston med. and surg. journ. 1916. T.C.L. 25. Nr. 6. p. 195.

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 Kap. XI).

Wolf<sup>1</sup> 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 drei- bis vierfachen Volumen von Wasser unter Zusatz von Toluol stehen lassen 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% Alkohols wieder gelöst, zentrifugiert, in Azetonäther (4:1) und reinem Äther gewaschen, im Trockenapparate getrocknet und dann pulverisiert. Manche Früchte müssen in heißem absoluten Alkohol mazeriert 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 stehen lassen, 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 drei- bis vierfache Volumen 95%igen Alkohols zugesetzt; das sehr klebrige Präzipitat wird, da es sehr hygroskopisch ist, in absolutem Alkohol gekocht und zerrieben, in Azeton und Äther gewaschen und zentrifugiert und im Trockenapparat getrocknet.

Nach Storm van Leeuwen<sup>2</sup> ist die Herstellung der Extrakte sehr einfach: Das Material (Hautschuppen, Nahrungsmittel, Staub usw.) wird zuerst mit Äther zerrieben, dieser weggeschüttet, der Rest von Äther abdampfen lassen. Dann wird mit etwas Kochsalzlösung übergossen und über Nacht oder auch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen. Ursprünglich nahm auch Storm van Leeuwen alkalisches Wasser (4 g NaHCO<sub>3</sub>, 5 g NaCl, 1000 ccm Aqu. 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 ein bis zwei Tage stehen. Man filtriert dann zuerst durch Papier und dann durch Berkefeldfilter. Auch eine Dialyse oder Ultrafiltration ist nach neueren Angaben Storm van Leeuwens notwendig, da undialysierte Extrakte häufig eine histaminartige dialysable Substanz enthalten, auf die auch normale Menschen positiv reagieren.

Über die Natur der in den Extrakten vorhandenen Allergene konnte Storm van Leeuwen noch feststellen, daß sie in Wasser und Alkohol löslich, aber unlöslich in wasserfreiem Äther und Chloroform sind. Durch Ultrafilter (z. B. Kollodiummembranen) und die üblichen Dialysierhülsen werden sie zurückgehalten. Sie vertragen Erhitzen auf 100° und manchmal sogar auf 120° während einer halben Stunde. Die Eiweißnatur steht also keineswegs bei allen fest.

Ich verweise hier auf die Ergebnisse von Prausnitz und Küstner S. 61 über die Natur des Fischallergens: allergische Wirkung trat erst zutage, wenn das Fischfleisch auf Koagulationstemperatur des Eiweißes erhitzt wurde.

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 28.

<sup>2</sup> Allerg. Krankh., J. Springer 1925.

Wir selbst sind abgesehen von den Storm van Leeuwenschen Methoden auch in folgender Weise vorgegangen:

#### Herstellung von Eiweißextrakten aus Fleisch.

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 Erlenmeyerkolben. 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 Azeton, 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, Azeton und Äther zu sparen, schaltet man zwischen die abzusaugende Flüssigkeit und die Wasserstrahlpumpe ein Gefäß ein, so daß man dieses Alkohol-Azeton-Äthergemisch durch Destillation von den anhaftenden Eiweiß- und Fettsubstanzen befreien und später wieder verwenden kann. Zu dem nach dem Absaugen verbleibenden Rückstand wird nochmals Azeton-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 Azeton-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 Reibschale pulverisiert, in kleine Gläschen abgefüllt und sterilisiert. Bei der Verwendung bringt man zu diesem pulverisiertem Eiweiß eine geringe Menge einer sterilen 1/2% Sodalösung, schüttelt gut um und verwendet diese Suspension, nachdem sich die gröberen Teile abgesetzt haben, zur intrakutanen Injektion. Am besten bereitet man die zu einer Injektion nötige Menge der Lösung erst kurze Zeit vor dem Gebrauch. Auf kutane Skarifikationen 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 Azeton-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 Haarlösungen zur intrakutanen Injektion.

Man bringt zu 20 ccm einer 10%igen Kalilauge, eine mäßige Menge Haare (Pferdehaare, Menschenhaare, Kaninchenhaare, Katzenhaare usw.) und erhitzt das Ganze bis zur vollständigen Auflösung der Haare. Hierauf wird die Lösung filtriert und mit Salzsäure neutralisiert. Es darf nur soviel Salzsäure dazugegeben werden, daß die Flüssigkeit noch leicht alkalisch ist, da sonst verschiedene Substanzen ausfallen (pH-Ionenkonzentration 7—8). Nun wird die Lösung nochmals filtriert, in kleine Gläschen gefüllt und sterilisiert. Am besten stellt man noch eine Lösung von derselben Ionenkonzentration her, die man dann gleichzeitig zur Kontrolle in den andern Arm einspritzt.

### Herstellung von Extrakten aus Eiern zur intrakutanen 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 Azeton-Äthermischung (4:1). Hierauf wird das Ganze in eine Nutsche gebracht und die Flüssigkeit abgesaugt. Der Rückstand wird mit Azeton-Äther (4:1) vermischt (zur Lösung des Fettes), gut durchgeschüttelt, worauf man stehen läßt, bis sich das Eiweiß wieder abgesetzt hat. Nun wird die darüberstehende klare Flüssigkeit abgesaugt (die abgesaugte Azeton-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 Schale ausgebreitet, mit dem „Föhn“ getrocknet, pulverisiert, in kleine Gläschen gefüllt und sterilisiert. Bei der Verwendung wird zu dem Extrakt eine geringe Menge einer  $\frac{1}{2}\%$ igen sterilen Sodalösung gebracht, gut umgeschüttelt und die Suspension — man läßt die groben Teile zuerst absitzen — eingespritzt.

Schließlich haben wir im Hinblick auf die Unzerstörbarkeit der Allergene durch Siedetemperatur noch folgende Methode ausgearbeitet. Sie eignet sich besonders für die Intrakutanmethode, für Serumeiweiß und Fleisch und hat den Vorteil, bei völliger Sterilität des Materials keine konservierenden Zusätze notwendig zu machen:

In der Voraussetzung, daß mäßige Verdünnungen von Serum und sinngemäß von Fleisch- und anderen Eiweißlösungen ohne Beeinträchtigung des allergischen Effekts benützt werden könnten, dachte ich an die Ausnützung einer Tatsache auf die Dieudonné<sup>1</sup> in anderem Zusammenhang hinweist. Verdünnt man Serum 1:10 mit destilliertem Wasser, so kann man diese Lösung inaktivieren, ja im Dampftopf sterilisieren, ohne daß das reichlich vorhandene Eiweiß koaguliert wird, die Lösung bleibt völlig klar und durchsichtig. Bringt man aber nachträglich etwas Kochsalz und Säure hinzu, so fällt ein dicker wolkiger Niederschlag von Eiweiß aus. Auch in der Kälte entsteht bei Einwirkung einer schwachen Säure Eiweißausfällung, beim Dieudonné'schen Versuch schon durch Einimpfung von *B. coli*. Es ist ja jedem Arzt geläufig, daß bei sehr verdünntem, oder aus sonstigen Gründen (z. B. Pneumonie) salzarmem Urin der Eiweißnachweis durch die Kochprobe erst nach Zusatz von etwas Salz gelingt, da eben das Eiweiß beim Erhitzen in salzreicher Lösung nicht gefällt wird. Man hat also jederzeit die Möglichkeit, gelöstes Serumeiweiß im Dampftopf fraktioniert zu sterilisieren, wenn man es etwa 1:10 mit destilliertem Wasser verdünnt. Man stellt nach der dreifachen Sterilisierung fest, daß die Lösung völlig klar ist. Allerdings bemerkt man beim Vergleich mit einer unerhitzten Kontrolle, daß in der erhitzten Lösung das Tyndallsche Phänomen stärker in Erscheinung tritt, daß sich also die Teilchen der dispersen Phase offenbar vergrößert haben. Ein Niederschlag ist nicht wahrnehmbar. Durch Hinzufügen von etwas Salz und einigen Tropfen verdünnter Essigsäure sowohl zu der noch heißen als auch der bereits erkalteten Lösung fällt jedoch ein dicker Eiweißniederschlag aus und man kann sich so überzeugen, in wie reichlicher Menge noch Proteinsubstanzen gelöst sind. Wenn nach mehrtägiger Aufbewahrung die am leichtesten fällbaren Globuline ausflocken, und einen geringen Bodensatz bilden, so schadet das für die Verwendung nichts. Es ist immer noch genügend Eiweiß gelöst, außerdem kann der spärliche Globulinniederschlag durch Schütteln zu einer feinen Suspension in der Flüssigkeit verteilt werden. Für die praktische Benützung bereiten wir uns unsere verschiedenen zu Intrakutanreaktionen bestimmten Proteinlösungen in folgender Weise vor: Von den in Betracht kommenden Tierarten (bes. Schlachttiere und Haustiere) verwenden wir wegen der Einfachheit der Behandlung zunächst das Serum. Das frische, absolut klar zentrifugierte Serum wird 1:10 mit destilliertem Wasser verdünnt. Nimmt man an, daß das Serum durchschnittlich 6—7% Eiweiß enthält, so finden sich in der 10fachen Verdünnung immerhin noch 0,6—0,7%, also eine für anaphylaktische Hautreaktionen durchaus hinreichende Menge. Diese Verdünnung wird sofort in zahlreiche, möglichst nur 1 ccm fassende Glasröhrchen (von der Form von Reagenzgläsern) verteilt, die gefüllten Glasröhrchen werden mit Wattepropfen verschlossen und für eine halbe Stunde in den Dampftopf gebracht. An den zwei darauffolgenden Tagen wird durch abermaliges halbstündiges Erhitzen im Dampftopf die fraktionierte Sterilisierung vollendet. Jedes Gläschen ist für eine einzige Intrakutanreaktion bestimmt und wird das erste und einzige Mal

<sup>1</sup> Hygien. Rundschau 1902. Nr. 18 vgl. auch Kämmerer, Deutsch. med. Wochenschrift 1917. Nr. 44.

zum Gebrauch geöffnet. Dadurch ist bei Aufbewahrung im Eisschrank absolute Sterilität gewährleistet, eine Beimischung von Antiseptizis mit vielleicht störender Wirkung auf die Hautreaktion fällt weg. Man kann natürlich gerade so gut die Lösung in 1 ccm-Ampullen (wie etwa Morphinum oder Coffein) füllen, sterilisieren und zuschmelzen oder diese Manipulationen in einer Apotheke ausführen lassen. Sinngemäß kann diese Methode auch für Lösungen von Muskeleiweiß angewandt werden: Wir befreien das frische Fleisch von Bindegewebe, zerschneiden es zu kleinen Würfeln und treiben diese durch die Fleischhackmaschine. Der gewonnene dicke Fleischbrei wird zunächst mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und etwa eine Stunde in der Schüttelmaschine kräftig geschüttelt. Dabei geht ein großer Teil des Eiweißes in Lösung. Die trübe Flüssigkeit wird zunächst klar filtriert, zur Sicherheit werden Eiweißproben angestellt, die bei richtigem Verfahren stark positiv sind. Diese Lösungen entsprechen also dem noch unvermischtem Serum und werden wie dieses 1:10 mit destilliertem Wasser verdünnt. Die Weiterbehandlung ist die gleiche. In entsprechender Weise kann man sich Extrakte aus Pflanzeneiweiß, Eiereiweiß usw. herstellen. Vor Gebrauch wird das spärliche Globulinsediment aufgeschüttelt.

Hinreichende Erfahrungen fehlen uns indessen noch mit dieser Methode, die wir zur Prüfung empfehlen möchten. Roth<sup>1</sup> trocknet die verschiedenen Eiweißarten auf dem Sandbad ein. Danach folgt feines Pulverisieren, zum Versuch „Emulgieren“ in physiologischer Kochsalzlösung und intrakutane Injektion.

Bezüglich der besonders in Amerika vielfach in den Handel gebrachten Allergenextrakte möchte ich auf die Erfahrungen Larsens (l. c.) hinweisen, der sie unzuverlässig und selbst im trockenen Zustand nicht immer haltbar fand.

### Bakterienextrakte (Vakzinen).

Ich folge dabei hauptsächlich den Angaben von W. Thomas-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 Fäzes. Außerdem ist klinisch noch nach anderen Infektionsherden zu suchen. Für Nase, Tonsille usw. empfiehlt sich Aufnahme des Materials auf einen sterilen Wattenpfropf. Das Material wird nach Fertigung eines gefärbten Präparats auf Menschenblutagar und Zuckerbouillon verimpft. Es folgt die Herstellung von Vakzinen aus den erzielten Reinkulturen in üblicher Weise, die Aufschwemmungen werden eine Stunde auf 60—65° erhitzt. Versetzen mit 0,25% Trikresol. Die Standardisierung der Vakzine wird von Thomas nach dem Hopkinschen<sup>2</sup> 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% Lösung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, dann erst Abtötung durch Erhitzung. Diese 1% Suspension nach der Hopkinschen Methode wird als „Stammvakzine“ bezeichnet und zum Zwecke der Intradermalreaktion in kleine Ampullen abgefüllt. 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 zwei bis fünf 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 Beobachter einwandfreien Weise an Reaktionsintensität übertrifft.

<sup>1</sup> Kongr. f. inn. Medizin 1903.

<sup>2</sup> J. f. M. A. 60. 1913. S. 1615.

Über die Technik der Intrakutanprobe, 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 Intrakutanprobe für stark allergische Menschen keineswegs gefahrlos ist. Auch wir haben einmal bei einem Fall von Fischidiosynkrasie einen nicht unbedenklichen Kollapszustand erlebt (vgl. S. 61). Walker (l. c.) ist ein entschiedener Gegner der Intrakutanmethode, 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 zu beschreibende kutane Skarifikationsmethode. Schloß<sup>1</sup>, der auch diese vorzieht, führt noch an, daß gerade viele Vegetabilien nur mit Alkalien gelöst werden können, die das Extrakt für die intrakutane Anwendung unbrauchbar machen. Auch Storm van Leeuwen betont die gelegentliche Gefährlichkeit der Intrakutanreaktionen. 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 (vgl. S. 83) gezeigt, daß die Intrakutanreaktion eine allergische Umstimmung der gesamten Haut zur Folge hat. Schon lange ist ja bekannt, daß eine intrakutane Tuberkulinreaktion an einem Arm die Reaktionsfähigkeit für Tuberkulin an der Haut des anderen Armes schon in den ersten 24 Stunden verändert<sup>2</sup>. Die kutane Skarifikationsmethode ist nach Walker<sup>3</sup> nicht nur leicht auszuführen und bequem für den Kranken, sondern auch hinreichend empfindlich, aber im Gegensatz zur Intrakutanprobe nicht zu empfindlich. Er führt sie folgendermaßen aus: Eine Anzahl kleiner Schnitte, jeder etwa ein achteil 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 Allergenpulver und fügt einen Tropfen  $\frac{1}{10}$  n-Natronlauge zur Lösung des Proteins usw. und zur Ermöglichung seiner raschen Absorption. 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 Urtikariaquaddel 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 intrakutane Methode als die exaktere bezeichnet. So betont Larsen<sup>4</sup>, daß die technischen Vorteile der kutanen Impfung vor der intrakutanen durch ihre geringere Zuverlässigkeit aufgewogen werden. Ein Vergleich beider Methoden ergab ihm die Überlegenheit der Intrakutanmethode. Bei anscheinend sehr empfindlichen Patienten ist es jedenfalls besser, mit der Skarifikationsmethode zu beginnen und bei zweifelhaftem Resultat die Intrakutanmethode 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,

<sup>1</sup> l. c.

<sup>2</sup> Vgl. Kämmerer, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 13.

<sup>3</sup> Arch. of intern. med. Vol. 28. No. 1. 1921.

<sup>4</sup> Proc. of the New York pathol. soc. Bd. 21. 1921.

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 wird auch das Einbringen von Allergenpulver in den Konjunktivalsack nach Art der alten Wolf-Eisnerschen Konjunktivalprobe empfohlen. Besche<sup>1</sup> hatte mit dieser Methode die sichersten Ergebnisse.

Da die Allergene größtenteils noch unbekannter chemischer Natur jedenfalls nicht alle Proteine sind, bedarf die Frage einer Klärung, ob denn im echten anaphylaktischen Experiment andere „Allergene“ als eiweißartige auch als Antigene wirken, bzw. ob es im Tierexperiment gelingt, mit nicht eiweißartigen Allergenen zu sensibilisieren. Insbesondere wurde vielfach die Frage aufgeworfen, ob denn das allergische Asthma mit dem klassischen anaphylaktischen Meerschweinchenversuch identifiziert werden, bzw. beim Meerschwein experimentell hervorgerufen werden könne. Petraghani<sup>2</sup> versuchte bei Meerschweinchen durch Inhalation eine Sensibilisierung auszulösen. Er brachte frisch geschorene Schafwolle neun Tage lang in den Käfig der Versuchstiere. Es gelang weder so, noch durch Inhalation oder deren Einspritzung in die Nase von alkalischen Schafwolleextrakten anaphylaktische Erscheinungen auszulösen, ebensowenig waren subkutane und intravenöse Injektionen erfolgreich sowohl bei alten als bei jungen Meerschweinchen. Ebenso mißlangen Versuche mit Lilienvollen. Aus diesem Grunde glaubt der Verfasser, daß die anaphylaktische Natur des Allergens kaum aufrecht erhalten werden dürfe, individuelle Prädisposition, möglicherweise des endokrinen Apparates, müsse dem Asthma zugrunde liegen. Ich bezweifle, ob diese Versuche einen endgültigen Gegenbeweis gegen die anaphylaktische Natur (durch Sensibilisierung erzeugt) vieler Asthmafälle darstellen. Eine Inhalation von neun Tagen mag viel zu kurz, die subkutane und intravenöse Injektion vielleicht aus sonstigen quantitativen oder qualitativen Gründen zur Sensibilisierung nicht ausreichend gewesen sein. Man wird gut tun, mit der Verwertung negativer Resultate gerade hier vorsichtig zu sein. Friedberger und Scimone<sup>3</sup> stellten fast gleichzeitig ähnliche Versuche an. Sie präparierten Meerschweinchen mit Pferde- oder Rinderschuppen. Diese erwiesen sich nicht als anaphylaktisch gegen ein Pferde- oder Rinderschuppenantiserum. Behandelten die Autoren umgekehrt Meerschweinchen mit Pferde- oder Rinderantiserum vor, so erwiesen sich die Tiere auch gegen Pferde- oder Rinderschuppen nicht überempfindlich. Die Autoren sprechen sich daher gegen eine Wesensgleichheit des menschlichen Asthmas durch Hautschuppen und der klassischen Meerschweinchenanaphylaxie aus. Auch diese negativen Ergebnisse kann ich nicht als beweisend ansehen. Das Anaphylaktogen Hautschuppen ist zweifellos ein ganz anderes als das meist verwandte Serumeiweiß, vielleicht sind für hinreichende Sensibilisierung ganz andere zeitliche und Mengenverhältnisse notwendig. So sehr mir auch das Vorhandensein einer besonderen Disposition bei vielen allergisch Erkrankten einleuchtend erscheint, möchte ich zur Vorsicht bei der Deutung negativer Experimente mahnen und hier schon auf die von Storm van Leeuwen ausgeführten positiven Meerschweinchenversuche mit milbeninfizierten Hafer hinweisen. Auch Busson und Ogata<sup>4</sup> hatten positive tierexperimentelle Ergebnisse. Sie sensibilisierten Meerschweinchen mit Pferdehautschuppen, nicht nur durch Injektion, es gelang auch durch Inhalation.

<sup>1</sup> Norsk magasin f. lægevid. 1922. Nr. 5.

<sup>2</sup> Policlinico sec. med. 1923. H. 2.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. Or. Bd. 37. 1923.

<sup>4</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 34.

Später reinjiziert wurden solche Tiere schwer anaphylaktisch und auch spätere Inhalationen lösten Schock aus. Diese Versuche sprechen entschieden für eine nahe Wesensverwandtschaft des menschlichen Asthmas bzw. für die Möglichkeit einer Sensibilisierung mit Allergenen nicht eiweißartiger Natur.

Über die Wirkung intradermaler Injektionen und zwar von Eiweißstoffen, im allgemeinen wurden neuerdings an der Schittenhelmschen Klinik von Tonietti<sup>1</sup> bemerkenswerte Versuche durchgeführt. Es ist vorn schon erwähnt, daß selbst nach jahrelang vorausgegangener sensibilisierender Injektion von Serum noch positive allergische Hautreaktion bei intradermaler Reinjektion nachweisbar ist. Es ist nun sehr interessant, daß eine scheinbar verschwundene Allergie gegen Pferdeserum auf unspezifischem Wege durch Hammelserum wieder in ganz spezifischer Weise hervorgerufen werden kann. Auch läßt sich durch rein intradermale Injektionen die ganze Haut sensibilisieren. Man kann daher durch intradermale Injektion typisches Serumexanthem erzielen. Tonietti spricht von einer „lokalisierten“ Serumkrankheit und macht in erster Linie die durch die Sensibilisierung gesteigerte Erregungsfähigkeit des Vagus verantwortlich.

Schließlich eine tierexperimentelle Prüfung von nicht eiweißhaltigen Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergenen mit stomachaler Zufuhr. Arloing, Langeron und Spassitsch<sup>2</sup> gaben Meerschweinchen acht Tage hintereinander Ochsen-galle und Zucker oder Olivenöl oder Antipyrin. Dann zwölf bis fünfzehn Tage Intervall, worauf die schockauslösende Mahlzeit folgte. Zucker gab keine Überempfindlichkeit, Olivenöl aber bewirkte nach der Wiedereinverleibung Symptome, die der enteralen Eiweißanaphylaxie glichen. Ähnlich wirkte Antipyrin. Zur Erzielung völliger Sicherheit bedarf es noch weiterer Experimente in dieser Richtung.

## VI. Die Eosinophilie.

Stäubli<sup>3</sup> 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 Stäubli l. c.), daß die Eosinophilen auf ganz bestimmte Reize in spezifischer Weise reagieren, und zwar keineswegs gleichsinnig mit den polynukleären neutrophilen Leukozyten. Sie zeigen bakteriellen Leibessubstanzen gegenüber eine negative Chemotaxis, beteiligen sich nur wenig an der Phagozytose der Bakterien<sup>4</sup>.

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 Schlecht<sup>5</sup> diese Vorgänge. Er fand bei der Anaphylaxie regelmäßig starke Eosinophilie. Beim Schock des Meerschweinchen 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, Urtikaria, Prurigo, Ekzem, Psoriasis, Pemphigus usw. Eosinophilie feststellen. Die Eosinophilie bei Helminthiasis und Skarlatina konnte als anaphylaktische gedeutet werden. Auch der eosinophile Darmkatarrh nach

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1925. Bd. 45.

<sup>2</sup> Compt. rend. des séanc. de la soc. de biol. 1924. Bd. 91. Nr. 30.

<sup>3</sup> Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 6.

<sup>4</sup> Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 39. (Kämmerer.)

<sup>5</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910.

Neubauer und Stäubli<sup>1</sup> ist bei seiner nahen Beziehung zum Bronchialasthma hierher zu rechnen (vgl. S. 155). 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 Schockgewebe in großer Menge ansammeln. Die physiologische Anhäufung dieser Zellen im Darm bei der Verdauung weist in die gleiche Richtung, besonders weil die azidophilen Zellen bei Hungertieren völlig aus der Darmwand verschwinden.

Auf den Streit über die Abkunft der Eosinophilen und den Ort ihrer Entstehung brauchen wir uns hier nicht einzulassen. Stäubli (l. c.) 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 Darmchemismus an Allergie, allergische Disposition, Anaphylaxie usw. zu denken, aber der Mechanismus ist immer noch nicht geklärt. Auch die von Klinkert<sup>2</sup> beschriebene „konstitutionelle Hypereosinophilie“ wird wohl besser als familiäre allergische Diathese bezeichnet, von der die Eosinophilie nur ein Symptom ist (vgl. S. 48). Ich will Klinkerts Beispiel einer solchen Familie anführen:

Vater: nervöse Hyperazidität.

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.

Nach Spiro und Pfauner<sup>3</sup> 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.

Bei Zuständen, die einer allergischen Grundlage verdächtig sind, ist uns die Eosinophilie nicht selten ein wichtiger Hinweis. Besancon und Jong<sup>4</sup> beschreiben z. B. Fälle, bei denen Patienten nach einem gewöhnlichen Schnupfen von Tracheitis, bzw. asthmaartiger Tracheobronchitis aber ohne Dyspnoe befallen werden. Das Sputum enthält eosinophile Zellen; das deutet auf allergische Genese hin. Huber und Koeßler<sup>5</sup> erscheinen Asthmaanfälle dauernd ohne Eosinophilie hinreichend verdächtig, nicht allergischen Ursprungs zu sein. Es scheint indes auch Fälle zu geben, die ohne erkennbare exogene Ursache, jedenfalls ohne nachweisbare allergische Beeinflussung (die allerdings schwer mit Sicherheit ganz auszuschließen ist) an konstitutioneller bzw. hereditärer Vermehrung der eosinophilen Zellen leiden. So beschreibt Bastai<sup>6</sup> eine 17jährige Patientin, bei der er während einer

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 2380.

<sup>2</sup> Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1917. Nr. 3.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 50.

<sup>4</sup> Presse med. 1922. Nr. 3.

<sup>5</sup> Arch. of internat. med. 1922. Bd. 30.

<sup>6</sup> Haematologica. 1923. Bd. 4.

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 Pilokarpin-Physostigmininjektionen, die er auf Reizung des viszeralen Nervensystems bezog. Schwenker und Schlecht<sup>1</sup> 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 Nervensystems ausreicht, Eosinophilie des Blutes zu veranlassen. Barath<sup>2</sup> fand bei 10 Patienten mit primär hoher Eosinophilenzahl auf Pilokarpininjektion sogar deutliche relative und absolute Verminderung der Eosinophilen. Ob die von Recht<sup>3</sup> nach Digitalisgaben beobachtete Eosinophilie auf die vagotrope Wirkung dieses Mittels bezogen werden darf ist fraglich, zumal die Digitalis-eosinophilie keineswegs konstant ist.

Die eosinophilen Zellen sehen wir nicht selten gerade bei den Zuständen vermehrt, die mit „Arthritismus“, und Neuropathie zusammenhängen (Krehl<sup>4</sup>). 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. 184).

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 Eosinophilenschwankung allein schon ist für allergische Zustände beachtenswert. Denn veranlaßt die Einverleibung eines sonst für den Organismus ganz irrelevanten 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 Nägeli<sup>5</sup> 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 Nägeli) 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.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1912. S. 77 u. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1912. 68.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1924. Bd. 10. H. 1/4.

<sup>3</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 25.

<sup>4</sup> Krehl, Pathol. Physiologie.

<sup>5</sup> O. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. J. Springer. 4. Aufl.

Das Verhalten der Eosinophilen bei Quinckeschem Ödem studierte besonders Gänssler<sup>1</sup>. Er fand bei Quinckeschem Ödem bis zu 20% Eosinophilie, am höchsten 6—8 Tage nach dem Auftreten des Ödems, bei Migräne unter 42 Fällen 31 mal Eosinophilie. Er faßt diese Eosinophilie als eine anaphylaktische auf.

Als vielleicht mit allergischen Zuständen zusammenhängend: Scharlach, Helminthiasis, postinfektiöse Eosinophilie der meisten Infektionskrankheiten. Dazu darf vielleicht auch die von Berger<sup>2</sup> 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 Knochenmarksreiz.

Neuerdings haben Julius K. Mayr, Mayr und Monkorps<sup>3</sup> bemerkenswerte Versuchsergebnisse über einen hemmenden Einfluß der Milzfunktion auf die Eosinophilie des Blutes mitgeteilt. Sie injizierten Versuchstieren und Menschen Milzsaft, wodurch ganz gesetzmäßig die Zahl der Eosinophilen herabgedrückt wurde. War gleichzeitig Pruritus vorhanden, so schwand auch dieser, auch konnten im Experiment Symptome, die der Anaphylaxie vorausgehen oder sie begleiten, durch Milzsaftinjektionen abgeschwächt werden. Diese Versuche eröffnen interessante Perspektiven über die Bedeutung der Milz für allergisch-anaphylaktische Vorgänge.

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 Leukozyten 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 Knochenmarksreiz — sekundäre Bluteosinophilie. So sehen wir auch beim Asthma zu Beginn des Asthmaanfalls nach Heinecke und Deutschmann<sup>4</sup> starkes Sinken der Eosinophilen im Blut, dann aber hohes Ansteigen ihrer Zahl. Das gleiche gilt für den eosinophilen Darmkatarrh (O. Neubauer und Stäubli). Bezüglich des Grades der Wirkung könnte es auf die besondere Art des Eiweißes, bzw. Eiweißabkömmlings ankommen.

Für die Frage, welche Stoffe positiv chemotaktisch auf die Eosinophilen wirken, sind neuere Untersuchungen des Japaners Homma<sup>5</sup> wichtig, der Versuchstieren, meist weißen Ratten zunächst Stückchen von tierischen Parasiten, wie Ascaris, Tänen, Ankylostoma ins Gewebe impfte. Er erhielt starke Gewebseosinophilie, die auch durch Impfung von Fisch-, Amphibien-, Vögel- und Säugetierfleischstückchen 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.

<sup>1</sup> Med. Klin. 1921. Nr. 40 u. 41.

<sup>2</sup> Americ. Journ. of Dis. of Child. 1921. Bd. 21.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 17. Med. Klin. 1926. Nr. 1.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 797.

<sup>5</sup> Virchows Arch. 1921. Bd. 233.

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<sup>1</sup> 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 Eiweißes sich bildenden toxischen 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.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch das Verhalten der Eosinophilen bei Tuberkulose und nach Tuberkulininjektionen.

Nach Tuberkulininjektionen tritt Eosinophilie häufig ein, oft schon nach der Pirquetreaktion und ist nach Romberg<sup>2</sup> Zeichen eines günstigen Gesamtzustandes. Ein Sinken der Eosinophilen trübt die Prognose<sup>3</sup>. Die Rombergsche wie die O. Müllersche Klinik betonen die Wichtigkeit der Eosinophilienkurve für die Beurteilung der Tuberkulinkur. Ähnlich auch Michels<sup>4</sup>. Nach O. Müller und Brösamlen<sup>5</sup> ist die Eosinophilie nach Tuberkulininjektionen Folge eines anaphylaktischen Zustandes, entspricht einer Schutzreaktion. Auch hier wirken wohl die durch Zufuhr artfremden Eiweißes sich bildenden toxischen Abbauprodukte chemotaktisch. Michels sah nicht nur nach Tuberkulin, sondern auch nach Krysolangaben 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 Fische, Aubertin und Fontan<sup>6</sup> nach Tuberkulineinspritzung deutliche Zunahme der Eosinophilen fest. Durch Oxydation verliert das Tuberkulin diese chemotaktische Wirkung.

Man kann schließlich, wie besonders O. Müller und Brösamlen (l. c.) zeigten, Ansteigen der Eosinophilen auch nach Injektionen anderer Vakzinen, auch nach Proteinkörpereinspritzungen, dann nach physikalischen Maßnahmen, z. B. Bestrahlungen, wahrnehmen. Bei solchen Eingriffen dürften wohl die Eiweißspaltprodukte des eigenen Körpers die Eosinophilen anlocken.

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

<sup>1</sup> Schellong, Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Tuberk. 1921. Bd. 34.

<sup>3</sup> O. Müller, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1922. Bd. 50.

<sup>4</sup> Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1923. Bd. 57.

<sup>5</sup> Brösamlen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 115. Bd. u. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 16.

<sup>6</sup> Compt. rend. des seances de la soc. de biol. 1922. Bd. 87. Nr. 38.

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 Widal<sup>1</sup> 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 Leukozytose nach Milchgenuß wie Typhus und Scharlach. Als weitere Symptome der „hämoklasischen Krise“ beschrieben Widal und andere Blutdrucksenkung um 1–2 cm, Umkehrung der Leukozytenformel, Vermehrung der Blutgerinnbarkeit, Sinken des Serumrefraktometerwertes, Arnethsche Linksverschiebung. Cattopetti<sup>2</sup> fand übrigens auch eine deutliche Verminderung der Blutplättchen. Nach Ablauf dieser Krise tritt Blutdrucksteigerung und leichte Hyperleukozytose ein. Diese Angaben wurden bald auch in Deutschland bis zu einem gewissen Grade bestätigt. Praktisch technisch wird gewöhnlich die Leukozytenzahl 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 Leukozyten, eine Verdauungsleukozytose, nachweisbar sein. In den Versuchen von Holzer und Schilling<sup>3</sup> 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 Leukozytose bewirke. Widal nimmt an, daß die hämoklasische Leukozytosenkung 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 Schilling (l. c.) bei Gesunden eine Leukozytenvermehrung, bei Leberkranken aber eine Leukozytosenkung.

Nach Worms und Schreiber stellt die Widalsche Reaktion kein sehr konstantes und zuverlässiges klinisches Symptom dar und beruhe auf einer Veränderung der Leukozytenverteilung innerhalb der Blutbahn. Eingehende Untersuchungen von vielen Seiten ergaben sehr verschiedenartige Resultate, die Wertschätzung dieser Methode von vielen Autoren wird lange nicht

<sup>1</sup> Widal, Abrami et Jancovesco, Presse méd. 1920 u. 1921.

<sup>2</sup> Ref. méd. 1923. Nr. 31.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1922. Bd. 93.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1922. Bd. 93.

allgemein geteilt. Außer bei Leberaffektionen fand sie Rösler<sup>1</sup> positiv, bei Magenerkrankungen, bei Tuberkulose, bei perniziöser Anämie und besonders bei Leukämie, Gerault<sup>2</sup> 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 Leberfunktionsstörung<sup>3</sup>.

Zuerst wohl von Lermoyez<sup>4</sup> wurde positive hämoklasische Krise bei eigentlich allergischen Erkrankungen wie Heuschnupfen und dem von ihm beschriebenen Krampfschnupfen *a frigore* gefunden. Sekundenslanges Einatmen von Gräserpollen genügte zur Herbeiführung eines Leukozytensturzes 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 Leukozytensturz. Diese Reaktion mit Leukozytenabfall auf einfache Kutan- und Intrakutanreaktionen wurde dann bald auch von anderen Autoren und für andere Proteine als Pollen bestätigt. E. F. Müller<sup>5</sup> fand, daß der Leukozytensturz nach Intrakutaninjektionen (und Pondorffimpfungen) in erster Linie durch Abnahme der Neutrophilen bedingt sei. Die Lymphozyten werden oft nicht beeinflußt, mitunter regierten aber auch sie wie die Eosinophilen mit Senkung. Sollte tatsächlich auch hierbei mangelhafte proteopexische Funktion der Leber eine Rolle spielen? Arnoldi und Etinger 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 intrakutan 0,05 ccm Eiweißlösung. Die Leukozytenzahlen 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 zwölfmal Leukozytensturz, bei 16 vorher Widalpositiven neunmal Leukozytenanstieg. Die Autoren glauben sich deswegen zu dem Schluß berechtigt, die von der Haut auslösbaren Reaktionen seien von der Tätigkeit der Leber abhängig, es bestünden 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 Leukozytenzahl als biologisches, bzw. pathognomonisches Zeichen sehr hoch zu bewerten? Gerade wegen der Widalschen Probe waren neue Nachprüfungen notwendig. Diese nahm in eingehender Weise H. Hahn<sup>6</sup> vor. Zunächst zeigten sich in Paralleluntersuchungen an den einzelnen zum Einstich herangezogenen Körperstellen große Unterschiede in der Menge der in den Hautkapillaren vorhandenen Leukozyten. 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 intrakutaner Reaktion von nicht eiweißhaltigen Lösungen

<sup>1</sup> Med. Klin. 1923. Nr. 10.

<sup>2</sup> Arch. de mal. de l'appar. dig. et de la nutri 1923. Bd. 13.

<sup>3</sup> Vgl. auch Feinblatt, Arch. of intern. med. Bd. 33. 1924.

<sup>4</sup> Bull. et mem. de la soc. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 26.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1923. Bd. 38.

<sup>6</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 34.

Leukozytensturz 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 Sievers<sup>1</sup> richtig ist, daß tiefer Leukozytensturz bei der Widalprobe schon nach 1—2 Minuten eintreten könne, so deuten auch diese Feststellungen viel eher auf eine nervöse Reflexwirkung. Wir werden darauf zurückkommen. Hämoklasische Krise — Leukozytensturz, Blutdrucksenkung, Gerinnungsbeschleunigung wurde auch nach subkutanen Eigenbluteinspritzungen festgestellt. Nicolas, Gale, Dupasquier und Dumollard<sup>2</sup>, ähnlich Monziols und Poupon<sup>3</sup>, Mino<sup>4</sup> 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 zu hämoklasischer Krise (vgl. auch Autoserotherapie S. 97).

Die Unsicherheit, die mit dem Symptom des Leukozytensturzes und auch der anderen „hämoklasischen“ Kriterien verknüpft ist, ließ neue klinisch leicht faßbare Anzeichen als sehr wünschenswert erscheinen. Wiechmann und von Schröder<sup>5</sup> fanden bei Ausführung der typischen Widalprobe durch Genuß von 300 ccm Milch neben Leukozytensturz auch Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen. Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten ist nach den neueren Anschauungen ein Maß für die Kolloidstabilität des Plasmas. Die Verwertbarkeit der Senkungsbeschleunigung bestätigen dann auch Adelsberger und Rosenberg<sup>6</sup>. Auch Landsberg<sup>7</sup> fand bei 70% gleichzeitig mit der Verdauungsleukopenie eine Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit. Auch die Untersuchungen von Popper und Kreindler<sup>8</sup> sind im großen und ganzen zustimmend. Engelmann<sup>9</sup> jedoch lehnt die Brauchbarkeit der Erythrozytensenkungsmethode 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 Glaser<sup>10</sup> (Glaser und Buschmann<sup>11</sup>) stellte bei 300 lebergesunden Personen zahlreiche Leukozytenzählungen vor und nach Milchgabe an. Er stellte unregelmäßigen Wechsel von Anstieg und Senkung der Leukozytenzahl nach der Milchzufuhr fest, wenn er die gefundenen Werte von drei aufeinander folgenden Tagen verglich. Auch er überzeugte sich von erheblichen Spontanschwankungen bei Versuchen ohne Milchzufuhr, die er auf Tonusschwankungen der Gefäße bezieht. Er ist daher sehr skeptisch in der Verwertung des Widalschen Versuches. Zu einer ähnlichen Ablehnung seiner Brauchbarkeit kommt auch Mietling<sup>12</sup>, da er ebenfalls spontane Schwankungen sah, deren Größe

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 10.

<sup>2</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. Bd. 88. Nr. 18.

<sup>3</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. Bd. 89. Nr. 22.

<sup>4</sup> Presse méd. 1923. Nr. 90. S. 940.

<sup>5</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 6.

<sup>6</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 20.

<sup>7</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923. Bd. 89. Nr. 37.

<sup>8</sup> Presse méd. 1924. Nr. 101.

<sup>9</sup> Med. Klin. 1924. Nr. 10.

<sup>10</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 34.

<sup>11</sup> Med. Klin. 1923. Nr. 33—34.

<sup>12</sup> Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 33.

nicht hinter denen nach Milchgenuß zurückblieben. Auch Sabatini<sup>1</sup> hatte wechselnde Resultate. Nach Freudenthal<sup>2</sup>, der allerdings nur 12 Patienten untersuchte, hat die Probe nicht den geringsten diagnostischen Wert, das ebenfalls aus Skandinavien kommende Urteil Soudens<sup>3</sup>, der reflektorische und psychische Beeinflussung der Leukozytenschwankungen für möglich hält, ist ebenfalls ablehnend. Kobryner<sup>4</sup> findet, daß die Zahl der Leukozyten beim Erwachsenen sowohl bei Hunger als verschiedenartiger Ernährung einem steten Wechsel unterliegt. Er lehnt sowohl die Verdauungsleukozytose, wie die Verwertbarkeit der Widalprobe ab. In jüngster Zeit schlossen sich noch Serra Costa<sup>5</sup> und Heller<sup>6</sup> den ablehnenden Autoren an. Ich habe die zahlreichen negativen Äußerungen möglichst vollständig angeführt, da aus ihnen die sehr zweifelhafte Bedeutung der Widalprobe zunächst einmal als Leberfunktionsprobe deutlich hervorgeht. Man sieht daraus, wie voreilig solche Autoren urteilen, die aus einem Leukozytensturz 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 Spontanschwankungen der Leukozytenzahl wie unsicher die Bewertung des Versuchs überhaupt ist, daß nur wiederholt gleichsinniger Ausfall des Resultats etwas beweist, Daß Spontanschwankungen, Schwankungen nach einfachen Hautreizen ohne Proteineinverleibung mit der Leber zusammenhängen, ist also nicht anzunehmen, aber wie mögen sie wohl zustande kommen? Alles deutet auf das Nervensystem. Glaser (l. c.) hat schon lange darauf hingewiesen, daß die Verdauungsleukopenie mit dem Vagus, bzw. überhaupt mit dem Tonuszustand des vegetativen Nervensystems in Beziehung stehe. Vagotonie bewirkt nach Glaser<sup>7</sup> alimentäre Leukopenie, Sympathikotonie alimentäre Leukozytose (dieser grundsätzliche Gegensatz wird von Hoff und Sievers<sup>8</sup> bezweifelt). Worms<sup>9</sup> konnte zeigen, daß schon ausgedehnte Dermographie an Brust- und Rückenhaut Änderung der Leukozytenzahl, im Kapillarblut teils Leukopenie, teils Leukozytose bewirkt. Da ist der Einfluß des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Verteilungsänderung der Leukozyten handgreiflich. Daß schließlich dieser vegetative Reflex auch auf rein psychischem Wege ausgelöst werden kann, suchte Glaser<sup>10</sup> 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 Leukozytenverschiebungen nach wirklichen und scheinbaren Mahlzeiten stimmten völlig überein. Glaser spricht u. a. auch von Appetitsaftleukozytose (vgl. auch Engelmann<sup>11</sup>). Nach E. F. Müller (l. c.) stehen die einzelnen Leukozytenarten in ganz bestimmten Beziehungen zu den von der Haut ausgehenden Gefäßreizen, die das autonome Nervensystem weiterleitet. In einer Diskussionsbemerkung beim Wiener Internistenkongreß 1923 bemerkt V. Schilling, daß schon bei positivem Dermographismus starker Leukozytensturz eintreten könne, was nur durch schockartige Wirkung auf das vegetative Nervensystem mit dem Erfolg einer „Verteilungsleukopenie“

<sup>1</sup> Policlinico (sez. prat.) 1924. H. 2.

<sup>2</sup> Hospitalstidende. 1924. Nr. 23.

<sup>3</sup> Acta med. scandinav. 1924. Bd. 60. H. 6.

<sup>4</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 36.

<sup>5</sup> Pensiev. med. 1924. Nr. 22/23.

<sup>6</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 26.

<sup>7</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 21.

<sup>8</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 10.

<sup>9</sup> Med. Klin. 1923. Nr. 31.

<sup>10</sup> Med. Klin. 1924. Nr. 16.

<sup>11</sup> Med. Klin. 1924. Nr. 10.

erklärt werden könne. Es erscheint mir fraglich, ob die Versuche von Kumi-  
etowicz und Koskowski<sup>1</sup>, die auch nach doppelseitiger Vagusdurchschnei-  
dung ausgeprägte hämoklasische Krise fanden, entscheidend ins Gewicht fallen.  
Das ganze vegetative Nervensystem war auf diese Weise ja keineswegs aus-  
geschaltet, der Nachdruck liegt doch wohl auf der Möglichkeit einer nervösen  
Regulation 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 allergischer Reiz- und Schockwirkungen sich nur mit  
großer Kritik verwenden läßt. Ich glaube, daß ein deutlich positiver  
Ausfall nur besagt, daß ein intensiver Reiz auf das vegetative  
Nervensystem stattfand, bzw. daß dieses eine besonders hohe Reiz-  
barkeit besitzt — sei sie allgemein oder ganz spezifisch gegen einen  
bestimmten Reiz.

## VIII. Allgemeine Therapie der allergischen Erkrankungen.

Die Therapie kann verschiedene Wege einschlagen, je nachdem ein augen-  
blicklicher oder ein Dauererfolg erstrebt wird, ob eine allgemeine Herab-  
setzung 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.

Das Adrenalin wirkt erregend auf die sympathischen Nervenendigungen  
und greift überall an, wo die vegetativen Nerven dem sympathischen System  
angehören. Es wirkt demgemäß vasokonstriktorisch, also der allergisch-  
anaphylaktischen Gefäßdilatation entgegen. Die allerdings ebenfalls nachweis-  
bare 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 Sympathikusreizung zweifellos zusammenhängende  
entzündungshemmende Wirkung konnte A. Fröhlich im Tierversuch demon-  
strieren: intravenöse Injektion von Rechts-Suprarenin verhinderte beim Kanin-  
chen die Senfölenzündung der Konjunktiva. Beim Asthma wirkt Adrenalin  
betäubend auf die konstriktorischen Vagusendigungen in der Bronchialmus-  
kulatur und erregend auf die bronchodilatatorischen sympathischen Nerven-  
verzweigungen, es veranlaßt außerdem Gefäßkonstriktion und Anschwellen  
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 Urtikaria kann auf Adrenalin-  
injektion 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 Fort-  
gebrauch von  $3 \times 0,2$  ccm Adrenalin (1:1000). Zur Bekämpfung des einmaligen  
akuten Asthmaanfalls wird gewöhnlich 1 ccm der 1/1000 igen Lösung injiziert,

<sup>1</sup> Opt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924. Bd. 90.

doch kann man häufig die Dosis kleiner wählen, wenn bereits auf die ersten Anzeichen des Asthmbeginns hin injiziert wird.

### 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.

### Calcium.

Die Kalksalze vermindern die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und die Durchlässigkeit der Gefäßkapillaren, sind daher imstande, Entzündungsvorgänge zu hemmen. Reichert man bei Versuchstieren durch Einspritzung von Kalziumchlorid Blut und Gewebe mit Kalzium an, so reagiert nach Chiari und Januschke<sup>1</sup> die Konjunktiva 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 Januschke<sup>2</sup> 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 Fröhlich<sup>3</sup>). 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 Januschke l. c.).

Bei akuten allergischen Zuständen ist im allgemeinen nur die intravenöse Injektion von Kalksalzen, in erster Linie der Harnstoffverbindung — des Afeuils — erfolgreich. Über recht gute Erfolge der intravenösen Afeuiltherapie bei Asthma berichtet Eichwald<sup>4</sup>. Völlige Versager sah er nie, besonders rasch und gut schwanden die subjektiven Beschwerden. Dauererfolge sind allerdings selten. Der Autor gab innerhalb von drei Tagen 10 ccm Afeuil 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 Novak<sup>5</sup> wird auch die stomachale Kalziumtherapie erfolgreich, wenn sie mit kleinen Thyreoidinmengen kombiniert wird. Frugoni<sup>6</sup> sah bei Heufieber, Curschmann<sup>7</sup> beim Asthma der Fellfärber sogar Dauererfolge nach intravenöser Kalkbehandlung. Storm van Leeuwen gibt häufig 10 g Kalzium täglich neben Adrenalininjektionen. Bei unserem eigenen Asthmaterial sahen wir gelegentlich gute Erfolge, manchmal aber auch völlige Versager.

<sup>1</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1911. Bd. 65.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Balneol. 1913. Bd. 6.

<sup>3</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 64. S. 214.

<sup>4</sup> Med. Klin. 1922. Nr. 36.

<sup>5</sup> Journ. of the Americ. med. ass. 1923. Bd. 81.

<sup>6</sup> Il polielinico 1922.

<sup>7</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. 195.

### 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. 47 u. 135) und von Bolten (s. S. 48), von Laudenheimer bei Migräne (s. S. 48) verwandt. Schorer rühmt die günstige Wirkung des Thyreoidins bei Fällen von Quinckeschem Ödem (vgl. S. 152). Hier sind noch weitere Forschungen notwendig, vor allem auch über etwaige unterstützende Wirkung des Thyreoidins bei Anwendung anderer Mittel. Nach Vollbracht<sup>1</sup> scheinen manche Fälle von Rhinitis vasomotoria und Heufieber besser zu reagieren, wenn neben der anderen Behandlung auch Thyreoidin oder Ovarialsubstanz einige Zeit gegeben wird. Nach Coke<sup>2</sup> 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. 184. Immerhin ist das Prinzip, Allergiker purinarm zu ernähren, sicherlich zu befürworten und wird neuerdings besonders von Storm van Leeuwen<sup>3</sup> empfohlen.

Die sog. 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 etwa wie beim Diabetes vorzugehen, d. h. einleitende Hungertage, zu geben.

Hungertag: Geistige und körperliche Ruhe, d. h. Bettruhe. Erlaubt sind nur Kaffee, Tee ohne Zutaten, Wasser mit Zitronensaft, 80—100 g Branntwein (Korn, Kirsch, Kognak). Keine Fleischbrühe wie bei Diabetes. 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.:

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.

<sup>1</sup> Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 2.

<sup>2</sup> Asthma, f. Wright, Bristol a. S. 1923.

<sup>3</sup> l. c.

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 Hayos und Storm van Leeuwen aufmerksam machen. Das dürfte vielleicht mit wechselnder Funktionstüchtigkeit der Leber im Sinne Hikis zusammenhängen (vgl. S. 45). 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. 131) zu erinnern.

### 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 Kokainfieber, Strychninvergiftung) nach Meyer-Gottlieb<sup>1</sup> eine „Dauerveränderung“ des Blutes im Gefolge hat. Man vgl. vorn S. 25—27 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 Luithlen<sup>2</sup> besser „unspezifische Kolloidtherapie“.

Unter Skeptophylaxie, einer Bezeichnung, die zuerst in Frankreich gebraucht wurde (Lambert, Ancel und Bouin<sup>3</sup>), 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 Radot<sup>4</sup> die Desensibilisierung eines Kranken mit Antipyrinidiosynkrasie gelang durch ganz kleine Antipyringaben eine Stunde vor der eigentlichen Antipyrinverordnung. In weiterem Sinn hat man mit dem Wort Skeptophylaxie auch manchmal unspezifische Behandlung mit Pepton, Eigenserum und dergleichen bezeichnet, besonders da an der Peptonvergiftung und deren Vorbehandlung mit kleinen Peptongaben zuerst das Phänomen der Skeptophylaxie studiert wurde.

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

<sup>1</sup> Exp. Pharmak. 7. Aufl.

<sup>2</sup> Vorlesungen über Pharmakologie der Haut. Berlin 1921.

<sup>3</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1911. 2. Dez.

<sup>4</sup> Zit. nach Lutz, Therap. Halbmonatsh. 1920.

Meerschweinchen der Reizinjektion vorausgehende Peptoneinspritzungen die Tiere vor dem anaphylaktischen Schock 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 Auld<sup>1</sup> aus, der ebenfalls zuerst Versuche an Meerschweinchen anstellte. Diese experimentellen Erfahrungen ermutigten Auld zur Anwendung bei Menschen. Es werden 0,3 ccm einer 5% Peptonlösung intravenös injiziert. Wiederholung nach 4—5 Tagen, dabei langsamer Anstieg um 0,2 ccm. Zu intramuskulären Injektionen verwendet Auld 7,5% Lösungen. Sterilisieren durch Erhitzen auf 60—65°, leicht alkalisieren mit Soda, Zusatz von 0,5 Phenol, „Amourpepton“ zieht Auld dem Pepton Witte vor, da es frei von Histamin ist. Man kann übrigens Pepton-Witte durch Behandlung mit 96% Alkohol histaminfrei waschen. Coke (l. c.) hat aber gerade deswegen eine Vorliebe für Witte-Pepton, 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. Gow<sup>2</sup> beobachtete, daß die Mehrzahl der Asthmatiker auf intrakutane Einspritzung einer 10% 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% 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. Frugoni<sup>3</sup> gibt wöchentlich 2 Injektionen zu je 0,3 g Pepton, anfangs subkutan, später intravenös.

Über die von Veitch empfohlene kombinierte Behandlung mit Pepton und Bakterienvakzine s. S. 105.

Schließlich kann Pepton auch oral angewandt werden, eine Methode, der sich besonders französische Autoren bedienen. Sie wurde zuerst von Widal, Abrami, Brissaud<sup>4</sup> und Rolleston<sup>5</sup> mit gutem Erfolg verordnet. Man gibt 0,5 g eine Stunde vor jeder Mahlzeit.

Coke (l. c.) 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% 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 minimis (= etwa 0,2 ccm) einer 2% Lösung von

<sup>1</sup> Brit. med. journ. 1921. S. 696.

<sup>2</sup> Brit. med. journ. 1920. I. 489 u. Quart. Journ. Med. 1921. Jan.

<sup>3</sup> Salv. Tipogr. Gior. Devoti. 1921.

<sup>4</sup> Brit. med. journ. 1921. S. 231.

<sup>5</sup> Presse méd. 1921. 19. 181.

Wittepepton. Kommen keine unerwarteten Wirkungen, kann die sechste Dosis sofort auf 1 ccm oder mehr einer 5% 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: s. S. 96. Wir selbst hatten gute Erfolge bei der Behandlung der Urtikaria mit stomachaler Anwendung des Peptons, gleichzeitig mit Kreosotgaben (Kreosot. carbonic. 3mal tgl. 20 Tropfen in Milch).

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. Dementsprechend fand Arneth auch nach Eigenblutinjektionen Veränderungen des Blutbildes, Verschiebung nach links, E. F. Müller<sup>1</sup> Leukopenie, Vorschütz<sup>2</sup> 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 angewandt<sup>3</sup>. Man entnimmt aus der Kubitalvene unter sterilen Bedingungen, am besten mit einer Glasspritze Blut und spritzt es wieder unter die Haut, ehe es zur Gerinnung kommt. Man injiziert das erstemal 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 mehr und mehr 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 zweiten oder dritten 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 Urtikariafällen den Eindruck recht günstiger Wirkung.

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. 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, d. i. des Rest-N, in der Leber, auf Kosten des Zelleiweißes. So haben Hashimoto und Pick<sup>4</sup> gefunden und Löhr<sup>5</sup> hat es bestätigt, daß

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 37 u. Med. Klin. 1923. Nr. 17.

<sup>2</sup> Arch. f. klin. Chirur. 1924. Bd. 133.

<sup>3</sup> Achard und Flandin, Bull. soc. med. des Hôp. 1920.

<sup>4</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76. 1914.

<sup>5</sup> Löhr, Wilhelm, und Löhr, Hans, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, H. 1–2, S. 19–48. 1923.

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 neuerdings auch Gottschalk<sup>1</sup> ausführlich auseinandersetzt), daß sich mehr oder weniger weitgehende zelluläre Gleichgewichtsstörungen im Eiweißstoffwechsel vollziehen und hierbei Eiweißabbauprodukte eine Hauptrolle spielen. Recht bemerkenswert sind die Untersuchungen von Freund<sup>2</sup> 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 Zellerfall, d. h. in erster Linie durch Zerfall der Blutplättchen, Stoffe, die giftig wirken und nachweisbare pharmakologische Wirkungen entfalten können. Diese Serumsubstanzen — man unterscheidet Früh- und Spätgifte — vermögen Atropin - Pilokarpin 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 Futaki<sup>3</sup> 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 Starkenstein<sup>4</sup> hat neue Methoden zum Nachweis von Wirkungen der Proteinkörpertherapie eingeführt. Er setzt am Kaninchenauge eine Senfölkörperentzündung und studiert den entzündungshemmenden Effekt der Reizkörperinjektion. Er fand eine oft beträchtliche entzündungshemmende Wirkung. Auch Luthlen<sup>5</sup> stellte an der Haut diesen „antiphlogistischen“ Effekt fest. Es ließ sich nachweisen, daß der Hauptgrund dieser Entzündungshemmung höchstwahrscheinlich in herabgesetzter Permeabilität der Blutkapillaren zu suchen ist, wodurch Exsudation und Transsudation gehemmt werden. Von Zerfallsprodukten kommen (nach Rolly<sup>6</sup>) 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 interessante Ergebnisse dar.

Für die Behandlung der Allergien können unspezifische Vakzinen und unspezifische tierische und pflanzliche Eiweißkörper angewandt werden. Die ersten Versuche mit Vakzinen haben sich zum Teil an die Beobachtung angeschlossen, daß Asthmatiker, Heufieberkranke usw. ihre Anfälle vorübergehend für längere Zeit verlieren, wenn sie irgend eine interkurrente akute Infektionskrankheit überstehen (Febris tollit spasmus). Zum Beispiel 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 ich<sup>7</sup> selbst habe 1922 schon darauf hingewiesen. Da die bakterielle Allergie als solche oft nicht sicher zu ergründen ist, und daher praktisch spezifische und unspezifische Vakzinetherapie schwer völlig von einander abzutrennen sind, werde ich die gesamte bakterielle Behandlung im nächsten Abschnitt S. 104 besprechen.

Auch mit nicht bakteriellen Proteinkörpern kann man schöne Erfolge erzielen. Schiff<sup>8</sup> glaubt, daß auch bei der spezifischen Sensibilisierung nicht zum wenigsten ein unspezifisches Element die Erfolge bedinge. Er empfiehlt vor allem die Milch, die er eine 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 Leeuwen<sup>9</sup> neben Tuberkulin andere

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 3.

<sup>2</sup> Med. Klinik. Jg. 16, Nr. 17, S. 437—439. 1920.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1907.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 205.

<sup>5</sup> Med. Klinik. 1913. Nr. 42. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 21/22.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 835.

<sup>7</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>8</sup> Americ. Journ. of the med. sciences. 1923. Bd. 166. Nr. 5.

<sup>9</sup> Therap. d. Gegenw. 1924. H. 3.

unspezifische Mittel zur Asthmabehandlung an, besonders auch die Milch. Im Beginn wegen der unbekanntenen Reaktionsfähigkeit des Allergikers vorsichtige Dosierung, 0,1 ccm subkutan. 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 Glaser<sup>1</sup> 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 Kolistamm) 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 Subkutaninjektionen geheilt. Ich möchte als Behandlungsbeispiel seine Kurve hier anführen.

18. XI. 1925 . . . . .	1/4 ccm.
20. XI. 1925 . . . . .	1/2 ccm.
23. XI. 1925 . . . . .	3/4 ccm.
25. XI. 1925 . . . . .	1 ccm.
Entzündung kein Fieber, aussetzen.	
30. XI. 1925 . . . . .	1 ccm.
Aussetzen, starke Entzündung, stärkerer Ausschlag im Gesicht.	
7. XII. 1925 . . . . .	1/2 ccm.
11. XII. 1925 . . . . .	1/2 ccm.
14. XII. 1925 . . . . .	1/2 ccm.
16. XII. 1925 . . . . .	1/2 ccm.
17. XII. 1925 Eigenserum . . . . .	1/4 ccm.
18. XII. 1925 . . . . .	3/4 ccm.
21. XII. 1925 . . . . .	3/4 ccm.
28. XII. 1925 . . . . .	3/4 ccm.
Eindruck, daß das Ekzem an Intensität nachließe.	
14 Tage aussetzen.	
22. I. 1926 . . . . .	3/4 ccm.
Am 22. I. 1926 war das Ekzem endlich verschwunden.	

Hypertherman bewährte sich uns auch gut gegen Urtikaria 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 Schocks, 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 Lederer<sup>2</sup>).

Es gibt Stoffe, gegen die Allergiker bei der unspezifischen Behandlung noch kräftiger zu reagieren scheinen als auf tierische oder pflanzliche Eiweißkörper und Vakzinen. Eine besondere Bedeutung als allgemeines und unspezifisches Desensibilisierungsmittel hat neuerdings das Tuberkulin (vgl. über Tuberkulin auch S. 17). Schon 1920 haben Ranke<sup>3</sup> ferner Pietroforte<sup>4</sup> und dann französische Autoren Asthma mit Tuberkulin behandelt. Storm van Leeuwen<sup>5</sup> empfahl wohl am entschiedensten das Mittel als besonders

<sup>1</sup> Therap. d. Gegenw. 1924. H. 5.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 3.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1920.

<sup>4</sup> Reforma medic. nap. 1920.

<sup>5</sup> Nederlandsch tijdschr. f. v. geneesk. 1921. Nr. 10.

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. 30). 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 Intrakutanreaktion auf Proteine auch starke Pirquetreaktion zeigten. Es wurden indes nur Patienten mit deutlicher positiver Pirquetreaktion (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 „Schockwirkung“ für längere Zeit unterdrückt werden können. Vgl. auch den von mir S. 126 zitierten Fall.

Bouveyron<sup>1</sup> konnte bei Asthmakranken mit Tuberkulin auch dann Anfälle hervorrufen, wenn sie mit dem Mittel sehr schwache Kutanreaktion 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 zwei Monate lang.

Bonnamour und Duquaire<sup>2</sup>, Anhänger einer vorwiegend tuberkulösen Ätiologie des Asthmas, behandeln statt mit Tuberkulin mit einer Vakzine, die aus abgetöteten und entfetteten (aber mit 10% nicht entfetteten gemischten) Tuberkelbazillen 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 wirkt<sup>3</sup>, es mögen aber noch besondere bisher unbekannt „allergene“ Substanzen eine Rolle spielen, man vergleiche z. B. die starke Wirkung der Menschenhautschuppen.

Liebermeister<sup>4</sup> gelang es übrigens in keinem Fall durch Tuberkulin dauernde Heilung des Asthmas zu erzielen. Auch Arjeff<sup>5</sup> ist auf Grund seiner Erfahrungen skeptisch 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. Cahns<sup>6</sup>, der übrigens bei

<sup>1</sup> Cpt. rend des séances de la soc. de biol. 1922. Bd. 86.

<sup>2</sup> Lyon med. 1922. Bd. 131.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>4</sup> Tuberkulose, Springer 1921.

<sup>5</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 24.

<sup>6</sup> Jahrb. f. Kinderheilk. 1923. Bd. 103.

seinem kindlichen Asthmamaterial einige bemerkenswerte Erfolge der Tuberkulinbehandlung sah, einigermaßen gegen tuberkulöse Ätiologie des Asthmas. Es fehlten nämlich bei 29 von 30 untersuchten Asthmakindern alle klinischen Zeichen von Tuberkulose, sowie hereditäre Belastung.

Storm van Leeuwen<sup>1</sup>, 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 Intrakutanreaktion oder Pirquet!) mit Verdünnung 1:1000000, bei geringer Empfindlichkeit 1:1000000. Im Anfang wöchentlich zwei Injektionen, später eine. Schließlich alle 14 Tage, dann alle drei Wochen eine. In günstigen Fällen ist man in drei bis vier Monaten beim dreiwöchentlichen Turnus angelangt, der dann noch bis zu einem 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-Bisch<sup>2</sup> 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% Lösung von Sulfur praecipitatum in Olivenöl intramuskulär. Es folgt in der Regel eine schmerzhaft Lokale 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 Sulfrogel-Heyden angewandt, eine Schwefelsuspension in Gelatine. Die Suspension des Schwefels ist feiner und stabiler, macht geringere Schmerzen. Man gibt zur ersten Injektion 0,2 intramuskulär, später 0,3 ccm. Nur wenn jede Reaktion ausbleibt 0,5 ccm.]

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 naheliegend, Schockgifte selbst einzuspritzen. Wir haben vorn ausführlich dargestellt, wie sehr die Histaminwirkung der des anaphylaktischen Schocks gleicht. Tatsächlich nahm nun Ramirez<sup>3</sup> an Asthmatikern Versuche mit Injektion von Histaminlösungen vor. Die Kranken reagierten auf kutane Einverleibung von Histaminverdünnungen 1:10000 viel stärker als normale Kontrollpersonen. Dies ließe sich vom Standpunkte einer allergischen Diathese

<sup>1</sup> Allerg. Krankh. J. Springer 1925.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. klin. Mediz. 1922. Bd. 94.

<sup>3</sup> Med. Journ. a record. 1924. Bd. 119.

oder Disposition, einer erhöhten Reizbarkeit besonders des Gefäß- und Kapillarsystems gegen Schockgifte wohl begreifen. Ramirez nahm aber auch bei 10 Asthmatikern therapeutische Versuche mit subkutanen 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 zwei Patienten erhebliche Besserung verzeichnen. Bekanntlich enthält auch Pepton Witte Histamin.

## Spezifische Therapie.

### A. Durch Desensibilisierung.

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. 95 erörterten Sinn. Es ist eine gute Idee Cokes<sup>1</sup>, 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. Auch für Arzneimittelidiosynkrasien empfiehlt sich die skeptophylaktische Methode und auch hier die Pillenform. Eine minimale Menge des Arzneimittels, etwa eine Stunde vor der Volldosis gegeben, kann das Ausbleiben der allergischen Erscheinungen veranlassen (vgl. S. 95).

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 intrakutan zu injizieren, etwa bei 1:1000000 beginnend, um sich von der Stärke der Reaktionen zu überzeugen. Für die erste Subkutaninjektion 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.

<sup>1</sup> Asthma, Wright, Bristol 1923.

Caulfield<sup>1</sup> 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 1:20000, Abschluß mit 1:5.) Die Injektionen werden in der Regel subkutan gegeben.

Pasteur Vallery-Radot und Haguenaue<sup>2</sup> haben ein Verfahren der Desensibilisierung mit kutanen Reaktionen ausgearbeitet. Sie legen also auch zu therapeutischen Zwecken nur skarifizierende Impfschnittchen an, auf die sie das Allergenextrakt bringen. Es ist zweifellos auch auf diese Weise Allgemeinwirkung möglich, die Autoren berufen sich darauf, daß eine Kutanreaktion 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 Kutanreaktionen wochenlang fortsetzen. Sie sahen Kutanreaktionen negativ werden. Im Falle gleicher oder ähnlicher Leistungskraft wie die der Subkutanmethoden 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 Tuberkulinskarifikationen 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 Vorausgegangenen 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 ungenaue Dosierung des Tuberkulins, zu der man durch die Ausbreitung auf die große skarifizierte Hautfläche genötigt ist. Übrigens ist bei allen kutanen Desensibilisierungsmethoden zu bedenken, daß vielleicht doch durch eine besondere noch unbekanntere Reaktionsfähigkeit der Epidermis eine stärkere Desensibilisierung als bei der Subkutanmethode theoretisch denkbar wäre.

Die für die Kutanproben von mancher Seite (Ancona<sup>3</sup>) verwandten alkoholisch wässrigen Extrakte bewährten sich vielfach auch für die Therapie. Es sei auch hier im therapeutischen Teil nochmals erwähnt, daß die im Handel erhältlichen getrockneten oder wässrigen Eiweißantigene unzuverlässig und auch im getrockneten Zustand nicht immer haltbar sind. Es sei noch angeführt, daß Brabant<sup>4</sup> eine polyvalente Impfsubstanz herstellte, indem er die Seren verschiedener Tierarten mit den Eiweißkörpern der wichtigsten Nahrungsmittel mischte. Er nannte das Präparat „Serum albumineux polyvalent“.

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 kutane oder intrakutane Injektion die Verdünnung feststellen, die eben die schwächste Reaktion gibt. Coke sah oft noch Reaktionen mit

<sup>1</sup> Journ. of the americ. med. assoc. 1921. Bd. 76.

<sup>2</sup> Bull. et mem. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. p. 1251.

<sup>3</sup> Policlinico sez. med. 1923. S. 45.

<sup>4</sup> Arch. med. belges. 1923. Nr. 7.

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 Röpke<sup>1</sup>), 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 *Aspergillus fumigatus* verunreinigtem Kapok feststellte (vgl. S. 132). Bettmaterial enthält ferner sehr häufig Haare, z. B. in New York nicht selten Kaninchenhaare (vgl. S. 127). 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. 74.

3. Bakterien. Hier soll die gesamte Vakzinetherapie der Allergien, auch die unspezifische, erörtert werden.

Zur Anwendung unspezifischer Vakzinen wird man sich besonders dann veranlaßt sehen, wenn eine bakterielle Genese der allergischen Krankheit zu vermuten, aber die Bakterienart selbst nicht sicher zu stellen ist. So kann man Fälle von Asthma, die sich an grippeartige Erkrankungen anschlossen, oft erfolgreich mit Lingnerscher Grippemischvakzine behandeln. Von den einzelnen Autoren sind die verschiedensten Bakterien verwandt worden. Streptokokken scheinen eine besondere asthmogene Bedeutung zu besitzen. Roger<sup>2</sup> berichtete 1916 und 1921 über eine Anzahl von Asthmafällen, die er erfolgreich mit einer autogenen Streptokokkenvakzine behandelte. Die Streptokokken wurden aus dem Sputum gezüchtet, die Dosierung der Vakzine war 100 Millionen Keime in 1 ccm Injektionsmenge — 2 ccm subkutan. Zwischenraum: Einige bis 10 Tage.

<sup>1</sup> Lehrbuch der spezifischen Diagnostik und Therap. der Tuberk. Curt Kabitzsch, Leipzig.

<sup>2</sup> Brit. med. journ. 1921. S. 71.

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. Hekmann<sup>1</sup>, einer der entschiedensten Verfechter der infektiösen Genese des Bronchialasthmas, lobt die Behandlung mit Vakzine aus Sputumbakterien des Patienten ganz besonders. Das Sputum soll möglichst steril während des Asthmaanfalls aufgefangen werden. Nicht immer findet man gleich nach der ersten Züchtung die für eine wirklich wirksame Vakzine geeigneten Bakterien. Hekmann injiziert in den ersten acht 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 Vakzinen zum Erfolg nötig. Auch Larsen, Paddock und Alexander<sup>2</sup> loben die Behandlung mit Bakterienvakzine bei Asthma in Verbindung mit bronchialer Infektion. Die Autoren sind für häufige kleine Dosen. Rackemann und Graham<sup>3</sup> kommen auf Grund ihrer ausgedehnten klinischen Studien zu der Anschauung, daß eine unspezifische Wirkung der bakteriellen Vakzinen 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) Bakterienvakzine sahen sie in 53% guten Erfolg, bei einer nicht vom Körper des Patienten erhaltenen Stammvakzine sogar in 68%.

Da die Vakzinebehandlung in manchen Asthmafällen versagte, versuchte Veitch<sup>4</sup> eine Kombination mit Peptonbehandlung, die ihm die besten Resultate gab. Von 24 Fällen wurden 15 geheilt, 5 erheblich gebessert, 4 wenig gebessert, nur einer blieb unbeeinflusst.

Die Mischungen von Pepton und Vakzine verwandte er in drei quantitativ abgestuften Graden:

1. 5 ccm 5% Peptonlösung (= 0,25 g Pepton 235 Millionen Keime (gemischte katarrhalische Vakzine).
  2. 5 ccm 10% Peptonlösung (0,5 g) 940 Millionen Keime.
  3. 10 ccm 10% Peptonlösung (1 g) 1880 Millionen Keime.
- Intramuskulär, jeden 7. Tag. Beginn mit der 1. Lösung,  $\frac{1}{2}$  Spritze. Allmählich ansteigend. Im ganzen 12—24 Injektionen.

Besonders große Erfahrung über bakterielle Vakzinen besitzt W. Thomas<sup>5</sup>, dem das große Material einer eigenen „Asthmaklinik“ im St. Lukehospital in Chicago zur Verfügung steht. Er berichtet über 62 Patienten, die er mit autogener Vakzine behandelte, von denen 87,1% völlig geheilt oder sehr gebessert wurden (vgl. S. 80).

Zur Herstellung der Vakzinen 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 exzidierten Tonsillen, dann direkt abgeimpft aus Nase, Pharynx, Tonsillen in situ. Die Behandlungsvakzinen sind getrennte Aufschwemmungen jeder einzelnen Bakterienart in physiologischer Kochsalzlösung, mit 0,25% Tricresol versetzt, jeder Kubikzentimeter enthält etwa 1 Billion Keime. Auch Mischvakzinen von zwei oder mehr Arten wurden gelegentlich angewandt. Von einigen sehr toxischen Bakterien, wie Streptococcus haemolyticus und Friedländer-Bazillus, 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 einen bis fünf Tage anhält. Die Anfangsdosis war ungefähr 100 Millionen Keime von jeder

<sup>1</sup> Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1922. Nr. 22.

<sup>2</sup> Journ. of immunol. Bd. 7, Nr. 2. 1922.

<sup>3</sup> Journ. of immunol. Bd. 8. 1923.

<sup>4</sup> Brit. med. journ. 1924. S. 13.

<sup>5</sup> Arch. of intern. med. 1924. Bd. 34. S. 79.

Vakzine, 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 Vakzinauswahl durch Intrakutanproben. 2. Getrennte Vakzinen 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 langen Intervallen. Thomas berichtet über 62 Fälle, die er mit autogener Vakzine behandelte. In 12,9% wurde keine Besserung erzielt, während in 87,1% teils weitgehende oder wenigstens teilweise Besserung die Folge war.

Auch Hayos-Budapest<sup>1</sup> (Klinik v. Korányi) sah „ausgezeichnete Erfolge“ von autogener Sputumbakterienvakzine. Günstige Wirkung war aber nur bei wirklich bakteriellem Asthma festzustellen. Die Vakzinen wurden von Hayos aus allen Bakterienstämmen von mehreren Morgensputen hergestellt. Im Gegensatz zu W. Thomas gelang ihm jedoch das Auffinden einer entsprechenden Vakzine durch Kutanprobe nicht, da auch normale Individuen in der Regel auf ganz geringe Mengen Vakzine positiv reagieren. Die Vakzine bestand gewöhnlich aus einem Gemisch von Staphylokokken, *Micrococcus catharrhalis*, Pneumokokken, Streptokokken. Die Aufschwemmungen wurden bei 60° abgetötet. Hayos verzichtete 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 bis 3tägig in steigenden Dosen. Es ist auffallend, daß diesen und anderen günstigen Mitteilungen gegenüber Koopmann<sup>2</sup> 30 Asthmatiker mit Sputumvakzine erfolglos behandelte. Es ist möglich, daß hier regionale Verhältnisse und ein besonderer Entstehungsmodus des Asthmas Schuld sind. Auch von deutschen Autoren kommen günstige Mitteilungen. So berichtet Schottmüller<sup>3</sup> über recht gute Beeinflussung des asthmatischen Anfalls durch intravenöse Injektion unspezifischer Vakzine. Er wurde ebenfalls hierzu durch die Beobachtung eines Asthmaanfalls angeregt, der durch die interkurrente Erkrankung an epidemischer Grippe beschwerdefrei geworden war. Zur Herstellung der Vakzine benützte er ein aus dem Blut eines Sepsispatienten gezüchtetes Bakterium. In 9 von 10 Fällen, also in 90% war der Erfolg sehr günstig; in einem 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 Morawitz<sup>4</sup> recht günstig über die Behandlung von Asthma mit autogener Vakzine aus dem Sputum der Kranken. Wenn er auch bei 50 Asthmatikern in der Hälfte der Fälle gar keinen Erfolg sah, bei etwa  $\frac{1}{3}$  fand sich deutliche Besserung, in einzelnen Fällen sogar sehr deutliche. Morawitz ließ aus dem Sputum der Kranken eine Mischvakzine herstellen, die Züchtung ergab für gewöhnlich Staphylokokken, daneben auch *Micrococcus catarrhalis*, seltener andere Keime.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. die ges. exp. Med. 1925. Bd. 45. u. a.

<sup>2</sup> Nederl. tijdschr. v. geneesk. 1924. Nr. 12.

<sup>3</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 44.

<sup>4</sup> Morawitz, Fortschr. der Therap. 1925.

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 Eintritts von Reaktionen, besonders der fieberhaften habe ich mich im Vorausgehenden mehrfach geäußert.

Einen besonderen Weg in der Herstellung autogener Vakzinen beschriftet Danysz<sup>1</sup> 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 Mischvakzine 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 Vakzine 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 „koliformer Mischvakzine“. Danysz und Coke spritzen diese Vakzine nicht nur subkutan, 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 subkutane 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 zweimonatlichen Kur mit seiner eigenen „koliformen Mischvakzine“ unterzogen. Seit dieser Zeit, 18 Monate, hatte er keinen einzigen Asthmaanfall.

Urtikaria: 65 Jahre alte Frau mit Urtikaria 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 koliformen Mischvakzine, dreimal Pepton vor der Mahlzeit (innerlich) und eingeschränkte Diät. Die Urtikaria 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 „koliforme Mischvakzine“ wirklich andere Vakzinen 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 inhaled werden kann. Also Bakterien, Pollen, Haare, Epidermisbestandteile, verstaubte Nahrungsmittel usw. Die Desensibilisierung gegen solche Allergene wurde gerade dargestellt. Es gibt aber sicher noch eine Reihe andere, größtenteils noch unbekannter 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.

<sup>1</sup> *Maladies chroniques*, zit. nach Coke.

Mehr Aufmerksamkeit wie bisher ist wohl der allergenen Bedeutung von Schimmelpilzen zu schenken, vgl. S. 132 die Forschungen Storm van Leeuwens 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.

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.

## 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. 131. Selbstverständlich ist diese Therapie aber gegen alle anderen durch die Atemluft eingeführten Allergene, wie Bakterien, Haare, sonstige Epidermissubstanzen usw. wirksam.

Von Storm van Leeuwen wurden Behandlungsmethoden ausgearbeitet, die bis auf weiteres für die gesamte Bekämpfung des Asthmas und anderer Allergien als Muster dienen müssen. Ich habe S. 131 u. f. schon das Wesentliche dargestellt, Storm van Leeuwen hat in seinen letzten Publikationen und in seinem jüngst erschienenen Buch „Allergische Krankheiten“<sup>1</sup> ausführliche Darstellungen seiner Maßnahmen gegeben. So sei nur noch einiges Wesentliche angeführt:

### a) 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 Aufenthalts 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

<sup>1</sup> J. Springer 1925.

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. 131 geschildert sind einzurichten, muß für die nächste Zeit das Bestreben der Krankenanstalten sein. Das einfache Zimmer Typus I sich zu bauen, werden ja auch viele Private in der Lage 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 andern 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.

## IX. Die Nesselsucht.

Unter Urtikaria, Nesselsucht, verstehen wir eine Quaddelbildung der Haut, ein flüchtiges, paroxysmales Auftreten kleiner Blasen, d. h. einer Abhebung der Epidermis mit Austritt von Lympheflüssigkeit. Vielleicht empfiehlt es sich vor Eingehen auf die zahlreichen Theorien über die Bildung der Urtikariaquaddel, unsere praktischen Erfahrungen über das Zustandekommen von Nesselausschlägen einer Betrachtung zu unterziehen. Der Name kommt zweifellos von den Wirkungen der Brennessel auf die Haut. Ähnlich wie die Brennessel 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. Langer<sup>1</sup>. Die Ameisensäure, welche die saure Reaktion bedingt, ist 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 (Faust<sup>2</sup>, 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 Heschel<sup>3</sup> 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

<sup>1</sup> Arch. f. exp. Path. Bd. 38, 1897 n. Bienenvater, Jahrg. 33. 1901.

<sup>2</sup> Handb. v. Mohr u. Stähelin. 1. Aufl.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922. Bd. 34.

Krebstgenuß wäre für diese Gruppe das Prototyp. Ich darf auf das Kapitel Idiosynkrasie gegen Nahrungsmittel verweisen, man kann fast sagen, daß die Urtikaria das häufigste Symptom solcher idiosynkrasischer Paroxysmen ex ingestis darstellt. Ein Fall von Schloß<sup>1</sup> mag als Beispiel dienen:

Bei einem achtjährigen Knaben läßt sich feststellen, daß er auf den Genuß von Eiern, Mandeln und Hafermehl jedesmal mit Urtikaria 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. Kutane Verimpfung dieser Nahrungsmittel rief ebenfalls im Verlauf einer Viertelstunde Nesselquaddeln hervor. Es liegt nahe, eine gemeinsame schädigende Substanz dieser drei Nahrungsmittel zu vermuten. Es zeigte sich, daß nur gewisse Proteinsubstanzen der drei Nahrungsmittel, und zwar Ovomuzin, Ovoglobulin, Ovomukoid wirksam waren. Serum des kranken Knaben, Meerschweinchen injiziert, machte diese gegen Ovomukoid überempfindlich. Es gelang, den Patienten durch Verfütterung von Ovomukoid zu desensibilisieren, so daß er schließlich unempfindlich gegen Eiereiweiß 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. Strouse<sup>2</sup> an. Ein Beispiel:

56jähriger Kaufmann, in dessen Familie Diabetes, Gicht, Heufieber-Migräne, Fettsucht vorkamen, also Manifestationen des sog. Arthritismus. Wiederholte Anfälle von allgemeiner Nesselsucht, zeitweise Lid- und Lippenödeme. Perioden von Verstopfung. Die urtikariellen Erscheinungen erweisen sich als abhängig vom Fleischgenuß. Eiweißfreie Ernährung, Joghurt, 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. Pagniez<sup>3</sup> und seine Mitarbeiter heben hervor, daß Vorausgenießen kleiner Mengen des betreffenden Nahrungsmittels vor der eigentlichen Mahlzeit die Symptome verhüten kann (vgl. Skeptophylaxie S. 95). Auch die Symptome der hämoklasischen Krise konnte man bei Urtikaria alimentären Ursprungs gelegentlich nachweisen. Manche Autoren dachten an eine charakteristische Anaerobenflora für die Ätiologie der Urticaria ex ingestis. Kahn<sup>4</sup> konnte aber in den Stühlen seiner Versuchspersonen weder quantitative noch qualitative Besonderheiten der Anaerobenflora 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 Urtikariaerzeugung geeignet machen. Auf solche Leistungen müßte die

<sup>1</sup> Americ. journ. of dis. of children. 3. 1912.

<sup>2</sup> Med. clin. of North Americ. 1920. Bd. 3.

<sup>3</sup> Pagniez, Pasteur Vallery-Radot u. A. Nast, La Presse méd. 1919. Nr. 19.

<sup>4</sup> Journ. of infect. dis. 1924. Bd. 35.

Darmflora erst noch untersucht werden. Nun zeigten unsere eigenen Untersuchungen<sup>1</sup> folgendes: Setzt man einem flüssigen Nährboden, der außer Salzen nur Histidin, jedenfalls sonst nichts von Eiweiß- oder Bestandteilen des Eiweißmoleküls enthält, Stuhlbakteriengemische 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. 14 u. 44. Für die im Magen-Darmkanal gebildeten toxischen Stoffe kommt vor allem der Leber die wichtigste entgiftende Rolle zu. Wenn nach einer schon 1912 von Pick<sup>2</sup> 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 gastro-intestinaler 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. 14) erörterte interessante Bestätigung und Erweiterung erfahren. Pick hält die Anwendung antifermentativ wirkender Mittel auch zur Bekämpfung gastro-intestinaler Nesselsucht für geeignet. Zum Beispiel bleibe bei Verabreichung von Kreosot Urtikaria auch dann aus, wenn die sonst zu Urtikaria führenden Speisen genossen werden. Als konstitutionelles Korrelat zur gastro-intestinalen 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 Vallery-Radot und Blamoutier (l. c.) muß man bei Urtikariaanfällen 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, Milcheiweiß, Kartoffel, Reis, Mehl von Hafer, Gerste, Roggen, Weizen, verschiedene Fleisch- und Fischarten. Man prüfe genau die tägliche Ernährung. Die beiden Autoren hatten bei Urtikaria weniger häufig positive Hautreaktionen als bei Asthma, Heuschnupfen, spastischem Schnupfen. Schloß<sup>3</sup> fand bei 50 kindlichen Urtikariafällen 10mal positive Hautreaktion. Auch nach Storm van Leeuwen<sup>4</sup> wird die Urtikaria meist durch Nahrungsmittel verursacht. Auch betont er den nicht seltenen Zusammenhang mit der Menstruation. Zu den vom Magen-Darmkanal aus Urtikaria erzeugenden Stoffen gehören weiterhin Chemikalien und Arzneimitteln. Auch parenterale Einverleibung der Arzneimittel kann Urtikaria erzeugen. Lier<sup>5</sup> 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 Urtikaria erzeugt werden. Kallert<sup>6</sup> 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 Urtikaria beobachtet wird, ist zahllos.

<sup>1</sup> Noch unveröffentlicht.

<sup>2</sup> Wien. med. Wochenschr. 1912. S. 345.

<sup>3</sup> Journ. of dis. of childr. T. XIX. 1920.

<sup>4</sup> Allerg. Krankh. J. Springer 1926.

<sup>5</sup> Wien. med. Wochenschr. 1912. S. 3034.

<sup>6</sup> Dermat. Zeitschr. 1920. Bd. 31.

Auch die Stoffe der Gräserpollen, deren Heuschnupfen- und Heuasthma-erzeugende Wirkung ja bekannt ist, verursachen, bei Empfindlichen in die Haut gebracht, eine lokale Urtikaria.

Bei akuten und chronischen Infektionen wird nicht selten Urtikaria beobachtet, wohl als Ausdruck anaphylaktischer Vorgänge infolge der Sensibilisierung mit Bakterieneiweiß. Strouse hebt hervor, daß bei den chronischen Infektionen besonders auch Zahnkrankheiten zu beachten sind und beschreibt einen dementsprechenden Fall. Basher<sup>1</sup> ist der Ansicht, daß für die im späteren Alter auftretenden Urtikariafälle eher Bakterien als Nahrungsproteine in Betracht kommen. Eiterherde sollten unbedingt entfernt werden. Er führt mehrere Beispiele an. Mit einer aus Zahnstreptokokken gewonnenen Vakzine wird die chronische Urtikaria einer Patientin geheilt, bei einem anderen Fall schwindet die Nesselsucht nach Beseitigung der Nebenhöhleneiterung. Ausschälung der Tonsillen, Autovakzination usw. führt in anderen Fällen zum Ziel. Jedenfalls ist es von größter Bedeutung bei jedem chronischen Urtikariafall nach Infektionsherden zu suchen, die ja oft keineswegs gleich von vornherein klar zutage liegen.

Die Urtikaria 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. 69. Ob das von mir gefundene<sup>2</sup> und im Darm bei bluthaltiger Nahrung häufig vorhandene Fäulnisporphyrin unter pathologischen Bedingungen resorbiert werden und lichtsensibilisierend wirken kann, bedarf noch der Erforschung. Seine lichtsensibilisierende Wirkung ist jedenfalls sehr groß<sup>3</sup>. Es gibt aber anscheinend auch eine Lichturtikaria, die nichts mit Porphyrin zu tun hat. Duke<sup>4</sup> beschreibt einen Fall, bei dem umschriebene Quaddelbildung wenige Minuten nach kurzer Sonnenbelichtung eintrat, die sich als plötzlich aufgetretene Überempfindlichkeit gegen blauviolett, aber nicht gegen ultraviolettes Licht erwies. Porphyrin war dabei nicht nachweisbar. Ähnlich ein Fall von Martenstein<sup>5</sup>. Vgl. S. 69 u. 70.

Sei es auf dem Wege über das vegetative Nervensystem, sei es durch Bildung von gewissen Schockgiften, wir sehen in manchen Fällen einen zweifellosen Einfluß innerer Sekrete auf die Entstehung von urtikariellen Exanthenen. Zur Illustration ein Fall von Geber<sup>6</sup>:

Bei einem 20jährigen Mädchen tritt jedesmal zur Zeit des Menses Urtikaria auf. Geber konnte mit dem während der Periode entnommenen Serum der Patientin auch in der Zwischenzeit prompt durch intravenöse Injektion Urtikaria 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 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? Casierer<sup>7</sup> hat 1912 die Urtikaria neben anderen ähnlichen Erscheinungen wie Oedema fugax, Erythem und dergleichen als Folge von Reizerscheinungen

<sup>1</sup> Brit. Journ. of dermatol. a syph. 1923. Bd. 35.

<sup>2</sup> Arch. f. klin. Med. Bd. 145.

<sup>3</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 111 (Kämmerer u. Weisbecker).

<sup>4</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. Bd. 80.

<sup>5</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 140. H. 2. S. 300.

<sup>6</sup> Dermatol. Zeitschr. 1921. Bd. 32.

<sup>7</sup> Vortrag auf der 6. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte 1912.

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 Urtikaria 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 Urtikaria sondern irgendwo, z. B. im Darm entstehen, warum lokalisieren sich die Quaddeln gerade an einer bestimmten Stelle? Einen bezeichnenden Fall schildern Lermoyez und Alajouanine<sup>1</sup>: Einem Hemiplegiker fehlen auf der gelähmten Seite die pilomotorischen Reflexe und die Schweißabsonderung, der Blutdruck auf der kranken Seite ist herabgesetzt. Eine spontan auftretende Urtikaria 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 Schocks. So ist zu erkennen, daß die allergische Bereitschaft je nach dem Zustand des Organismus auch auf bestimmte Gegenden des Körpers beschränkt sein kann.

Histopathologische Genese der Nesselsucht. Es wird zum Verständnis der allergischen Nesselsucht beitragen können, wenn wir auch der Forschungen über die histopathologische Genese der Urtikariaquaddeln kurz gedenken. Zwei Schulmeinungen standen und stehen wohl noch im Kampfe. Auf der einen Seite die Lehre, welche die Nesselquaddel als Angioneurose auffaßt, auf der anderen Seite die Anschauung, sie sei die Manifestation einer echten Entzündung. Neißer<sup>2</sup>, einer der Hauptvertreter der ersteren Richtung, hält die Urtikaria für eine Vasodilatatorenerregung; Gefäßerweiterung, Hyperämie, gesteigerte Plasmaausscheidung ist die Folge. Ursache sind die lymphagogen Eigenschaften der nesselsuchtbewirkenden Stoffe, die Urtikaria ist eine vasomotorisch-sekretorische Neurose. Als Repräsentant der zweiten Lehre sieht Török<sup>3</sup> die Urtikariaquaddel als die Manifestation einer flüchtigen Entzündung der Hautgefäße an und hält ihre Flüssigkeit nicht für ein Transudat, sondern ein Exsudat. Die Auswanderung von Leukozyten, das Ödem und die Erweiterung von Blutgefäßen bedeute doch eben Entzündung. Die Gefäßwand sei abnorm durchlässig geworden. Ist aber auch die reflektorische und psychogene Urtikaria keine Angioneurose sondern Entzündung? Török denkt bei diesen Formen an eine abnorme Verdauung, deren ins Blut gelangten 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 Hodaras<sup>4</sup> ergaben die Kennzeichen einer richtigen Entzündung. Jadasohn<sup>5</sup> sagt, es resultiere dann Urtikaria, wenn die Haut auf einen Stoff schnell mit Gefäßerweiterung und Exsudation reagiere und ihn

<sup>1</sup> Presse méd. 1923. Nr. 15.

<sup>2</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 10. S. 106. 1909.

<sup>3</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 53. S. 243. Dermatol. Zeitschr. Bd. 17. S. 916.

<sup>4</sup> Dermatol. Wochenschr. 1913. Bd. 57.

<sup>5</sup> Deutsche Klinik 1902. S. 128.

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 Urtikaria und Entzündung fließende. Auch die *Urticaria factitia* läßt sich in analoger Weise deuten. Nach L. R. Müller<sup>1</sup> kontrahieren sich die Zellen der Hautkapillaren wie quergestreifte Muskeln. Beim Dermographismus handle es sich um eine direkte Reizung der Hautgefäße, die vom Austritt seröser Flüssigkeit aus den Kapillarwandungen gefolgt sei und zwar beruhe die *Urticaria factitia* auf einem veränderten Chemismus der Haut. Auch Ebbecke<sup>2</sup>, Gildemeister und Scheffler<sup>3</sup> 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 Pulay<sup>4</sup> seien Quellungs- und Entquellungserscheinungen bisher in der Pathogenese der Dermatosen unberücksichtigt geblieben. So spricht Pulay den urtikariaerzeugenden Stoffen, sei es infolge ihrer Konzentration, sei es wegen ihrer Säure- oder Alkaliwirkung quellende oder entquellende Wirkungen auf das Gewebe zu, speziell bei der Urtikaria seien abnorme Säuerungsverhältnisse ausschlaggebend. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Berechtigung dieser Ansicht einer kritischen Beleuchtung zu unterziehen. Auch Eppinger<sup>5</sup> 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.

Wirz<sup>6</sup> hat sich um den Nachweis bemüht, daß die Urtikaria keine primäre Gefäß-erkrankung sei, sondern daß die Bindung der urtikariaerzeugenden Stoffe in der Haut aktiv, d. h. auf Grund von Affinitäten zustande kommt. Es handelt sich (nach Wirz) bei der Urtikariaquaddel 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 Urtikariaentstehung folgendermaßen vor: Auf dem Blutwege oder von außen her gelangen Stoffe in das Hautgewebe, die 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 Kapillar-Protoplasma wand und Kapillarinhalt 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 Gewebestandteile 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

<sup>1</sup> Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913. S. 413.

<sup>2</sup> Pflügers Arch. Bd. 169 u. 190.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 28.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26. S. 257.

<sup>5</sup> Das Ödem, J. Springer, Berlin. 1917.

<sup>6</sup> Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 146. 1924.

Vasodilatoren zurückzuführen. Die unmittelbar am Ort der Reizung entstehende Hyperämie beruht auf einer Lähmung der kontraktile 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 Grand<sup>1</sup> 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 eine die Gefäßdurchlässigkeit steigender gefäßerweiternder, histaminartiger Stoff, der eben die Quaddel erzeugt. Es mögen hier auch die Untersuchungen Storm van Leeuwen<sup>2</sup> erwähnt werden, der auch bei Urtikariafällen im Blute Stoffe mit Einwirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes nachwies<sup>3</sup>.

Therapie: Bezüglich der Therapie der Urtikaria kann ich auf das allgemeine Kapitel der Therapie allergischer Erkrankungen verweisen, ich möchte hier nur einige Mittel und Maßnahmen hervorheben, die sich bei Urtikaria besonders bewährt haben.

Das Kalzium 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 Kalziumwirkung. Im akuten Anfall kann eine Adrenalininjektion sehr nützlich sein. (Von vielen Seiten wird die Linsersche<sup>4</sup> Eigenserumtherapie sehr gelobt, 10–20 ccm des Patientenserums intravenös oder subkutan, unter Umständen öfters wiederholt. Schädliche Nebenwirkungen zeigten sich nie. Spiethof<sup>5</sup> berichtet ebenfalls von günstigen Erfolgen, er spritzt 10–25 ccm 2–3 mal wöchentlich, im ganzen bis zu sechsmal intravenös ein. Achard und Flaudin<sup>6</sup> sprechen von „desensibilisierender Autoserotherapie“ und spritzen 1–2 ccm Serum subkutan ein. Ein Fall von täglich auftretender Urtikaria wurde nach 14 alle zwei 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. Pagniez<sup>7</sup> behandelt mit Vorliebe mit Pepton, besonders bei *Urticaria ex ingestis*. Eine 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. 95). Auch Storm van Leeuwen (l. c.) spricht von Fällen, die durch Eingabe einer

<sup>1</sup> Heart. 1924. Bd. 11.

<sup>2</sup> l. c.

<sup>3</sup> Brit. Journ. of exp. path. 1922. Nr. 6.

<sup>4</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1912. Bd. 113.

<sup>5</sup> Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 521.

<sup>6</sup> Bull. et mem. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1920. Nr. 18.

<sup>7</sup> Ann. de dermat. et de syphiligraph. 1920. Bd. 1.

sehr kleinen Menge der allergisch wirkenden Nahrung dreiviertel Stunden vor der Hauptmahlzeit mit Dauererfolg behandelt wurden. Pepton soll sich auch für Urtikariafälle eignen, die durch Medikamente erzeugt sind. Pagniez glaubt, daß bei Mißerfolgen die Urtikaria vielleicht nicht alimentären Ursprungs oder die Menge des Peptons der Größe der Mahlzeit nicht entsprechend war.

Bei der Urticaria ex ingestis sind die Aussichten, durch eine geeignete Diät Besserung zu erzielen, häufig recht günstig. Ein großer Teil der alimentären Urtikariafälle hängt ja, wie wir sahen, vielleicht mit histaminartigen Eiweiß-abkömmlingen zusammen oder ist echt anaphylaktisch. Da ist dann eiweiß-arme Kost am Platz. Salomon spricht von auffallenden Erfolgen mit eiweiß-armer 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. Salomon<sup>1</sup> 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 Urtikariafälle von Fleisch und Eiern, sondern gar nicht wenige auch von Vegetabilien verursacht werden (vgl. S. 71). 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. 94). Bei den allmählichen Zulagen der verschiedenen Nahrungsmittel kann dann ihre urtikaria-erzeugende 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, Pick empfiehlt das Kreosot und ähnliche Präparate.

Ich selbst machte sehr gute Erfahrungen mit Kombinationen von Pepton vor der Mahlzeit und einer gleichzeitigen Gabe von Creosot. carbonic. 3 mal tgl. 20 Tropfen nach der Mahlzeit (nach Pick). Ferner bewährten sich mir bei Juckreiz und Urtikaria Eigenseruminjektionen und lange fortgesetzte Hypertherman-einspritzungen (schließlich in Pausen von einem Monat).

## X. Asthma bronchiale.

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 Kristallen und Spiralen. Friedrich Müller hat das Leiden durch das Symptom der Eosinophilie besonders charakterisiert. Der krampflösende 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

<sup>1</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 35.

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 vertreten<sup>1</sup>, 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.

Ich möchte hier kurz einige Angaben über neuere anatomische Untersuchungen vorausschicken. Rittmann<sup>2</sup> 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 veranlaßt und Sympathikusreizung Bronchodilatation. Durch Adrenalin und Kalzium wurde Tonusabnahme nach Pilokarpin Bronchokonstriktion erzielt. — Auch Fälle echt allergischen Asthmas hat die pathologische Anatomie schon bearbeitet. Huber und Kößler<sup>3</sup> 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 Bronchilen 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, ist die Deutung naheliegend, solches Asthma sei nicht allergischen Ursprungs. Faschingbauer<sup>4</sup> untersuchte einen Asthmafall sehr genau und fand beträchtliche Wandverdickung der kleinen und kleinsten Bronchien. Auch in den Inter-alveolarepten 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.

Nach Morawitz<sup>5</sup> ist das Asthma eine Neurose, es gibt kein Asthma ohne Disposition und vererbte Anlage des Zentralnervensystems. Es ist eine Krankheitseinheit, eine Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten hält Morawitz für verfehlt. Morawitz ist geneigt, die abnorme Reaktionsbereitschaft gewisser Teile des Zentralnervensystems, vor allem des Atemzentrums in den Mittelpunkt der Asthmagenese zu stellen. Er gibt aber selbst zu, daß neuerdings die exogenen Faktoren sehr in den Vordergrund rücken. Die

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>2</sup> Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 40.

<sup>3</sup> Arch. of intern. med. 1922. Bd. 30.

<sup>4</sup> Wien. Arch. f. inn. Med. 1922. Bd. 4.

<sup>5</sup> Kraus u. Brugsch, Spez. Path. u. Therap. inn. Krankh. 1921.

neueren Forschungen beweisen meines Erachtens doch für manche Asthmaformen recht eindeutig, daß bei gewissen exogenen Einflüssen so ziemlich jeder Mensch erkranken kann.

Schultz und Fr. Reichmann<sup>1</sup> bezeichnen das Asthma als Neurose des Respirationstraktus, durch konstitutionelle Psychopathie bedingt und stets begleitet von anderen psychopathologischen Störungen, besonders manisch depressiven Schwankungen. Die Therapie müsse daher vorwiegend psychisch sein. Ähnlich Moos<sup>2</sup>. Auch nach Costa<sup>3</sup> 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 auf die Psychotherapie. Marx<sup>4</sup> 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 Barth<sup>5</sup> 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. Hurst<sup>6</sup> 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.

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 Schiff<sup>7</sup>) u. a. Mosler und Werlich<sup>8</sup> untersuchten eine Reihe von als vagotonisch geltenden Krankheitsfällen, besonders auch Asthmakranke auf Vagotonie. Sie fanden allgemeine Erhöhung der Vaguserregbarkeit in einem relativ hohen Prozentsatz, ja Lian<sup>9</sup> 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 Sympathikotonie jedoch in Mißkredit geraten. Man spricht zweifellos besser von Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, von seinem gestörten Gleichgewicht (vgl. auch Galup, Presse méd.). Brown<sup>10</sup> macht eine gesteigerte Empfindlichkeit des bronchomotorischen Vaguskerneils verantwortlich.

<sup>1</sup> Med. Klin. 1922 und Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 34.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1923.

<sup>3</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922.

<sup>4</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 15.

<sup>5</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45.

<sup>6</sup> Lancet. 1921. Nr. 22.

<sup>7</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Nr. 20. 1921.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1921. Bd. 91.

<sup>9</sup> Presse méd. 1921. Nr. 101.

<sup>10</sup> Proc. of the roy. soc. of med. 1923. Bd. 16.

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 Sympathikus Besserung oder Ausbleiben der Anfälle zu erwarten sei. Auf die endokrine Beeinflussung werden wir übrigens noch zu sprechen kommen. Schlinck<sup>1</sup> führt die von ihm angenommene, angeborene und vererbte Labilität in der Gleichgewichtseinstellung von Vagus und Sympathikus auf den Tiefstand des Kalkspiegels zurück. Bolten<sup>2</sup>, der die allergischen Erkrankungen als paroxysmal-exsudativen Syndrome zusammenfaßt, glaubt, ihre Grundlage in einem minderwertigen akzelerierenden (d. h. sympathischen) Nervensystem zu suchen sei, er spricht von Sympathikushypotonie. Auch Pottenger<sup>3</sup> nimmt gesteigerte Tätigkeit der bronchialen Vagusfasern an, die er als Folge eines Übergewichtes an Kaliumionen über die Kalziumionen ansieht, entsprechend den Untersuchungen von Howell und Zondeck usw. Deshalb Kalziumtherapie. Kylin<sup>4</sup> 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 primären Sinken der Blutzuckerkurve. Er schließt daraus auf Überreizung im Vagus möglicherweise auch im Sympathikussystem. So manche Beobachtung spricht dafür, daß es nicht angängig ist, sich einseitig auf Vagotonie festzulegen. So prüfte Castelnau<sup>5</sup> den okulo-kardialen 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. Kappis<sup>6</sup> erinnert daran, daß der zentripetale Schenkel der Reflexbahn im Sympathikus, der zentrifugale im Vagus verläuft. Schließlich beschäftigte sich Claude<sup>7</sup> 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 wesentliche Bedeutung konstitutioneller Momente geht aus der Vererbbarkeit des Bronchialasthmas hervor. Nach einer neuen Statistik von Adkinson<sup>8</sup> 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 Asthmatiker zeigen interessanterweise eine größere Neigung zur Vererbung als andere (52% gegen 41%). Ein Unterschied zwischen väterlicher und mütterlicher Vererbung wurde nicht gefunden. Bei Familienbelastung scheinen die Anfälle frühzeitiger aufzutreten. Lenz<sup>9</sup> bezeichnet das Asthma als eine erbliche Krankheit der Atmungsorgane, läßt es dahingestellt, ob die von manchen Forschern angenommene konstitutionelle Übererregbarkeit des Vagusystems

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 3.

<sup>2</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1923. Bd. 78.

<sup>3</sup> Americ. Journ. of the med. sciences. 1924. Bd. 167.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. die ges. exp. Med. 1924. Bd. 41.

<sup>5</sup> Presse méd. 1923.

<sup>6</sup> Med. Klin. 1924. Nr. 39.

<sup>7</sup> Presse méd. 1924. Nr. 17.

<sup>8</sup> Genehcis. 1920. Bd. 5.

<sup>9</sup> Menschliche Erblichkeitslehre.

das Wesentliche der Erbfaktoren sei, bezweifelt ob die Anlage zu Asthma idiosyncratisch 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 rezessiven Erbgang denken.

Buchanan<sup>1</sup>, 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 Asthma-Gruppen 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 idiosyncratisch eine strenge Einheit darstellt, sondern im wesentlichen die allergische Diathese im allgemeinen vererbt wird, ja daß diese wieder in manchen Familien Teilerscheinung ist der größeren Gruppe, die wir Arthritismus nennen. Auch wir hatten bei unserem Material mehr Männer (56,6%) wie Frauen (43,4%).

Unsere eigene Zusammenstellung über die von uns in der letzten Zeit beobachteten Asthmafälle ergibt:

43,4% Frauen. 56,6% Männer.

	Frauen	Männer	insgesamt
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 Infektion 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%	

Wenn wir mit 36% Heredität die Zahlen Adkinsons nicht erreichen, so liegt das wohl daran, daß wir nur das Vorkommen von Asthma bei den Familienangehörigen berücksichtigten und unser vorwiegend proletarisches Krankenmaterial wohl nur unzureichend über die Erkrankungen seiner Angehörigen unterrichtet ist.

Nach Bauer<sup>2</sup> bestimmen zwei Partialkomponenten der „lymphathisch-arthritischen“ Konstitutionsanomalie das Zustandekommen des Asthmas eine besondere nervöse Reizbarkeit und eine besondere Neigung zur Exsudation. Bauer stellte eine besondere Empfindlichkeit der Asthmatiker gegen Pilokarpin fest (Vagotonie).

<sup>1</sup> Americ. Journ. of the med. sciences. 1923. Bd. 165.

<sup>2</sup> Konstitutionelle Disposition der inneren Krankheiten. 3. Aufl.

Obschon meines Erachtens auch bei der Anamnese anscheinend erworbener Asthmafälle, größter Wert auf dispositionelle 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 Ipekakuanha-asthma, 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.

Suchen wir jetzt die Asthmafälle nach neueren ätiologischen Gesichtspunkten zu gruppieren, so können wir etwa die Einteilung Actons<sup>1</sup> 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): Tierausdünstungen, Pollen.
  - b) Inneren Ursachen (besser infektiösen und intestinalen): Infektionen der Respirationsorgane, Nahrungsmittel, Darmbakterien, *Entamoeba coli histolytica*.
2. Einflüssen des Abwehrmechanismus.  
Leukozytose und Eosinophilie, pH-Ionenkonzentration usw.
3. Einflüssen der endokrinen Organe.
4. Vom Tonus des giftempfänglichen vegetativen Nervensystems.

Ramirez<sup>2</sup> 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 Cookes<sup>3</sup> 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 Veer<sup>4</sup> folgendermaßen ein:

1. Inhalationsasthma:  
(Pollen, Tierstaub, Puder, Parfüm).
2. Intestinales Asthma  
(Nahrung, Drogen).
3. Bakteriell 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,

<sup>1</sup> Indian. med. gaz. 1923. Bd. 58.

<sup>2</sup> New York med. journ. 1921. Bd. 114.

<sup>3</sup> Journ. of immunol. 1922. Bd. 7.

<sup>4</sup> Americ. journ. of the med. sciences. 1922. Bd. 164.

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 höchst-erregbares Reizobjekt, sondern es liege auch hier spezifische Hypersensibilität (specific-hypersensitiveness) 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. Rackemann<sup>1</sup> nimmt fünf Astmagruppen an: Pollen-, Staub-, Nahrungs-, Bakterien-, Reflexasthma. Ganz ähnlich Eggston<sup>2</sup>.

Alle diese Einteilungen scheinen mir die wesentlichen Typen, die uns in den einzelnen Asthmafällen entgegentreten, 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 (Schockgifte), durch urämisches Gift usw.
3. Unspezifisches Reflexasthma.
 

Besonders hochgradige dispositionelle Bereitschaft des bronchomuskulären Apparats, 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.

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, zwei Tage Hungerkur mit allmählichen Nahrungszulagen (vgl. S. 94). Einen Fall von „Kartoffelasthma“ beschreiben Roch und Schiff<sup>3</sup>.

In der Familie Fettleibigkeit und Asthma erblich. Als Kind Stimmritzenkrämpfe. Fettleibigkeit mit Beginn der Menses. Alimentäre Glycosurie, pharmakologische Reaktion als Vagotonie. Seit Kindheit Asthma, leicht

<sup>1</sup> Journ. of immunol. 5 u. Med. clin. of North Americ. 1920. 3.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1924.

<sup>3</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 20.

auf gewisse Gerüche (Blumen, Terpentin), sehr heftig auf Kartoffeln, nicht auf Mehl und Reis. Hautreaktion mit frischem Kartoffelsaft — innerhalb einer 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 Vasomotorenapparats 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 Aulds<sup>1</sup> kommen als die wichtigsten Nahrungsmittelallergene in erster Linie Ei, Weizen oder Hafer, Kartoffeleiweiß und manchen grüne Gemüse in Betracht. Auch Multisensibilisierung komme vorher. 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 Pagniez<sup>2</sup>: 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 Leukozytensturz, danach Eosinophilie 9%. Einzelercheinungen verschieden: Bald Urtikaria, mit Ödem und Juckreiz, bald Asthma, bald nur Magen-Darmerscheinungen, vereinzelt Schockzustände. Auch unabhängig von Eiergenuß gelegentlich Asthma. Man sieht auch hier wieder die besondere und hier zeitlich wechselnde Organ-disposition. Das Schockorgan im Sinne Doerr's zeigt seine Bereitschaft nicht stets in gleicher Stärke. Andere Einwirkungen auf diese Organe mögen noch eine Rolle dabei spielen, man vgl. S. 131 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 Ward<sup>3</sup> alle Heufieber und Asthmakranke besäßen ursprünglich eine Überempfindlichkeit gegen Nahrungsproteine, die aber nicht manifest zu sein brauche.

In dem Material Roths<sup>4</sup> gaben von 30 Asthmatikern 10 eine positive Intrakutanreaktion 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. 38). Nach Peschkin<sup>5</sup> ist in der Kindheit Nahrungsmittelallergie die häufigste Asthmaursache, später aber trete diese Ätiologie ganz zurück, das Schuppen- und Haarasthma überwiege. Es ist ja a priori wahrscheinlicher, daß der leicht durchlässige kindliche Darm eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel eher

<sup>1</sup> Brit. med. journ. 1921. S. 696.

<sup>2</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 29.

<sup>3</sup> Long Island med. journ. 1922. Bd. 16.

<sup>4</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 30.

<sup>5</sup> New York med. journ. a med. record. 1923. Bd. 117.

ermögliche, doch müssen noch weitere Untersuchungen die Angaben Peschkins bestätigen. Hierher gehören auch interessante Beobachtungen Banges<sup>1</sup> 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 Varekamp<sup>2</sup> berichteten von einer Patientin bei der sich nach Champagnergenuß Asthmaanfälle einstellten, ja sie konnten später noch zwei weitere Fälle beobachten. Die erstere Patientin erwies sich als überempfindlich gegen Erdbeeren, Johannisbeeren, Trauben, Spinat, Kohlrübenblätter, Champagner, Hyazintheninhalation. 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 vergleiche die weiteren Untersuchungen Anconas und Storm van Leeuwens (S. 132).

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 Schockorganen, 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 Connel<sup>3</sup> das Asthma als Folge einer Herdinfection 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 Heckmann<sup>4</sup>. Nach seiner Ansicht beruhen die meisten Asthmafälle 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 Autovakzine für besonders geeignet (vgl. S. 104).

Solche Infektionsherde müssen wohl hie und da auch in ungelösten Pneumonien gesucht werden. Harkey<sup>5</sup> beschreibt 9 Asthmafälle, die im Anschluß an Pneumonie (fünf 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 Jahren<sup>6</sup> 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 Vakzinen. 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 Asthmaanfälle bekam. Ich untersuchte im Anfall, es schien Asthma vorzuliegen, aber der Anfall verlief mit Fieber. Man konnte mit dem gleichen Recht

<sup>1</sup> Ugeskrift f. Laeger. 1924. Jg. 86.

<sup>2</sup> Pflügers Arch. Bd. 205. H. 1/2.

<sup>3</sup> Journ. of the Michigan state med. soz. 1921. Bd. 20.

<sup>4</sup> Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1923. Nr. 24.

<sup>5</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 79.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

von einer rezidivierenden Grippebronchitis sprechen. Ich behandelte die Kranke mit Grippevakzine, sie blieb für lange Zeit ganz frei von derartigen Anfällen.

Schon in meiner früheren Asthmatabelle<sup>1</sup> noch mehr in der neueren S. 120 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 S. 75 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 Cooke<sup>2</sup>. Er hält ebenfalls das bakterielle Asthma durch die Ergebnisse von Walker und Rackemann nicht für bewiesen. Er stellte an 50 Asthmatikern Hautproben mit Bakterienextrakten an, z. B. von zahlreichen Staphylokokkenstämmen, von den drei Pneumokokkentypen. Nur bei zwei 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 Subkutaninjektion von sicheren sog. 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 Peschkin<sup>3</sup> 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. 72). Auch Rogers<sup>4</sup> züchtete Streptokokken aus dem Sputum von 52 Asthmafällen und behandelte sie erfolgreich mit Streptokokkenvakzine. 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). Larsen<sup>5</sup> erzielte durch Behandlung mit Bakterienvakzine 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 hierher<sup>6</sup>. Bezüglich des bakteriellen Asthmas verweise ich dann auf die S. 75 geschilderten Untersuchungen von Thomas. Er ist auf Grund seines umfangreichen Asthmapaterials von der allergischen Bedeutung der Bakterien überzeugt und erzielte mit autogener Vakzine in 87% Besserung.

Umstrittener noch als die Bedeutung der übrigen Infektionen ist die Beziehung des Asthmas zur Tuberkulose. Bandelier und Röpke<sup>7</sup> führen das Asthma bei den Krankheiten auf, denen man „mit mehr oder weniger Recht eine immunisierende Wirkung gegen Tuberkulose beizumessen hat“. Brügelmann<sup>8</sup> behauptet, bei Asthma könne sich überhaupt

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

<sup>2</sup> Journ. of immunol. 1922. Bd. 7.

<sup>3</sup> New York med. journ. & med. record. 1923. Bd. 117.

<sup>4</sup> Brit. med. journ. 1921. S. 71.

<sup>5</sup> Journ. of immunol. 1922. Bd. 7. Nr. 2.

<sup>6</sup> Vgl. Heatly u. Crowe, Bull. of the John Hopkins hosp. 1923. Bd. 34.

<sup>7</sup> Klinik d. Tub. 4. Aufl.

<sup>8</sup> Das Asthma. Wiesbaden 1910.

keine Tuberkulose entwickeln. West<sup>1</sup> sagt, das Asthma verschwinde, wenn sich ein organisches Lungenleiden einstellt. Nach Morawitz kommt Asthma und Tuberkulose ziemlich selten gemeinsam vor, bei schon vorher Tuberkulösen könnten sich allerdings echte Asthmafälle einstellen. Auf solche Angaben hin könnte man fast an einen Antagonismus denken. Andere Autoren, wie J. Bauer<sup>2</sup> nehmen gerade im Gegenteil an, daß die Tuberkulose eine Organminderwertigkeit erzeuge, und zu Asthma disponiere. Auch Friedrich Müller<sup>3</sup> spricht von einer häufigen Kombination des Asthmas mit Tuberkulose, die dann nach seiner Erfahrung im allgemeinen nicht einmal gut verlaufe. Nach Lueg<sup>4</sup> (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. Krez<sup>5</sup> 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 Schröder<sup>6</sup> vorgenommen. Unter 4716 Tuberkulosekranken waren nur 30 Fälle mit typischen Asthma. Nach ihm scheint das Asthma die Tuberkulose eher günstig zu beeinflussen. Stahl<sup>7</sup> nimmt „für weitaus die meisten“ Fälle eine Tuberkulose als Grundkrankheit an. Tauszk<sup>8</sup> 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 Tuberkelbazillus bilden. Aus unseren eigenen Fällen können wir keine sicheren Rückschlüsse ziehen.

Pfalz<sup>9</sup> 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 Frage<sup>10</sup> ob auch Tuberkelbazilleneiweiß 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 intrakutane Probeinjektion 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 intrakutane Injektion zum Stillstand. Patientin wurde darauf nach der Dosierung Storm van Leeuwens mit Tuberkulin behandelt. Auf die dritte Spritze reagierte sie wie der Pfalzische 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

<sup>1</sup> Lancet 1912.

<sup>2</sup> l. c.

<sup>3</sup> v. Mehring, Lehrbuch der inneren Medizin. Gustav Fischer, Jena.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 1921. Bd. 91.

<sup>5</sup> Würzburger Abhandl. 14.

<sup>6</sup> Beitr. z. Klin. d. Tub. 1920. Bd. 46.

<sup>7</sup> Zeitschr. f. Tuberk. 1923. Bd. 39.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. Tuberk. Bd. 21. H. 1 u. 2.

<sup>9</sup> Pfalz, Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 25.

<sup>10</sup> Vgl. auch Kämmerer, Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 15.

verschiedenem Wege sie auch zustande gekommen sein mag, den bronchomotorischen Apparat besonders empfindlich gegen das Schockgift Tuberkulin macht. Neuerdings fand Wernscheid<sup>1</sup> 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. Cahn<sup>2</sup> 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. Alles in allem darf man wohl sagen, daß bei der Multiplizität der möglichen Allergene wohl auch einmal Tuberkelbazillensubstanz 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.

Wird beim Nahrungsmittelasthma das Allergen stomachal aufgenommen, geht beim bakteriellen Asthma wohl meist eine Infektion voraus, so läßt sich noch eine neuerdings besonders von den Amerikanern scharf abgetrennte Gruppe herausheben, bei der das Allergen im staubförmigen 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 Pferdestalls löst Asthma aus. Das Allergen ist hierbei offenbar in den Schuppen der Haut und den Haaren zu suchen. Bei einem Fall von Pasteur Vallery-Radot und Hagueneau<sup>3</sup> wurden nicht nur durch Pferdegeruch, sondern auch durch Kutanprobe mit Pferdehaar Asthmaanfalle ausgelöst. Einen typischen Fall von Kaninchenasthma beschreibt Frugoni<sup>4</sup>. Bei der Patientin genügte 15 Minuten lange Berührung mit einem Kaninchen, um einen zweitägigen typischen Asthmaanfall auszulösen. Besonders in den Vordergrund wird das Staubasthma (die „dust-cases“) auch von van der Veer jr.<sup>5</sup> 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. Ratzler<sup>6</sup> konnte für einen harthäckigen 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 Ratzlers an seinem New Yorker Asthmamaterial hatten das Ergebnis, daß nach dem Pferdeasthma das Kaninchenasthma am häufigsten vorkomme. Die

<sup>1</sup> Fortschr. auf d. Gebiete der Röntgenstr. 1924. Bd. 31.

<sup>2</sup> Jahrb. f. Kinderheilk. 1923. Bd. 103.

<sup>3</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 27.

<sup>4</sup> Policlinico, sez. med. 1922. Bd. 29.

<sup>5</sup> Americ. journ. of the med. sciences. 1922. Bd. 164.

<sup>6</sup> Americ. journ. of dis. of childr. 1922. Bd. 24.

Allergie der Kinder scheint erworben, nicht ererbt zu sein. 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 Bell<sup>1</sup> fanden bei 100 New Yorker 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 Peshkins<sup>2</sup>, 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 Rolle<sup>3</sup>. Bei zwei jugendlichen Asthmatikern Bagøes<sup>4</sup> wurden Katzenhaare als auslösend erkannt. Ein Fall Trabauds und Charpentiers<sup>5</sup> 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 Leukozytensturz von 7200 auf 3400 eintrat.

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 Allergene auch in der Luft herum und erzeugen allergische Erkrankungen bei solchen Individuen, die spezifisch gegen sie eingestellt sind. Cooke<sup>6</sup> wendet sich gegen die Ansicht, nach der alle möglichen Staubarten, Heustaub, Wohnungsstaub usw. durch mechanischen Reiz das sog. „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 Kutanreaktionen bestimmte Schlüsse auf die Natur des vorliegenden Asthmafalles ziehen zu wollen, man solle solche Fälle zunächst als nicht „diagnostiziert“ ansehen. Es bedarf noch des endgültigen 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 Bronchialmuskelkrämpfe erzeugen können<sup>7</sup>. Auch Kern<sup>8</sup> 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 Organeiweiß, im besonderen Serumeiweiß, der betreffenden Tierart. De Besche<sup>9</sup> fand bei 10 sichergestellten Fällen von Inhalationsasthma (9 Pferdeasthma, 1 Katzenasthma) fünfmal negative Kutanprobe mit Pferdeserum.

<sup>1</sup> Americ. Journ. of dis. of childr. 1922. Bd. 24.

<sup>2</sup> New York med. Journ. a. med. record. 1923. Bd. 117.

<sup>3</sup> Gould, Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. Bd. 80.

<sup>4</sup> Ugeskrift f. Læger. 1923. Nr. 18.

<sup>5</sup> Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris. 1923. Nr. 1.

<sup>6</sup> Journ. of immunol. 1922. Bd. 7.

<sup>7</sup> Vgl. auch S. 190 die Bemerkungen über Spezifitätsverlust.

<sup>8</sup> Ann. of clin. med. 1923. Bd. 2.

<sup>9</sup> Americ. Journ. of the med. sciences. 1923. Bd. 166.

Bei allen jedoch war eine von de Besche selbst eingeführte besondere Augenprobe positiv. Berühren der Bindehaut mit dem Finger, der kurz zuvor über Pferdehaar hinstrich, veranlaßte konjunktivitische Reizung (vgl. S. 82).

Eine weitere Gruppe von Staubasthma stellt die Allergie gegen Federn dar, man vgl. S. 70 u. f., auch hier 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 Ancona<sup>1</sup>. Er beobachtete Anhäufung von Asthmaanfällen bei Leuten, die mit Umschaukeln, Lesen und Mahlen von Getreide in der Mülerei 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 *Pediculoides* fand, erzeugte positive Kutan- und Intrakutanreaktion, hämoklasische Krise. Inhalation solchen Getreides veranlaßte Asthma. Mehlwürmer ohne *Pediculoides* gaben negative Reaktionen, mit *Pediculoides* 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 fand aber, daß Asthma und Urtikaria 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 Italieners Ancona konnten Storm van Leeuwen, Bien und Varekamp<sup>2</sup> 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 Urtikaria ein.

Auch hier ergaben sich mit reinem Hafer negative, mit Milbenhafer 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,

<sup>1</sup> Policlinico, sez. med. 1923. H. 2.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. 1924. Bd. 40.

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 Schockentwicklung ungenügenden Reinjektion. Auch durch subkutane Injektion der Tiere mit Extrakt aus Milbenge treide konnten sie sensibilisiert werden. Storm van Leeuwen wurde bald auf weitere Zusammenhänge aufmerksam. Zunächst fiel ihm auf, daß bei seinem Asthmamaterial, die Fälle, bei denen er eine Entstehung durch die verschiedenen bisher besprochenen Allergene nachweisen konnte, doch recht selten waren, nur fünf oder sechs 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. 120 ersichtlich ist, ergab sich bei meinem eigenen Asthmamaterial 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 Landes<sup>1</sup>. Fast alle Patienten, die aus Zeeland kamen, hatten dort Anfälle, in Leiden nicht<sup>2</sup>. 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 litt. 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 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 zuhause 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.kehrten 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 Asthmatiker, 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

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1925. Bd. 43.

<sup>2</sup> Vgl. auch Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 13 u. 27, ferner Allergische Erkrankungen. J. Springer 1925.

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. 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 Unterstützungstoffe für eigentliche Allergene.

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 zum Beispiel 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 zwei 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 karbolhaltigem 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. Neuerdings erreicht das Storm van Leeuwen dadurch, daß er die einströmende Luft mit einer Kühlvorrichtung stark unterkühlt. Die Luft muß dann wieder erwärmt werden, es läßt sich denken, daß diese Einrichtung vorläufig noch sehr teuer ist.

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. 19 u. f.) 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 niedrigen feuchten Gegenden Hollands, ihrem Ausbleiben in trockenen feststellen konnte, wurden ihm von befragten Ärzten auch von anderen Ländern (Spanien, Ägypten usw.) berichtet. Die vorzüglichen praktischen Erfolge Storm van Leeuwens mit seinen miasmenfreien Zimmern berechtigen zu den schönsten 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 häufig 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 unlängst<sup>1</sup> 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. 131. 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 Leeuwens, 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 Schockgifte ähnlich dem Histamin denken.

Die Bedeutung der Schimmelpilze und ihrer Zersetzungsprodukte für die Allergien bedarf noch eingehenden Studiums, es ist nicht wahrscheinlich, daß solche Wirkungen auf den *Aspergillus fumigatus* beschränkt sind. Stein-

<sup>1</sup> Diskussionsbemerkung zum Vortrag Storm van Leeuwens, Münch. med. Wochenschrift. 1926. Nr. 7.

field<sup>1</sup> konnte bei 15 Asthmatikern eine Bronchomykose feststellen. Er denkt auch an einen allergischen Zusammenhang, der mir jedoch nicht bewiesen erscheint. Nach den Ansichten Sterlings<sup>2</sup> können übrigens auch 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 Goulds<sup>3</sup> reagierten z. B. von 25 Herbstheufieberfällen 24 positiv auf Buchweizen.

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 Jacquelin<sup>4</sup> von einem seit zwei Jahren asthmatischen Patienten, bei dem ein Leberechinokokkus gefunden wurde. Radikale Operation beseitigte zunächst die Asthmaanfalle, sie kamen jedoch nach einem Vierteljahr wieder. Da jedoch die Kutanprobe 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 Tedeschi<sup>5</sup> akut nach der Einatmung von Bleisalzen, besonders Bleiweiß. Tedeschi will dieses eigentliche Bleiasthma von ähnlichen Erscheinungen bei kardirenalen 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. 64 und S. 69), ferner Oliver<sup>6</sup>. Klassisches Beispiel einer solchen ist die Ipekakuanhaallergie, 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 Joltrain<sup>7</sup> beschreiben z. B. einen Fall, bei dem sie mit Ipecacuanha-macerat positive Hautreaktion erhielten. Der Kranke litt an Asthma, nach Überwindung einiger Schwierigkeiten gelang die Desensibilisierung (vgl. S. 102). Überhaupt sind die Pharmazeuten durch die Verarbeitung von Drogen besonders gefährdet. Nach Peshkin<sup>8</sup> sind nächst der Radix Ipekakuanha, Podophyllin und Pokervot von besonderer Bedeutung für das Asthma pharmazeutischer Arbeiter. Rhabarber und Lykopodium kommen weniger häufig in Betracht.

In diesen Zusammenhang chemisch-pharmazeutischer Präparate gehört schließlich auch das von H. Curschmann<sup>9</sup> beschriebene Asthma der Fellfärber. Die Felle werden durch Ursol-p-Phenylendiamin schwarz gebeizt. Auch hier treten nach längerer Tätigkeit von 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 Gordon<sup>10</sup> wurden die passiv anaphylaktischen Versuche in der Weise ausgeführt, daß er Meerschweinchen mit

<sup>1</sup> Journ. of the Americ. med. ass. 1924. Bd. 82.

<sup>2</sup> New York med. journ. 1921. Bd. 114.

<sup>3</sup> Journ. of the americ. med. ass. 1923. Bd. 80.

<sup>4</sup> Bull. de L'academ. de méd. 1921. Bd. 86.

<sup>5</sup> Vgl. darüber Tedeschi, Rif. med. 1921. Nr. 48.

<sup>6</sup> Saturninasthma, Lancet. 1922. Nr. 18.

<sup>7</sup> Presse méd. 1922. Nr. 32.

<sup>8</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1924. Bd. 82.

<sup>9</sup> Kongr. f. inn. Med. 1920.

<sup>10</sup> Zentralbl. f. Gewerbehyg. and Unfallverhütung. 1920. H. 9/10/11.

Patientenserum sensibilisierte und sie dann eine Vorstufe des Ursols Chinondiimin inhalieren ließ, bzw. den Stoff injizierte. Es traten ausgesprochene anaphylaktische Erscheinungen ein. Nach Ritters<sup>1</sup> Untersuchungen zeigten übrigens sämtliche untersuchten Ursolasthmatiker an den oberen Luftwegen hartnäckige Reizzustände, starke Entzündungen des Rachens und Kehlkopfinganges.

Schließlich ist noch an eine weitere Entstehungsmöglichkeit von Asthmaanfällen zu denken, ebenso wie von Urtikaria usw., ich denke an die Bildung von Schockgiften 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. 14. So vertritt z. B. Hofbauer<sup>2</sup>, 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 Erepton komme.

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. 55 erwähnten Fall Stickers von der Raupenurtikaria und die beiden Fälle von Dürings. Die lebhaftere Vorstellung der allergischen Ursache (Raupen, Pferd, Eier, Klima usw.), die durch viele vorausgehenden Anfälle ausgefahrenen Nervenbahnen, die große allergische Bereitschaft des Schockorgans — alles läßt die psychische Auslösung möglich erscheinen.

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. Urtikaria, Ekzem, Prurigo, Pruritus usw., das alles sind ja von diesem Gesichtspunkt aus Folgeerscheinungen des gleichen pathologischen Geschehens. Nach Jørgensen<sup>3</sup> gewinnt eine schon öfters geäußerte Hypothese durch die neueren Forschungen erhöhte Bedeutung, daß nämlich der Asthmaanfall als eine Urtikaria der Schleimhäute aufzufassen sei. Als besonders interessantes Beispiel der neuesten Literatur möchte ich nur das von Bagøe-Kopenhagen<sup>4</sup> so häufig beobachtete Zusammentreffen von Prurigo-Besnier und Asthma anführen. Es waren alles Fälle unter 20 Jahre, 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 Exazerbationen des Hautleidens einher, bei manchen nach dem Genuß gewisser Nahrungsmittel z. B. von Eiern. Man vergleiche auch das Kapitel Hautkrankheiten.

Mit einigen Worten soll noch des Auftretens hämoklasischer Krise bei Asthma gedacht werden. Nach Jørgensen<sup>5</sup> 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.

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 11.

<sup>2</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1923. Nr. 13.

<sup>3</sup> Ugeskrift f. læger. 1922. Nr. 30.

<sup>4</sup> Ugeskrift f. læger. 1924. Nr. 33.

<sup>5</sup> Ugeskrift f. læger. 1922. Nr. 30.

Nach Galup<sup>1</sup> 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 Leukozytensturz erfolgt? Es darf noch einmal kurz an die Bedeutung der Leber für anaphylaktische Vorgänge erinnert werden. Siehe Kapitel: Hämoklasische Krise.

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 Hurst<sup>2</sup> 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. Frugoni<sup>3</sup> spricht von einem Asthma endokrinen Ursprungs, einem thyreogenen und genitalen Asthma, auch sieht er Behandlungserfolge durch Thyreoidinnjektionen und Hypophysenbestrahlungen. Ähnlich wie Hurst sucht auch Drummond<sup>4</sup> Beziehungen des Asthmas zu den Nebennieren. Ausgangspunkt ist ihm die günstige Wirkung des Adrenalins beim Asthma. Auch er meint, daß vor allem nachts Asthmaanfalle auftreten, wenn Nebennierentätigkeit und Sympathikus 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 Brown<sup>5</sup> 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 bekannt geworden wäre. Nach Chvostek<sup>6</sup> 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 schein es seltener zu sein. H. Curschmann<sup>7</sup> teilt zwei Asthmafälle mit, bei denen es während der Anfälle zum Auftreten von Basedow-Symptomen kam. Widal und Abrami<sup>8</sup> machen Angaben über das gleichzeitige Vorkommen von Asthma und Hyperthyreoidismus. Es bestehe überhaupt ein inniger Zusammenhang zwischen Schockerscheinungen (allergischen Zuständen), besonders Bronchialasthma, und innersekretorischen Störungen. Die Autoren sahen in einem Fall Myxödem und Asthma vereinigt, in mehreren anderen Fällen aber Hyperthyreoidismus, beziehungsweise Morbus Basedowii. Röntgenbestrahlung war gegen beide Leiden erfolgreich (s. S. 136).

Auch Fr. v. Müller<sup>9</sup> 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

<sup>1</sup> Presse méd. 1922. Nr. 9.

<sup>2</sup> Lancet. 1921. Nr. 22.

<sup>3</sup> Salò Tipogr. Giov. Devoti 1921.

<sup>4</sup> Brit. med. journ. 1923. S. 320.

<sup>5</sup> Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 16.

<sup>6</sup> Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin 1917. J. Springer.

<sup>7</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 132.

<sup>8</sup> Presse méd. 1924. Nr. 44.

<sup>9</sup> Therapie der Gegenwart, 1925.

Kropfherzen und stellt sich die Frage, ob diese vielleicht mit einer vasomotorischen Verengerung des Lungenkreislaufes zusammenhänge.

Wernecke<sup>1</sup> glaubt bei einem drei 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. 45).

Therapie: Es ist nicht die Aufgabe dieses Buches die gesamte Asthmatherapie darzustellen, einen Stoff, der allein einen Band füllen könnte. Über seine Therapie im allgemeinen seien die neueren Monographien über Asthma, z. B. Fr. v. Müller<sup>2</sup> und Staehelin<sup>3</sup> besonders auch die jüngst erschienene von V. Grimm<sup>4</sup>, sowie die Abhandlung von Morawitz<sup>5</sup> u. a., ferner (auch abgesehen von der antiallergischen Therapie) Storm van Leeuwens: „Allergische Erkrankungen“ empfohlen.

An der Münchener Klinik hat sich unter anderem zur intermediären Behandlung von Asthma verschiedener Genese das hier sog. holländische Asthmamittel bewährt. Es war zuerst als Geheimmittel bekannt, wurde dann von Oberapotheker Dr. Rapp analysiert und an der 2. med. Klinik ausprobiert. Es wird in folgender Weise verordnet:

- |                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 1. Liquor. Kal. arsenic.           | 9,0, |
| Tinct. Gentician.                  | 1,0, |
| Mds. 2 × tgl. 3 Tropfen.           |      |
| 2. Kali jodat                      | 9,0, |
| Ammon. jodat                       | 3,0, |
| f. pilul N. 60. 2 × tgl. 2 Pillen. |      |

Das von der Firma Hugo Rosenberg, Freiburg i. Br. hergestellte Taumagen enthält übrigens ebenfalls Jod und Arsen und bewährt sich nach Reinhold<sup>6</sup> sehr gut. Dosierung: 3 × 2 Tabletten während der Mahlzeiten und 2 × 3—4 Tropfen in der Zwischenzeit.

Nach Duke<sup>7</sup> 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 Proteintherapie. 5. Symptomatische Behandlung (Atropin, Adrenalin, Pituitrin usw.).

Ich möchte noch als sechsten Weg die medikamentöse oder physikalische Dauerbehandlung, auch des allergischen Asthmas (z. B. Jod, Kalzium, Arsen, Thyreoidin, Bestrahlung usw.), hinzufügen.

In neuerer Zeit hat die Behandlung des Asthmas mit Röntgenbestrahlungen sehr bemerkenswerte Erfolge zu verzeichnen. Zuerst wohl behandelte Schilling<sup>8</sup> 1906 Fälle von Asthma mit Röntgenbestrahlung, ferner

<sup>1</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1924. Bd. 187.

<sup>2</sup> v. Merings Lehrbuch der inneren Medizin.

<sup>3</sup> Handbuch der inneren Medizin von Mohr und Staehelin.

<sup>4</sup> Das Asthma, G. Fischer, Jena 1925.

<sup>5</sup> Fortschritte der Therapie 1925.

<sup>6</sup> Med. Klin. 1924. S. 418.

<sup>7</sup> Americ. Journ. of the med. sciences. 1923. Bd. 166.

<sup>8</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1909.

Gottschalk<sup>1</sup>, Klewitz<sup>2</sup>, Drey und Lossen<sup>3</sup>, Grödel<sup>4</sup> bestrahlte die Milz. Ascoli und dann Epifanio<sup>5</sup> wandten bei zwei Fällen von Bronchialasthma mit „ausgezeichnetem“ Erfolg Röntgenbestrahlungen der Hypophysen an. In einem Fall weitgehende Besserung, im andern völlige Heilung. Frugoni (Salv. l. c.) lobt die Hypophysenbestrahlungen, empfiehlt außerdem Thyreoidininjektionen 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 Klewitz<sup>6</sup> Untersuchungen vorgenommen. Bei vierundzwanzig bestrahlten Asthmatikern sah er 17 mal Erfolge, d. h. erhebliche Besserung, mitunter völlige Heilung. Auch C. Pöhlmann<sup>7</sup> u. a. hatten günstige Erfolge durch Milzbestrahlung beim Asthma. Weitere Mitteilungen von Klewitz<sup>8</sup> sprechen von 30% Heilung und 32% wesentlicher Besserung. Ähnlich Marum<sup>9</sup>. Im Gegensatz zu den Italienern bestrahlt Klewitz die Lungen (7 Felder, 10:15. Dosis pro Feld  $\frac{1}{3}$  H.E.D., Zinkfilter, Symmetrieapparat). Zwei Bestrahlungsreihen hintereinander, eine dritte bei ungenügendem Erfolg nach etwa 6 Wochen. Auch nach Pritzel<sup>10</sup> wirken Röntgenstrahlen sehr günstig, besonderen Erfolg hat er bei 6 reinen Fällen von Asthma nervosum. Es sei erinnert, daß Widal und Abrami durch Bestrahlung der Schilddrüse gleichzeitig Asthma und Basedow wesentlich besserten.

Hajos<sup>11</sup> 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. Hajos ging von dem Gedanken aus, bei der Röntgenbestrahlung könnte die desensibilisierende Wirkung von peptonartigen Körpern eine Rolle spielen (vgl. S. 95 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  $\frac{1}{10}$  H.E.D. bestrahlt. Durch diese Bestrahlung konnte der anaphylaktische Schock verhindert bzw. stark abgemildert werden. Diese desensibilisierende Wirkung auf den anaphylaktischen Schock der Meerschweinchen kam jedoch nicht zustande, wenn die Tiere hungerten. Nach Hayos wird durch die Bestrahlung eine Leberschädigung hervorgerufen (positive Hämoklasie, Urobilinurie), wodurch desensibilisierende Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen. Auch in 8–9 Asthmafällen gelang Hayos die vorübergehende Beseitigung der Anfälle, was er ebenfalls als Desensibilisierung auffaßt.

Bezüglich der eigentlich antiallergischen Therapie verweise ich auf das Kapitel VIII, in dem auch die besondere Anwendung auf das Asthma besprochen ist.

Auch die in letzter Zeit angeregte operative Behandlung bedarf einer kurzen Erörterung wegen der Bedeutung des vegetativen Nervensystems. Kümme<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Zit. nach Vollbracht, Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 2.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 9 u. klin. Wochenschr. 1924. S. 228. Strahlentherapie 1921.

<sup>3</sup> Strahlentherapie 1920. Bd. 10.

<sup>4</sup> Verhandlungen der deutsch. Röntgengesellschaft Bd. 12.

<sup>5</sup> Radiol. med. 1921. Bd. 8.

<sup>6</sup> l. c.

<sup>7</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 57.

<sup>8</sup> Klin. Wochenschr. 1924. S. 228.

<sup>9</sup> Strahlentherapie. 1924. Bd. 16.

<sup>10</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 15.

<sup>11</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923. Bd. 38. S. 229.

<sup>12</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 40.

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 Sympathikus, sondern auch Vagusfasern durchschnitten. Käß<sup>1</sup> resezierte ebenfalls mit Erfolg einseitig den Halssympathikus. Er nimmt zur Erklärung der günstigen Wirkung einen Reflexbogen an, dessen efferenten Schenkel der Vagus, dessen afferenten der Sympathikus bildet und die im Atemzentrum zusammentreffen. Rittmann erklärt sich die Kümmeleichen Erfolge dadurch, daß entweder im Sympathikus zentripetale, bronchikonstriktorische Fasern verlaufen oder daß im Sympathikus auch bronchikonstriktorische Vagusfasern vorhanden sind. Jungmann und Brüning<sup>2</sup> sahen allerdings nach Exstirpation des Halssympathikus keinen Erfolg bei drei Asthmafällen, während Flörkner<sup>3</sup> ebenfalls die Nervenresektion in aussichtslosen, bisher intern erfolglos behandelten Asthmafällen empfiehlt. Bei seiner Diskussion zum Münchener Vortrag Storm van Leeuwens<sup>4</sup> (Jan. 1926) nahm Sauerbruch<sup>5</sup> Gelegenheit, angesichts der sonstigen Erfolge der Asthmabehandlung vor diesen schweren Eingriffen im allgemeinen zu warnen.

## XI. Das Heufieber.

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 Gräsern<sup>6</sup>, man dachte dabei an rein mechanische Reizung. Dunbar<sup>7</sup> stellte 1903 ein lösliches durch Alkohol extrahierbares „Pollentoxin“ fest. Dieses Pollentoxin bildet nach Dunbar ein Antitoxin, das aber Weichardt und Wolf-Eisner<sup>7</sup> für ein lytisches Serum halten. Später kam man zu der Anschauung, daß die Proteinsubstanzen der Pollen als echte Anaphylaktogene wirken und die Kranken sensibilisieren. Die Literatur der letzten zehn Jahre ist sehr groß, es sind auch Monographien (allerdings meist ältere<sup>7</sup>) erschienen, so daß eine allzu eingehende Darstellung sich erübrigt. Ich möchte in diesem Kapitel in erster Linie die Literatur der letzten Jahre berücksichtigen. 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 Black<sup>8</sup> ist die wirksame Substanz der Pollen kein Protein, wahrscheinlich auch kein Ferment, auch sprechen seine Tierversuche nicht für einen anaphylaktischen Vorgang. 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 denkbar, daß sich Individuen mit leicht durch-

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 20.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 10.

<sup>3</sup> Arch. f. klin. Chir. 1924. Bd. 130.

<sup>4</sup> Wird in der Münch. med. Wochenschr. erscheinen.

<sup>5</sup> Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 7.

<sup>6</sup> Blackley 1873.

<sup>7</sup> Vgl. Wolff-Eisner, Das Heufieber, München, 1906; ferner Dunbar, Zur Ursache und spezifischen Behandlung des Heufiebers, München, 1903 und Prausnitz, Die Heufiebergifte etc., Handb. der Technik und Method. d. Immunitätsforsch. Bd. 1. S. 317. Sticker, Das Heufieber u. verw. Störungen. A. Hölder, 1912.

<sup>8</sup> Journ. of labert. a clin. med. 1925. Bd. 10.

lässigen 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 Erblichkeit 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. Selfridge<sup>1</sup> stellte unter 67 angeblichen Heufieberfällen nur 40 mal wirklich echtes Heufieber, 27 mal vasomotorische Rhinitis (vgl. S. 149) fest. Diese beruht nach Ansicht des Autors auf einer Funktionsstörung des autonomen Systems, er rechnet die disponierten Individuen zum Typus der 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 Leeuwen<sup>2</sup> fand bei Heufieber regelmäßig auch kutane 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 Cooke<sup>3</sup> 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.

Das Heufieber hat sich besonderen Interesses in Amerika zu erfreuen, wo es allem Anschein nach auch ganz besonders stark und häufig auftritt. Nach Scheppegrell<sup>4</sup> konnte man in den letzten Jahren eine Zunahme an Heufieberkranken feststellen. Es besteht eine eigene amerikanische Heufieberbekämpfungsgesellschaft (American Hay-Fever Prevention Association)<sup>5</sup>, nach deren Erhebungen etwa 1% der gesamten Bevölkerung an dieser Idiosynkrasie leiden (etwa 1250000 Personen sind befallen). Dabei ist in Amerika der Herbstheuschnupfen 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 (Scheppegrell<sup>6</sup>).

Nach Eskuchen<sup>7</sup> haben bei uns in Deutschland die Pollen von *Phleum pratense* und Roggenpollen eine besondere Giftwirkung (Ende Mai bis Ende

<sup>1</sup> Laryngoskope. 1920. Bd. 30.

<sup>2</sup> Nederl. tijdschr. v. geneesk. 1922. Nr. 21.

<sup>3</sup> Journ. of immunol. 1924. Bd. 9.

<sup>4</sup> Laryngoskope. 1923. Bd. 33.

<sup>5</sup> Auch in Deutschland gibt es einen Heufieberbund.

<sup>6</sup> Med. clin. of North america. 1921. Bd. 4.

<sup>7</sup> Therap. der Gegenwart. 1925.

Juni). Die zweite Periode im August ist bei uns von geringerer Bedeutung, die Heuschnupfenfälle außerhalb der Hauptperiode sollen vorwiegend durch Ahorn-Akazien- und Lindenpollen verschuldet werden. Aber vor allem fehlt es bei uns an genauer wissenschaftlicher 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. Eine Reihe von Pollenextrakten werden fabrikmäßig hergestellt und die prophylaktische desensibilisierende Behandlung ist derart verbreitet, daß von manchen Autoren vor zu starker Dosierung durch unerfahrene Ärzte gewarnt werden muß.

Die neueren 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. Watson<sup>1</sup> daraufhin, 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 Clock<sup>2</sup>. 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.

<i>Juglans nigra</i> , schwarze Walnuß . . . . .	März—Mai.
<i>Populus macdougali</i> , Pappelart . . . . .	April—Mai.
<i>Quercus alba</i> , Eichenart . . . . .	April—Mai.
<i>Anthoxanthum odoratum</i> , wohlriechendes Ruchgras . . . . .	April—Juli.
<i>Dactylis glomerata</i> , Knäuelgras . . . . .	April—August.
<i>Rumex acetosella</i> , kleiner Sauerampfer . . . . .	Mai—Juli.
<i>Rumex crispus</i> , krauser Ampfer . . . . .	Mai—Juli.
* <i>Poa pratensis</i> , Wiesenrischengras . . . . .	Mai—September.
* <i>Phleum pratense</i> , Wiesen-Timothygras . . . . .	Juni—August.
* <i>Agrostis palustris</i> , Sumpffieriegras . . . . .	Juni—September.
<i>Chenopodium album</i> , weißer Gänsefuß . . . . .	Juni—September.
<i>Xanthium canadense</i> , Spitzklettenart . . . . .	Juli—September.
* <i>Ambrosia elatior</i> } Traubenkrautarten . . . . .	August—Oktober.
<i>Ambrosia trifida</i> }	August—Oktober.

\*Pollen von besonderer Wichtigkeit.

In dem Prospekt der bekannten 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.

<i>Anthoxanthum odoratum</i> , wohlriechendes Ruchgras . . . . .	April—Juli.
<i>Dactylis glomerata</i> , Knäuelgras . . . . .	April—September.

<sup>1</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 78. Nr. 10.

<sup>2</sup> New York med. journ. 1922. Bd. 116. Nr. 4.

Oleo europea, Olivenbaum . . . . .	Mai—Juni.
(Besonders in Frankreich, Italien, Spanien und Portugal.)	
Poa pratensis, Wiesenrispengras . . . . .	Mai—August.
Phleum pratense, Wiesen-Timothygras . . . . .	Mai-August.
Agrostis palustris, Sumpffieriegras . . . . .	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. . . . .	Aug.—September.

Ich möchte schließlich noch ein Verzeichnis der sämtlichen von der Firma Lederle, New York, zu Extrakten verarbeiteten Pollenarten anführen, da ja von diesen Arten bei vorzunehmenden Untersuchungen in Deutschland zunächst ausgegangen werden müßte:

Acnida tamariscina, Wasserhanf.	
Agrostis palustris, Sumpffieriegras.	
Amaranthus palmeri	} Amaranarten.
Amaranthus retroflexus	
Amaranthus spinosus	
Ambrosia aptera	} Traubenkrautarten.
Ambrosia elatior	
Ambrosia psilostachya	} Traubenkrautarten (Compositen).
Ambrosia trifida	
Anthoxanthum odoratum, wohlriechendes Ruchgras.	
Artemisia campestris	} Feldbeifußarten.
Artemisia frigida	
Artemisia tridentata	
Artemisia vulgaris, gemeiner Beifuß.	
Atriplex canescens	} Meldenarten.
Artiplex wrigthii	
Capriola dactylon, Bermudagrass.	
Chenopodium alum, weißer Gänsefuß.	
Dactylis glomerata, Knäuelgras.	
Franseria deltoidea	} Franserien.
Franseria tenuifolia	
Fraxinus toumeyii, Arizonaesche.	
Iva ciliata, Wasserhollunder.	
Juglans mayor, Arizonawalnuß.	
Juglans nigra, schwarze Walnuß.	
Juniperus sabinoides, Wacholderart.	
Lolium perenne, englisches Raygras.	
Olea europea, Olivenbaum.	
Phleum pratense, Wiesen-Timothygras.	
Poa pratensis, Wiesenrispengras.	
Populus macduogli, Pappelart.	
Quercus alba, Eichenart.	
Rumex acetosella, kleiner Sauerampfer.	
Rumex crispus, krauser Ampfer.	
Salsola pestifer, Salzkrautart.	
Sorghum halapense, Aleppo-Bartgras.	
Xanthium canadense, Spitzklettenart.	

Für Amerika kommen, wie ersichtlich, ganz besonders Ambrosiaarten in Betracht, besonders *Ambrosia elatior* (ragweed). Scheppegrell<sup>1</sup> 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 (Black<sup>2</sup>). Auch Bernton stellte für das nördliche Kolumbia Ambrosiaarten als die Heufieber erzeugenden Pollenarten fest. Mit dem Flugzeug wurden von Scheppegrell<sup>3</sup> 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<sup>4</sup>, 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 Pflanze 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.

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. Die Argumentierung Scheppegrells<sup>5</sup> 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 hauptsächlich mit solchen willkürlichen Mischextrakten zusammenhängen, oder auch

<sup>1</sup> New Orleans med. a surg. journ. 1920. Bd. 72.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 79.

<sup>3</sup> Med. journ. a record. 1924. Bd. 119. Nr. 4.

<sup>4</sup> New Orleans med. a surg. journ.

<sup>5</sup> Med. res. 1921. Bd. 100.

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 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 Nittieu<sup>1</sup> zu dem Ergebnis, daß in verschiedenen Gegenden eben verschieden zusammengesetzte Extrakte notwendig wären. Auch nach Piners<sup>2</sup> ist genaue Kenntnis der Pflanzen des betreffenden Bezirks notwendige Voraussetzung.

Nach Scheppegrell<sup>3</sup> wird die Hautprobe folgendermaßen ausgeführt: Anlegung einer Reihe oberflächlicher Hautschnitte. In diese bringt man eine kleine Menge der verschiedenen Pollenarten 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 Urtikariaquaddel. Dann folgen Hautproben mit abgestuften Verdünnungen, um den Empfindlichkeitsgrad festzustellen. Die Verdünnung, die eben keine positive Reaktion mehr gibt, wird als therapeutische Anfangsdosis genommen. Ähnlich wie Scheppegrell warnt auch J. Ch. Walker<sup>4</sup> vor den aus Pollengemischen bestehenden Handelsextrakten, nur von spezifischer Behandlung sei Erfolg zu erwarten. Van der Veer<sup>5</sup> fand bei Prüfung mit intradermaler Injektion eine Anzahl amerikanischer Handelspräparate wenig wirksam. Bernton<sup>6</sup> stellte fest, daß von sechs Handelsvakzinen nur eine einzige ebenso wirksam war wie das selbstbereitete Kontrolleextrakt. Andere Autoren, wie z. B. Black (l. c.) ziehen die Intrakutanmethode als zuverlässiger vor, sie verursacht allerdings unter Umständen auch stärkere Allgemeinreaktionen. Sie gilt für empfindlicher als die Ophthalmoreaktion. Nach den Erfahrungen von Piness (l. c.) ergibt übrigens die Skarifizierungsmethode ebenso gute Resultate wie die Intrakutanprobe. Die Pollen sollen nach Bernton (l. c.) völlig ausgereift sein. Wie groß die Spezifitätsunterschiede auch zwischen nahe verwandten Arten sein können, ergibt sich aus Beobachtungen von Bernton<sup>7</sup> mit Ambrosiapollen. Gegen *Ambrosia trifida* allergische Individuen wurden mit Pollenextrakt dieser Pflanze behandelt, so daß die anfangs stark positive Reaktion später negativ wurde. Gleichzeitig reagierte der Patient aber gegen ein Extrakt von *Ambrosia elatior*, mit dem er nicht behandelt worden war, unverändert positiv. Black<sup>8</sup> gibt nicht viel auf kutane Reaktionen, für am zuverlässigsten hält er die Prüfung der Nasenschleimhaut. Demgegenüber erzielten Pasteur Vallery-Radot und Blamoutier<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Nederland. tijdschr. v. geneesk. 1923 u. 1924. Nr. 67 u. 68.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1925. Bd. 84.

<sup>3</sup> Med. clin. of North america. 1921. Bd. 4.

<sup>4</sup> Arch. of intern. med. 1921. Bd. 28.

<sup>5</sup> Journ. of immun. 1922. Bd. 7.

<sup>6</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. Bd. 80.

<sup>7</sup> Journ. of the Americ. assoc. 1924. Bd. 82.

<sup>8</sup> Journ. of laborat. a clin. med. 1925. Bd. 10. Nr. 5.

<sup>9</sup> Presse méd. 1925. Nr. 24. S. 385.

mit der Kutanprobe 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 Lermoyez<sup>1</sup> auch beim Heuschnupfen sehr deutlich in Erscheinung tritt. Wegen des schnellen Verlaufs müssen nach Impfungen die Leukozyten allerdings alle 2—3 Minuten gezählt werden.

Wie soll man die Extrakte herstellen? Nach Pineß (l. c.) 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 Glycerinsalzmethode von Clock hergestellt. Die reifen Pollenkörner werden mit Glycerin und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Die Extrakte dann mit Hilfe der Komplementbindungsmethode gegen Antipollenserum standardisiert.

#### Diagnostische Prüfung der Pollenallergie. (New Yorker Vorschrift.)

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: Kutan oder intrakutan. 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 skarifizierendes Impfschnittchen in den Tropfen hinein ist zweckmäßig. Bei positiver Reaktion entsteht in 15—30 Minuten eine Urtikariaquaddel, um die sich meist ein mehr oder weniger ausgedehnter roter Hof befindet. 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 (der richtige Weg) 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 eine wirksame Therapie nicht von einem willkürlich zusammengesetzten Pollenextraktgemisch, sondern nur von 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 eben keine Reaktion mehr ergab. Pineß (l. c.) 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 (l. c.):

<sup>1</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris. 1921. Nr. 26.

Im ganzen 14 Injektionen:

I. Verdünnung	1:10000	= 0,15 ccm.
II. Verdünnung	1:5000	= 0,15 ccm.
III. Verdünnung	1:5000	= 0,25 ccm.
IV. Verdünnung	1:5000	= 0,35 ccm.
V. Verdünnung	1:5000	= 0,45 ccm.
VI. Verdünnung	1:1000	= 0,15 ccm.
VII. Verdünnung	1:1000	= 0,25 ccm.
VIII. Verdünnung	1:500	= 0,15 ccm.
IX. Verdünnung	1:500	= 0,25 ccm.
X. Verdünnung	1:500	= 0,35 ccm.
XI. Verdünnung	1:500	= 0,45 ccm.
XII. Verdünnung	1:100	= 0,15 ccm.
XIII. Verdünnung	1:100	= 0,2 ccm.
XIV. Verdünnung	1:100	= 0,25 ccm.

Man gibt alle 5—8 Tage eine Injektion. Natürlich muß für die Menge und das Intervall der Injektion in erster Linie die Stärke der Reaktion des Kranken maßgebend sein.

In Amerika ist keine Einstimmigkeit darüber, ob man die Desensibilisierung nur mit einer, der spezifischsten und wirksamsten der Pollenart durchführen soll oder mit dem Gemisch aller Pollenarten, die eine positive Reaktion ergaben. Erstere Richtung vertritt Walker (l. c.), diese Ramirez<sup>1</sup>. Wegen der vielfach so großen Spezifität halte ich das Ramirez'sche Verfahren für das bessere, besonders da nach den Angaben von Pineß<sup>2</sup> in 87% der Fälle eine multiple Überempfindlichkeit besteht. Während bisher die desensibilisierenden Methoden eigentlich nur prophylaktisch, d. h. vor der eigentlichen Blütezeit angewandt wurden, hat man neuerdings auch die Anwendung während der Blütezeit mit Erfolg versucht. Vaughan<sup>3</sup> berichtet von Fällen, die durch prophylaktische Behandlung nicht genügend gebessert waren, bei denen aber durch tägliche Injektion kleiner Extraktmengen während der Blüte- und Anfallszeit ein sehr guter Erfolg erzielt wurde, ja auch nicht prophylaktisch behandelte Fälle wurden anfallsfrei. Es handelt sich eben, wie das Vaughan auch zum Ausdruck bringt, bei der Injektionsbehandlung nicht um Immunisierung, sondern um Desensibilisierung, um Herbeiführung eines anti-anaphylaktischen Zustandes von begrenzter Wirkungsdauer, längstens wohl von mehreren Wochen. Diese Erwägung läßt die Wirksamkeit kleiner Dosen in der Anfallsperiode verständlich erscheinen.

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 Bernton (l. c.) eine stärkere lokale Reaktion nach der therapeutischen Einspritzung als ein günstiges Zeichen und wurde vom Autor mit Absicht herbeigeführt. So berichtet auch Pineß (l. c.), daß Patienten, die während der Behandlung Reaktionen aufwiesen, in sehr vielen Fällen vorzügliche Besserung gezeigt hätten. Die Aussichten einer völligen Heilung sind natürlich nicht für alle Fälle gleich gut. Neuerdings erzielten einige Autoren eine weitere Verbesserung der desensibilisierenden Therapie, indem sie subkutane Injektion und lokale Applikation der Extrakte an die erkrankten

<sup>1</sup> New York med. journ. 1921. Bd. 114. Nr. 6.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1925. Bd. 84.

<sup>3</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. Bd. 80.

Schleimhäute kombinierten. Mackenzie<sup>1</sup> 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 Subkutaninjektionen kombiniert und gerade bei diesen Kranken die besten Ergebnisse erzielt, an zweiter Stelle der Erfolgsskala standen die nur lokal desensibilisierten Patienten. Auch Caulfield<sup>2</sup> vereinigt Lokal- und Subkutanbehandlung, die örtliche Therapie besteht in Einreihung einer Pollensalbe. Auch hier bessere Erfolge als bei nicht kombinierter Behandlung. Schließlich erreichte auch Duke<sup>3</sup> die besten Ergebnisse mit dem kombinierten Verfahren. Sutton<sup>4</sup> empfiehlt ölige Suspension der Pollen. Strebel<sup>5</sup> ein Pollendialysat.

Eine ähnliche Entwicklung wie die Tuberkulintherapie nahm in letzter Zeit auch die spezifische Pollenbehandlung. Wie man dort die wirksamen Tuberkelbazillenstoffe immer reiner zu gewinnen und von toxischem oder überflüssigem Ballast zu befreien suchte, so auch hier. Kammann<sup>6</sup> verwendet nicht das Gesamtpollenextrakt sondern nur die Albuminfraktion der Pollen, da sie das eigentliche Allergen enthalte, während die übrigen Bestandteile überflüssig und hemmend seien. Dieses Partialgift soll hundertmal giftiger als das einfache Pollenextrakt sein und soll zehnmal mehr antitoxische Einheiten erzeugen. Auch C. Prausnitz<sup>7</sup> verwandte dieses Kammannsche gereinigte Roggenpollentoxin, kommt aber zu keiner vollen Sicherheit über seine Wirkung. Jedenfalls konnte er durch ansteigende Injektionen einen gewissen Grad Desensibilisierung erreichen. Er erzielte spezifische Pollenantikörper, die wahrscheinlich die Desensibilisierung wesentlich, wenn auch nicht ausschließlich bedingen. Weitere Versuche in dieser Richtung müssen abgewartet werden, doch müßte meines Erachtens auch hierbei zunächst eine Auslese der im einzelnen Falle spezifischen Pollen vorausgehen. Neuerdings wird nach den Angaben Kammanns das Heufiebertoxin aus den Pollen verschiedener Gräser und Getreidearten hergestellt als polyvalente Mischvakzine. Es ist aber fraglich, ob alle wichtigen Arten genügend berücksichtigt sind. Bei der Herstellung werden die lufttrockenen Gramineenpollen von den äußerlich anhaftenden Ölen und Fetten mittels Äther befreit, zu feinstem Mehl zerrieben, mit destilliertem Wasser zu einem Brei verrührt. Da nach Kammann das eigentliche Heufiebergift Albumincharakter hat, ist es in salzfreier Extraktflüssigkeit leicht löslich, während die beiden völlig unwirksamen Globulineiweißfraktionen nur in kochsalzhaltigem Wasser gelöst werden können. Das nach verschiedenen weiteren Prozeduren schließlich gewonnene Präparat besteht aus gelblichen, seidig glänzenden Schüppchen, die nun bei Eisschranktemperatur in wässriger Lösung einer Art endozymatischen Einwirkung auf die Albumineiweißstoffe unterzogen werden. Auch die prophylaktischen Injektionen mit diesem Pollengift sollen möglichst frühzeitig vor der Heufieberperiode begonnen werden. Als Anfangsdosis wird die Injektion eines Kubikzentimeters der Verdünnung 1:1000000 empfohlen, die Einspritzungen werden in 5—6tägigen Zwischenräumen fortgeführt, die Enddosis ist gewöhnlich 1:10000 bis 1:1000. In der Heufieberperiode soll noch einige Male nachinjiziert werden. Das Fabrikat wird als Heufiebertoxin Nr. 312 von der Firma Dr. Chr. Brunnengräber, Rostock

<sup>1</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 78. Nr. 11.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 79.

<sup>3</sup> Americ. journ. of the med. science. 1923. Bd. 166. Nr. 5.

<sup>4</sup> Med. clin. of North America. 1923. Bd. 7.

<sup>5</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1924.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1922. Nr. 6.

<sup>7</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 20.

in Mecklenburg hergestellt und in Ampullen mit Gebrauchsanweisung geliefert.

Die Desensibilisierungsmethoden von Clock, der die Pollenantigenbereitung der New Yorker Fabrik Lederle überwacht, erfreuen sich in Amerika sehr 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. 144) 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. Im allgemeinen soll die Kur eine Woche vor Beginn der Heufieberzeit beendet sein. Es wird durchschnittlich eine Serie von 15 Dosen subkutan injiziert. Die Dosierung der fertigen Lederleschen Präparate erfolgt nach Polleneinheiten. Die Polleneinheit wurde von Noon festgesetzt, der sie als das Äquivalent von 1000000stel Gramm Pollen definierte. 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 1/2	Polleneinheiten.
Dosis	II	„	5	„
Dosis	III	„	10	„
Dosis	IV	„	20	„
Dosis	V	„	25	„
Dosis	VI	„	30	„
Dosis	VII	„	50	„
Dosis	VIII	„	75	„
Dosis	IX	„	100	„
Dosis	X	„	150	„
Dosis	XI	„	250	„
Dosis	XII	„	375	„
Dosis	XIII	„	500	„
Dosis	XIV	„	750	„
Dosis	XV	„	1000	„
Dosis	XVI	„	1500	„

Das Intervall zwischen den Injektionen beträgt durchschnittlich 48 Stunden oder man injiziert 3 mal wöchentlich. Maßgebend für das Intervall ist natürlich die Stärke der Reaktion nach der letzten Einspritzung.

Stellt sich bei Beginn der Heufieberperiode heraus, daß die Desensibilisierung nicht ausreicht, so kann man folgendermaßen vorgehen: 1. Wenn das Intervall zwischen Behandlungsabschluß und Beginn der Heufiebersymptome eine Woche nicht überschreitet, verwendet man die Spezialdosis 16 zu 4–5 ergänzenden Injektionen. 2. Überschreitet das Intervall eine Woche, dann beginnt man die Ergänzungsbehandlung mit Dosis XI, steigt in Intervallen von 2–3 Tagen an, so daß schließlich noch 4–5 Injektionen der Dosis XVI dazukommen. Besonders empfindliche Fälle, bei denen schon die Hautreaktion abnorm heftig war und die auch auf die therapeutischen Injektionen starke allergische Erscheinungen aufweisen, müssen mit kleineren Dosen behandelt werden. Man beginnt mit 1/4 oder 1/2 der Dosis I und injiziert auch von den folgenden Nummern nur die Hälfte oder ein Viertel, je nach der Reaktionsstärke. Intervall so lange bis die Reaktion abgeklungen. Wenn nötig gleichzeitig eine Spritze Suprarenin. Bei Fällen,

die sich bisher refraktär verhielten, beginne man 10 Wochen vor der Heufieberzeit und injiziere jedenfalls auch noch Dosis XVI bis in die Anfallszeit hinein.

Die Durchführung einer Pollenantigenbehandlung während der Heufieberzeit ist schon erwähnt. Für eine solche Behandlung spricht die relative Kurzfristigkeit jeder Desensibilisierung. Vorsicht ist aber am Platz, da man wegen der gleichzeitigen Antigenezufuhr durch die Luft unter Umständen schwere Zustände hervorrufen könnte. Jedenfalls muß mit Dosis I begonnen werden, je nach der Reaktion mit einem Bruchteil dieser Lösung. Man konnte die Erfahrung machen, daß manchmal schon 3—4 Spritzen genügen. Nach der New Yorker Vorschrift gibt man die Injektionen täglich bis eine deutliche Lokalreaktion auftritt, dann in Intervallen von 2—3 Tagen. Wichtig ist die Erfahrung vieler Ärzte, daß die Wiederholung der Injektionen im nächsten Jahr oft die Heilergebnisse bedeutend bessert.

Die Ergebnisse mit den Glycerinsalzzantigenen sind nach einer umfangreichen Statistik Clocks<sup>1</sup> recht günstig. Eine Rundfrage ergab 1578 klinische Mitteilungen von Ärzten aus allen Teilen der Vereinigten Staaten. Es fand sich durchschnittlich in 84% der Fälle völliger Schutz, bzw. Besserung der Heufiebersymptome.

In Deutschland ist die Behandlung mit Pollenvakzine noch in den Kinderschuhen. In München ließ Eskuchen eine Pollenmischvakzine<sup>2</sup> 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 Vakzine gesehen. Der Prospekt dieser Firma spricht aber von 60% vollständigem Erfolg, weshalb sich weitere Versuche doch wohl empfehlen dürften. Von den beiden in der Eskuchen-Nattererschen Vakzine 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.

Der Versuch einer passiven Immunisierung mit Heufieberseren hat so gut wie völlig versagt und eigentlich nur noch historisches Interesse. Dunbar ließ Pferde mit Pollentoxin immunisieren, das gewonnene Serum, das Pollantin, wird in Pulverform oder flüssig auf Nasenschleimhaut und Konjunktiva gebracht. Ähnlich das Graminol, das Weichardt einführte 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 Flandin<sup>3</sup> hatten bei fünf Fällen von schwerem Heuschnupfen mit Autoserumtherapie sehr gute Ergebnisse. Storm van Leeuwen<sup>4</sup> wandte die für Asthma von ihm so warm empfohlene Tuberkulinbehandlung auch mit guten Heilresultaten bei Heuschnupfen an.

<sup>1</sup> Journ. med. soc. New Jersey March. 1922, S. 63.

<sup>2</sup> Chem. pharm. Fabrik Wilhelm Natterer G. m. b. H. München 19.

<sup>3</sup> Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1920. Jahrg. 36. Nr. 18.

<sup>4</sup> Nederl. tijdschr. v. geneesk. 1921. Nr. 10.

Hacke<sup>1</sup> empfiehlt Optochin. hydrochloric. bei Heuschnupfen. (Optochin. hydrochloric. 0,25, Glycerin pur. 2,0. Aqua dest. ad 25,0.) Von dieser Lösung werden etwa ein Monat vor Beginn der Blütezeit 2—3 mal wöchentlich einige Tropfen in den Bindehautsack gebracht, anfangs mit 1% Kokain. Ebenso auf die Nasenschleimhaut.

Zum Schluß sei nochmals betont, daß auch bei uns in Deutschland die Heufieberbekämpfung methodischer als bisher, etwa nach amerikanischem Muster, in Angriff genommen werden sollte. Erfolg kann nur gemeinschaftliche Arbeit von Botanikern und Ärzten bringen. Die einzelnen Gegenden Deutschlands müßten systematisch auf die in der Luft schwebenden wirksamen Pollen untersucht, ihre Wirksamkeit an Kranken geprüft, die gefundenen Pflanzen der einzelnen Distrikte in Tabellen mit Angabe der Blütezeiten eingetragen werden. Große pharmazeutische Firmen müßten pulverisierte Trockenextrakte (evtl. Glycerinsalzextrakte oder Dispertverfahren, vielleicht auch das noch weiter zu überprüfende Kammannsche Verfahren) der einzelnen Pollen in einer für Diagnose und Therapie stets gebrauchsfertigen Form vorrätig zu halten.

Anhang: Rhinitis vasomotoria. Vorn S. 139 wurde schon darauf hingewiesen, daß wohl nicht selten hinter sog. Heufieberfällen eine „vasomotorische Rhinitis“ steckt, die mit Pollenallergenen nichts zu tun hat. Die Nasenschleimhaut kann infolge einer Partialdisposition vasoneurotisch 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 nicht eitriger Schleim abgesondert, der häufig Eosinophile und Charcot-Leydenschleim Kristalle enthält. Kombination mit Migräne ist nicht selten. Objektiv findet sich starke Rötung und Schwellung der Schleimhaut. Die Verwandtschaft mit Heufieber fiel dem 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 Vollbracht<sup>2</sup> 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 usw. 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 Blamoutier<sup>3</sup> 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 vielleicht Epidermisbestandteile (Hautschuppen, Haare, Federn, „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

<sup>1</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 22.

<sup>2</sup> Wien. med. Wochenschr. 1924. Nr. 2.

<sup>3</sup> l. c.

setzt. Es wird rätlich sein, bei der anamnestischen Aufklärungsarbeit über die Entstehung solcher Schnupfenfälle mehr als bisher auf bestimmte „Inhalationsallergene“, besonders auch auf Federn, Haare, Kissen- und Möbelfüllungen usw. zu achten, entsprechende Hautreaktionen zu versuchen.

## XII. Angioneurotisches Ödem (Quincke).

Quincke beschrieb 1882 ein „Oedema circumscriptum cutis“. Bei dieser Affektion bildet sich ganz plötzlich, ausgesprochen paroxysmal, an irgend einer 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 Urtikaria, in anderen Lehrbüchern werden sie bei den Neurosen abgehandelt. Sie können unter Umständen gefährlich werden, wenn sie sich an den Schleimhäuten der oberen Luftwege lokalisieren. Einer meiner letzten 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, ja auch Menieresche Symptome Äquivalente dieser flüchtigen Ödeme sein könnten.

Die Ätiologie machte stets große Schwierigkeiten. Man hat immer wieder die nahen Beziehungen zur Urtikaria festgestellt und den Übergang einer dieser Affektionen in die andere beobachtet. Cassirer, Curschmann<sup>1</sup> u. a. sind jedoch der Ansicht, daß die „Prädilektionsursache“ der Urtikaria, 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 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 Kapillarschädigung,

<sup>1</sup> Mohr und Staehelin, Handb. d. inn. Med. 1. Aufl.

an eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßendothelien denken läßt und erst in zweiter Linie an eine Schädigung und damit erhöhte Quellungs-bereitschaft der Gewebe. Allergisch-anaphylaktische Genese würde ebenfalls in diesem Sinne sprechen.

Auch nach Török<sup>1</sup> 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:

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 Staar. Die Kinder leiden an „Fraisen“. Er selbst: leichten Alkoholismus, nervös, stets Verstopfung. Seit dem 31. Lebensjahr öfters folgende Anfälle: Schüttelfrost, 3 Tage lang „fürchterliches Kopfweh“ an Stirn und oberen Schädeldecke (vgl. das Kap. 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 Exkorationen. 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.)

<sup>1</sup> Arch. f. Dermat. u. Syph. 1924. Bd. 147.

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.

Interessante Zusammenstellungen von Fällen angioneurotischen Ödems, die uns besonders über hereditäre Beziehungen und Symptomatologie Aufschlüsse geben, verdanken wir Schorer<sup>1</sup>. 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 Urtikaria. Mit 35 Jahren nach Aufhören der Urtikaria beginnt Neigung zu Quinckeschem Ödem im Frühjahr und Herbst, wie er meint auf Kälteeinwirkungen hin. Mit 40 Jahren nicht mehr. Mit 49 Jahren nochmals Urtikaria, seitdem nicht mehr. Sohn leidet an Urtikaria.

65jähriger Herr als Kind Urtikaria, 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, Dyspnoe. Rote und blaue Flecken an den Händen. Plötzliches Hitzegefühl und bohrende Magenschmerzen, Schwellungen der Handgelenke. Im Urin kein Eiweiß. Diffuse Beinschwellungen. Alles geht auf Schilddrüsentabletten 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 Urtikaria. 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 Diethlen<sup>2</sup> in seiner Inauguraldissertation und E. Bernoulli<sup>3</sup>. 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 XIII noch zu reden sein wird. Schon früher hatte Wiehl<sup>4</sup> über das Zusammentreffen mit enteritischen Störungen berichtet. Es handelte sich um fünf 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 Neudas<sup>5</sup>. Bei einer neuropathisch schwer belasteten Patientin treten schon

<sup>1</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1925. Nr. 16. S. 340.

<sup>2</sup> Über akutes angioneurotisches Ödem zu ang. diss. Zürich 1905.

<sup>3</sup> Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1910. Nr. 9.

<sup>4</sup> Journ. of the americ. med. assoc. 1912. S. 1246.

<sup>5</sup> Mitteil. der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. 1913. Nr. 11. S. 159.

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. 154 infektiöse Ursachen) sieht man Quinckesches Ödem manchmal auftreten. Tenani<sup>1</sup> erwähnt eine 25jährige Frau, die bei jedem ihrer Malariaanfalle ein Quinckesches Ödem der Haut am Kniegelenk zeigte, besonders stark zur Zeit der Menses.

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 „Schockgifte“ 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 Schockgiften könnten einen Mechanismus darstellen, der bei gegebener allergischer Diathese die Symptome auszulösen vermöchte. Vorwiegendes Schockorgan 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 Turretinis<sup>2</sup>: 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 Hühnerei veranlaßt gelegentlich Quinckesches Ödem. Philips<sup>3</sup> 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 Bulldogg bekam Juckreiz, starke Ödeme und Durchfall auf gekochtes Schweinefleisch. Die Hautprobe mit Schweinefleischextrakt, ein 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 zwei Fällen, von denen der eine überempfindlich gegen Schweinefleisch, der andere gegen Salizylsäure war. Pasteur Vallery-Radot und Blamoutier (l. c.) konnten Hautreaktionen an 17 Fällen von Quinckeschem Ödem anstellen, 12 reagierten nicht. Fünf Fälle gaben positive Reaktion, und zwar 1. gegen Eigelb und

<sup>1</sup> Atti della acad. della scienze med. e nat. in Ferrara. 1912. S. 193.

<sup>2</sup> Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris. 1922. Nr. 17.

<sup>3</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 78. Nr. 7.

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 Urtikaria in einer Nahrungsmittelallergie besteht. Damit soll keineswegs gesagt sein, daß alle Fälle diese Genese haben. Die später (S. 157) noch näher zu erörternde häufige Verbindung mit akuten paroxysmalen Magen-Darmerscheinungen kann die Annahme einer enteralen Ätiologie nur stützen. Nach Bolten<sup>1</sup> hat man in allen akut exsudativen Erscheinungen, besonders auch den flüchtigen Ödemen die Reaktion des Körpers auf irgend ein 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 Schockgiften 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.

Ist es also keineswegs unbegründet, daß Nahrungsmittelallergie und auto-toxische Schockgifte 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 Barber<sup>2</sup> sind für in späterem Alter auftretende Fälle von angioneurotischem Ödem und Urtikaria 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 Autovakzinen (Streptokokken, Staphylokokken usw.) heilen oder bessern. Wie durch offenbar anaphylaktische Vorgänge bei bakterieller Infektion angioneurotische, toxische, lokalisierte Hautödeme zustande kommen können, zeigt eine Beobachtung Frasesys<sup>3</sup> an einem zur Immunisierung bestimmten Pferd. Das Tier erhielt 7 Monate lang regelmäßig subkutane 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 subkutanen Injektionsstellen auf, die nach einigen Tagen wieder verschwanden. Man erkennt hier die Bedeutung lokalisierter Gewebsallergie — in diesem Fall durch bakterielles Allergen.

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 Gänsslen<sup>4</sup> erhobene Befund von Eosinophilie. Bei einem Patienten, der an wechselnd auftretenden Ödemzuständen an Auge, Gesäß, Genitalien, Zunge, Kehlkopf usw., ferner an Migräne

<sup>1</sup> Nederlandsch. mandschr. v. geneesk. 1924. Nr. 7.

<sup>2</sup> Brit. Journ. of dermat. a syph. 1923. Bd. 35. Nr. 6. S. 209.

<sup>3</sup> Compt. rend. hebdom. des seanc. de la soc. de biol. 1912. 72.

<sup>4</sup> Med. Klin. 1921. Nr. 40.

und Kolikanfällen litt, stellte der Autor 20% Eosinophilie und mehr fest und spricht diese Eosinophilie als anaphylaktische an.

Bezüglich der Therapie verweise ich auf Kapitel VIII.

### XIII. Allergisch-anaphylaktische Magen- und Darmstörungen.

Zu den typischen Symptomen der experimentellen Anaphylaxie, in erster Linie der Karnivoren, gehören Erbrechen und Durchfälle. Schittenhelm und Weichardt<sup>1</sup> 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 Stäubli<sup>2</sup> „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 Indikan, rasche Genesung. In beiden Fällen auf der Höhe der Erkrankung neben der Eosinophilie (bzw. Charcot-Leydenschen Kristallen) des Darminhaltes völliges Fehlen der Eosinophilen im Blut. Die Deutung der Autoren ist einleuchtend, daß dieses Verschwinden im Blut analog den Heineke-Deutschmannschen<sup>3</sup> Befunden beim Asthma durch das Auswandern der azidophilen Zellen an den Ort der Erkrankung zu erklären sei. — Bei einem weiteren Fall bestand Verdacht auf Dysenterie, ohne daß diese sicher gestellt wurde, ein dritter war bemerkenswert durch die Kombination mit nervösen Erscheinungen, „wie sie auch bei anderen nicht enteritischen eosinophilen Erkrankungen beobachtet werde“. Der fünfte Fall war durch die auch im Blute reichlich, bis zu 15% vorhandenen eosinophilen Zellen bemerkenswert, in den reichlich schleimigen Auflagerungen der Darmwand befanden sich zahlreiche Eosinophile und Charcot-Leydensche Kristalle; die Natur der rektalen Affektion schien „auf eine eigenartige Erkrankung“ hinzuweisen. Bei drei weiteren ähnlichen Fällen wurde rektoskopiert: auf der lebhaft geröteten samtartig aufgelockerten Rektalschleimhaut fanden sich linsen- bis erbsengroße, gelblichweiße, leicht abstreifbare Auflagerungen, die bei der mikroskopischen Untersuchung eosinophile Leukozyten, Granulahaufen, und Charcot-Leydensche Kristalle enthielten. Nach dem Abstreifen des Belags blieb eine stark gerötete, leicht blutende, aber nicht

<sup>1</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 19.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 49.

<sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 792.

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. Strümpell<sup>1</sup> einen bedeutungsvollen Vortrag über die Beziehungen des Asthmas zur „exsudativen Diathese“. Neben anderen Erscheinungen wie Urtikaria, intermittierenden Gelenkschwellungen usw., die wir jetzt auch als allergische bezeichnen, spricht er von Magen-Darmstörungen, die dem Bronchialasthma entsprächen. Für den Magen denkt er besonders an gewisse Zustände von Supersekretion, an die Roßbachsche Gastroxynsis, 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. Strümpell glaubt die Colica mucosa in gewissem Sinne als „Darmasthma“ bezeichnen zu dürfen. Akerland<sup>2</sup> stellte schon vor geraumer Zeit Eosinophilie bei Fällen von Enteritis membranacea fest. H. J. Wiener<sup>3</sup> 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 sog. 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 in diesem Buch besprochenen Erkrankungen mit den verschiedensten Allergenen, mit allergischer Bereitschaft und auch mit primären Schockgiften zu rechnen.

Nun haben Eppinger und Heß<sup>4</sup> 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 Sympathikus reizende Adrenalin die azidophilen Zellen verminderte. Sie führen auch einen Fall an, der neben Zeichen von Vagotonie Eosinophilie des Darmschleims aufwies.

<sup>1</sup> Med. Klin. 1910. Nr. 23.

<sup>2</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. 1896. Bd. 1.

<sup>3</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 6.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68. S. 226.

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 Toni-ettis haben die Bedeutung des Nervus vagus für allergisch-anaphylaktische Vorgänge in neue Beleuchtung gerückt. Man vgl. S. 10.

Für den Zusammenhang heftiger akuter Magen-Darmerscheinungen mit anderen allergischen Zuständen sind unlängst mitgeteilte Fälle Schorers<sup>1</sup> 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 Urtikariaquaddeln und Exanthemflecken. Auf Adrenalin auffallend rasch Besserung.

2. 48jährige Dame leidet an Asthma bronchiale. Plötzliche Erkrankung mit Quinckeschem Ödem im Gesicht, generalisierter Urtikaria, heftigen bohrenden Leibscherzen mit Erbrechen und Durchfall. Sämtliche Erscheinungen verschwanden wie abgeschnitten auf Adrenalin.

3. 23 Jahre alte Frau, gravid. Vor drei 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 Leibscherzen 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 Urtikariaquaddeln am Gesäß und der Hinterseite der Oberschenkel. Nach einem 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 Urtikaria, 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 Kuttner<sup>2</sup> konnte den Zusammenhang zwischen „nervösem“ Erbrechen und Migräne bestätigen und führt beide Krankheiten auf eine konstitutionelle Veranlagung zurück. Korybat<sup>3</sup> hält ebenfalls beim periodischen Erbrechen der Kinder wegen seines familiären Auftretens eine Diathese für naheliegend. Bei Kindern besonders ist das Symptom der Azetonämie häufig bei diesen Zuständen beobachtet worden, man kann ihm keine ursächliche Rolle, sondern nur die einer sekundären Folgeerscheinung zubilligen. Bondytscheck<sup>4</sup> weist auf die neuroarthritische Konstitution, das häufige Zusammentreffen mit Enterocolitis membranacea

<sup>1</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1925. Nr. 16.

<sup>2</sup> Med. Klin. 1912. S. 809.

<sup>3</sup> Przegląd pedaytryczny 1912. Zitiert nach Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 3.

<sup>4</sup> Bondytscheck. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 4.

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 Schockgifte nahe gerückt. 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 Mc. Cleaves<sup>1</sup>, 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.

Daß manche Autoren wie Elias<sup>2</sup> eine familiäre abnorme Erhöhung des Vagustonus annehmen, paßt bei den Beziehungen des Nervus vagus zur Anaphylaxie ebenfalls gut zu der Auffassung allergischer Wirkungen, bzw. einer allergischen Diathese. Eine schon von Schittenhelm und Weichhardt<sup>3</sup> angenommene, jüngst auch von Storm van Leeuwen<sup>4</sup> 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 Schockgifte. Storm van Leeuwen (l. c.) und andere haben beobachtet, daß anscheinend ein gewisser Alterungs- und Zersetzungs Zustand 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.

Die praktische Konsequenz soll auch hier eine besondere Erforschung dunkler akuter Magen-Darmerkrankungen hinsichtlich etwaiger allergischer Grundlage sein: Genaue Anamnese, Nahrungsentziehung, Hautproben, Beachtung der Eosinophilen im Blut und Darmschleim, antiallergische Therapie ex juvantibus.

## XIV. Die Migräne<sup>5</sup>.

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

<sup>1</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1913. Nr. 20.

<sup>2</sup> Wien. med. Wochenschr. 1921. Nr. 26.

<sup>3</sup> l. c. S. 155.

<sup>4</sup> l. c.

<sup>5</sup> In diesem Kapitel ist zum großen Teil ein am 28. I. 1925 im Münchener ärztlichen Verein vom Verfasser gehaltenen Vortrag mit verwendet (Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 16).

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 eitrigen 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 wird<sup>1</sup>.

Bezüglich der Magen-Darmstörungen, besonders des von den Migränekranken so oft erwähnten „Gallebrechens“ vgl. Kap. XIII.

Gibt es bestimmte körperliche Konstitutionen, die zu Migräne disponieren, was schafft überhaupt eine Prädisposition, welche Rolle spielt die Heredität? Hahn und Stein<sup>2</sup> 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 Dysharmonie. Bemerkenswert ist auch, daß Hahn und Stein in 65% hereditäre Lues annehmen zu dürfen glauben. Die vagotonische und athyreotische Konstitution war in Laudenheimers<sup>3</sup> Material vorherrschend. Curschmann<sup>4</sup> 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. Schultze<sup>5</sup> nennt die Heredität sogar das pathogenetisch einzig Sichere. Man kann vielleicht mit Ulrich<sup>6</sup> 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, Haig<sup>7</sup> spricht von „Harnsäurekopfschmerz“, Croftan<sup>8</sup> fand die endogene Urinharnsäure vermindert, die exogene in der Ausscheidung verschleppt, ihm ist die Migräne eine atypische Gicht, purinarne Ernährung die wichtigste Therapie. Das große, von M. Ulrich (l. c.) 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

<sup>1</sup> Vgl. auch Cohnheim, Viszerale Migräne. Jahreskurse für ärztl. Fortb. 1916.

<sup>2</sup> 12. Jahresversammlung deutscher Nervenärzte in Halle 1922.

<sup>3</sup> Therap. d. Gegenw. Jahrg. 1922. H. 6.

<sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 51.

<sup>5</sup> Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1922. Bd. 21.

<sup>6</sup> Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1912. 31. Ergänzungsheft.

<sup>7</sup> A. Haig-London: Harnsäure als ein Faktor bei Entstehung von Krankheiten. Übersetzt von M. Bircher-Benner. Berlin 1902.

<sup>8</sup> Intern. med. journ. 1912. 19.

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 Möbius<sup>1</sup> trat für einen Zusammenhang ein. Es ist nicht zu bestreiten, daß die motorischen und sensiblen Reizerscheinungen an Epilepsie erinnern (Caesar<sup>2</sup>) manche Anfälle von Migräne verlaufen so schwer, daß nach Binswanger<sup>3</sup> ihre Abgrenzung gegen epileptische Anfälle Schwierigkeiten bereitet, besonders wenn man noch leichtere epileptische Zustände, Äquivalente, in Betracht zieht. Auch bei unserem letzten Migränematerial verfügen wir über einen Fall, bei dem neben Migräne Anfälle von Bewußtlosigkeit bestanden. Auch Verwirrtheit mit akustischen und optischen Halluzinationen kommt vor<sup>4</sup>. Pastrovich<sup>5</sup> 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 vier Wochen lange dauernden Dämmerzuständen mit retrograder Amnesie. Nicht zum wenigsten sprechen auch die hereditären Beziehungen für einen Wesenszusammenhang. Darauf weist besonders Buchanan<sup>6</sup> 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 Stiefers<sup>7</sup> 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 vorsichtigere Äußerungen werden laut. So meint Petz<sup>8</sup> man dürfe wegen der Ähnlichkeit hemikranischer Dämmerzustände mit epileptischen nicht ohne weiteres eine Wesensgleichheit beider Erkrankungen annehmen und bezweifelt den Zusammenhang; auch nach Phillips<sup>9</sup> 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 irgend einem primär

<sup>1</sup> Nothnagels Handbuch Bd. 12. III. Teil.

<sup>2</sup> Med. Klin. 1913.

<sup>3</sup> Die Epilepsie. Wien u. Leipzig 1913.

<sup>4</sup> Vgl. Hoeflmayr. Neurol. Zentralbl. 1903. Nr. 3.

<sup>5</sup> Giorn. di psich. clin. 1913. S. 445.

<sup>6</sup> New York med. journ. 1921. S. 45 u. Americ. journ. of the med. sciences. Bd. 165.

<sup>7</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Nervenkrankh. 1924. Bd. 81.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Orig. 12.

<sup>9</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1922. Bd. 78.

affizierten Organ, etwa dem Magen, dem Uterus auf direktem nervösen 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. Vor kurzem hat nun Hilpert<sup>1</sup> 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 vertraten diese Lehre, und mit Entschiedenheit setzte sich Du Bois-Reymond<sup>2</sup> 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-sympathikus. Möbius<sup>3</sup> und Brown Sequard entgegneten, daß Reizung des Halssympathikus 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 Sympathikus 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. Müller<sup>4</sup> 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 präkapillaren 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 Baruch<sup>5</sup>. 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

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 38.

<sup>2</sup> Arch. f. Anat. u. Phys. 1860.

<sup>3</sup> Journ. de phys. 1861. IV.

<sup>4</sup> L. R. Müller, Die Lebensnerven.

<sup>5</sup> Zit. nach Hellwig, Arch. f. klin. Chir. 1924. Bd. 128.

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. Schultze (l. c.), L. Brunton, Ulrich (l. c.) nehmen eine funktionelle Arterien-erkrankung an, Hahn und Stein (l. c.) sprechen von Gefäßdyspraxie, bzw. -ataxie, von zerebraler 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 Gehirnssubstanz selbst weder über Gefäßmuskulatur noch Gefäßnerven verfügten, auch eine nur vorübergehende völlige Ischämie der Gehirnssubstanz rasch zur Nekrose führen würde. Nach Ansicht L. R. Müllers lassen sich alle die mancherlei sensorischen Reiz- und Ausfallserscheinungen der Migräne und die viszeralen 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 Chlorbaryum und dessen starke Schmerzen auslösende Wirkung auf die mittleren Arterien hin. Es müssen ja nicht gerade die bereits in die Hirnssubstanz eingetretenen Gefäße sein, die schmerzhaft 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. 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, Nikotin, Kälte, Wärme, kurz alles mögliche, vielleicht im bunten Wechsel wäre bei dem gleichen Kranken anfallauslösend. Bezüglich des Nikotins sei eingeschaltet, daß es als Migränegift sicherlich keine spezifische Rolle spielt. Gerade die stärksten Raucher leiden in der Regel nicht an Migräne, auch überwiegen 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 sog. 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.

Sprechen wir von konstitutioneller Vasolabilität, so denken wir zwangsläufig an Vagus, Sympathikus und endokrines System. Es ist in vielen Fällen jedenfalls sehr schwer, wenn nicht unmöglich, eine bestimmte endokrine Beziehung herauszubringen und Schultze (l. c.) 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 plazentarer 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 Wirkung von der Injektion von Plazentaextrakten gesehen. Lührs<sup>1</sup> 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 Stein (l. c.), Laudenheimer (l. c.) u. a. eine besondere Rolle zuerkennen, bald im Sinne einer Über-, bald in dem einer Unterfunktion.

Toxische Stoffwechselprodukte werden von Remond und Rouzand<sup>2</sup> in den Vordergrund gestellt, wenn sie von hepatorenalear 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. Hetenyi<sup>3</sup> 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 aus dieser Zusammenhang auf giftige Abbaustoffe hinzuweisen. Der Begriff der „Auto-intoxikation“ 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

<sup>1</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1923. S. 150.

<sup>2</sup> Rev. de med. 1921. S. 97.

<sup>3</sup> Arch. f. Verdauungskrankheiten. 1923. Bd. 31.

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. 19), Tyramin (Oxyphenyläthylamin aus der Aminosäure Tyrosin). Ersteres wirkt gefäß-erweiternd oder wenigstens kapillarerweiternd, dieses gefäßverengend.

Der Gedanke an die Wirkung giftiger Eiweißabkömmlinge führt schließlich zur Frage, inwieweit bei der Migräne, sagen wir bei manchen Migräneanfällen, allergische Zustände eine Rolle spielen. Es ist interessant, daß schon v. Strümpell<sup>1</sup> die Migräne zu den exsudativen Prozessen rechnet, sie der Urtikaria, dem angioneurotischen Ödem, dem Bronchialasthma, also sog. „allergischen“ Krankheitserscheinungen an die Seite stellt. Ausgesprochen tun das Widal<sup>2</sup>, Pasteur Valery-Radot<sup>3</sup> u. a. die wenigsten 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. Gaenblen<sup>4</sup> von der Tübinger Klinik fand bei 42 Migränefällen 31 mal Eosinophilie. In der Literatur mehrte sich die Kasuistik von Fällen, bei denen der allergisch-idiosynkratische Zusammenhang auf der Hand zu liegen scheint. So beschreibt Pagniez und Nast<sup>5</sup> 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 Verdauungsleukozytose. Auch diese Autoren denken an eine dem Anaphylaxievorgang entsprechende Giftwirkung. Auch Alda<sup>6</sup> vertritt die allergische Pathogenese der Migräne und teilt einen angeblich glatten Heilerfolg durch antiallergische Behandlung bei einem sehr schweren Fall mit. Der Holländer Lubbers<sup>7</sup> 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. Schlesinger<sup>8</sup> kommt zu den gleichen Schlußfolgerungen auch hinsichtlich der Peptontherapie. Auch Miller und Raulston<sup>9</sup> 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 Amerikaner Frank Coke<sup>10</sup> 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

<sup>1</sup> Lehrb. der spez. Path. u. Ther. inn. Krankh.

<sup>2</sup> Letzte Jahrgänge der Presse méd. u. Semaine méd.

<sup>3</sup> Presse méd. 1921. 1922. usw.

<sup>4</sup> Med. Klin. 1921. S. 1232.

<sup>5</sup> Presse méd. 1920. Nr. 26.

<sup>6</sup> Brit. med. journ. 1920. S. 567.

<sup>7</sup> Nederl. tijdschr. v. geneesk. 1921. Nr. 9. H. 2.

<sup>8</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1923. S. 77.

<sup>9</sup> Journ. of the med. assoc. 1923. Bd. 80.

<sup>10</sup> Frank Coke, Asthma. Bristol, John Wright u. Sons 1923.

behandelte Migränefälle angeblich sehr erfolgreich, mit der S. 107 erwähnten Danysz'schen Vakzine aus Darmbakterien. Als Beispiel einer mit Vakzine 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 Darmbakterienvakzine“ 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 Nast<sup>1</sup> 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. Drei 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 Blamoutier (l. c.) 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. Obschon Storm van Leeuwen (l. c.) betont, wie schwer es oft ist, bei Migräne und Ekzem 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 nicht spezifischen desensibilisierenden Methoden, nicht zuletzt mit Tuberkulin anzustellen. Auch Pepton wird von ihm gelobt, vor allem schaltet er aber die als schuldig erkannten Nahrungsmittel aus.

Die vorn bereits gestreifte Möglichkeit einer Migräneentstehung durch im Darm unmittelbar entstehende Eiweißabkömmlinge, hat neuerdings Curtis Brown<sup>2</sup> 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. Steindiathese, Gicht, Asthma, Migräne, Epilepsie, Ekzem. Als akute Erscheinungen wären vor allem Urtikaria, periodisches Erbrechen und Migräne zu nennen. Der Haupttyp 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 sog. Nahrungsmittelallergien auch durch unmittelbar im Darm entstandene „Schockgifte“ entstanden sein können. Ich möchte auch hier noch einmal erwähnen, daß Klee und Großmann (vgl. S. 25) nach Cholininjektionen typische Migräneanfälle sahen.

<sup>1</sup> Presse méd. 1919. Nr. 19.

<sup>2</sup> Brit. med. Journ 1925. Nr. 3343. S. 155.

Die Annahme, daß bei der Migräne ähnlich wie beim Asthma, der Urtikaria 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 Zeydner<sup>1</sup> stellten solche Versuche an. Sie ließen aus der Kubitalvene Migränekranker Blut in 96% 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 Urtikaria, 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. Strümpell (l. c.) rechnete die Migräne zu den „exsudativen“ Diathesen, Quincke spricht von ihr als von einer „angioneurotischen Sekretion“. Alle die verwandten Affektionen wie Urtikaria, 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 „Urtikaria“ der betroffenen Gehirnteile die Flüchtigkeit der Erscheinungen, Schmerz (durch Exsudatdruck), Augensymptome u. dgl. gerade so gut als Gefäßspasmen erklären können? Hilpert (l. c.) stellt bei dem einzigen histologisch bearbeitenden Migränefall fest, daß die vorhandenen Veränderungen wahrscheinlich einer vorausgegangenen Transsudation in die Pialscheiden der Gefäße entsprach. Von W. Heupke<sup>2</sup> werden neuerdings sehr bemerkenswerte Einwände gegen die vasospastische Theorie auf Grund von Versuchen über die Einwirkung von Koffein, Nitroglyzerin 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.

<sup>1</sup> Brit. Journ. of experim. pathol. 1922. Bd. 3.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44.

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 Verboten oder Einschränken der Eiweißzufuhr ist jedenfalls bei allen Fällen eines Versuches wert, ebenso wie die Regelung des Stuhlgangs. Bezüglich der Therapie mit endokrinen Präparaten habe ich schon früher<sup>1</sup> 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. Wegen des erörterten Zusammenhangs der Migräne mit der Epilepsie möchte ich die von Straßburger<sup>2</sup> (gleichzeitig von Schelven, Harris, Kurt Mendel) besonders empfohlene Luminaltherapie anführen, die auch uns sehr gute Dienste leistete. Man gibt nach Straßburger 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 Triboulet<sup>3</sup> 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 Schockgifte entstehen, was jedoch noch sehr des Beweises bedarf<sup>4</sup>. Jedenfalls besteht die erfolgreiche Behandlung der beiden französischen Autoren in Drainage der Gallenwege mit der Magnesiumsulfat-Duodenalsondenmethode.

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.

## XV. 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 Schock 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 Schocksymptomen 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

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 16.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 34.

<sup>3</sup> La Presse méd. 1925. Nr. 20.

<sup>4</sup> Über die hemmende Wirkung der Galle auf die Darmfäulnis: vgl. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 145. S. 277 (Kämmerer).

wahrscheinlich keine einheitliche Erkrankung, sondern einen Symptomenkomplex darstellt mit verschiedenartiger Genese bei den einzelnen Fällen. Auch Bumke schreibt in der neuen Auflage seines Lehrbuchs, daß sich die Epilepsie nicht scharf abgrenzen lasse und wohl keine einheitliche Erkrankung darstelle.

H. Fischer hebt hervor, wie individuell variabel die zerebrale 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 könnte.

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 Erblichkeit der Epilepsie u. a. Oberholzer<sup>1</sup>. So mag bei einer bestimmten Epileptikergruppe eine gesteigerte Krampfbereitschaft der Hirnrinde vererbt werden<sup>2</sup>. Gelma<sup>3</sup> spricht von einer „besonderen konstitutionellen oder erworbenen Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde gegenüber größtenteils nicht faßbaren humoralen Störungen des Organismus.“ Diese Definition könnte vom Erfolgsorgan abgesehen mit einiger Berechtigung auch für das Asthma angewandt werden. Binswanger<sup>4</sup> 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 herhalten 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. Sympathikotonie wurde für die Epilepsiegenese ins Treffen geführt. Orzechowski<sup>5</sup> schließt aus Versuchen mit Pilocarpin, Adrenalin und Atropin, daß sich in Fällen organischer Epilepsie, besonders im Anschluß an frühzeitige Enzephalitis entstanden, eine Vagotonie entwickle. In einzelnen Fällen finde man auch sympathikotonische 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 Rüdin<sup>6</sup> ist übrigens der Beweis eines wirklich inneren Erbzusammenhangs zwischen Migräne und Epilepsie noch nicht erbracht.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Orig. 1913. Bd. 16.

<sup>2</sup> Vgl. Benedek, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1923. Bd. 53.

<sup>3</sup> Rev. de méd. 1913. S. 26.

<sup>4</sup> Ref. an der VI. Jahresvers. der Ges. Deutsch. Nervenärzte. Hamburg 1912.

<sup>5</sup> Epilepsia. 1913. Bd. 4. Nr. 2 u. 3.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1924. 8.

Die Störung des Harnsäurestoffwechsels wird neuerdings von Storm van Leeuwen als Symptom allergischer Disposition besonders bewertet (vgl. S. 184). Über die Bedeutung dieses Momentes für die Allergien haben wir uns an anderer Stelle geäußert (vgl. Kap. XVIII). 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. Goudberg<sup>1</sup> 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 Crinis<sup>2</sup> schwanken die Harnsäureausscheidungswerte, doch sei der Purinstoffwechsel als gestört zu bezeichnen.

Aber man hat andere endogene toxische Stoffe angeschuldigt. Bolten<sup>3</sup> 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 Pieret<sup>4</sup> hält den Ursprung des Leidens für toxisch. Bolten<sup>5</sup> sucht seiner Theorie entsprechend durch Ernährungsmaßnahmen den epileptischen Zustand zu beeinflussen. Würden 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 Crinis<sup>6</sup> 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. Burr<sup>7</sup> 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 Azidität 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 Schockgifte bedeutungsvoller sind Ergebnisse Loe wes<sup>8</sup>, nach denen

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1924. Bd. 89.

<sup>2</sup> Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Therap. 1924. Bd. 10.

<sup>3</sup> Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1913. 33.

<sup>4</sup> Rev. de méd. Nr. 7. 1913.

<sup>5</sup> Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1913. Bd. 1. H. 25.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig. 1913. Bd. 18.

<sup>7</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 1914. Bd. 62.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1911. VII. S. 73.

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 Albrecht<sup>1</sup> 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. Krainsky<sup>2</sup> und später auch M. Meyer<sup>3</sup> erhielten durch Injektion defibrinierten Blutes von Epileptikern toxische Wirkungen bei Meerschweinchen. Die Tiere bekamen klonisch-toxische Krämpfe meist sämtlicher Extremitäten. Die fraglichen Stoffe sollen sich im Plasma befinden. Vergleiche den Abschnitt Serotoxine S. 25. Der Cholesteringehalt steigt nach de Crinis<sup>4</sup> vor dem Anfall an, sinkt danach wieder ab, was der Autor mit fermentativen Vorgängen im Körper zusammenbringt. Nach de Crinis (l. c.) 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 Kauffmann<sup>5</sup> 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 Hartmann<sup>6</sup> ein und wies auf die vielfachen Analogien hin. De Crinis (l. c.) 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. Strauß<sup>7</sup>, ähnlich Kraus<sup>8</sup> bezeichnen sowohl den anaphylaktischen Schock wie den epileptischen Anfall als Vagussturm. Neuere Stoffwechseluntersucher kamen vielfach zu recht negativen Ergebnissen. Lennox, O'Connor und Wright<sup>9</sup> 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. Allers<sup>10</sup> legt in einem 1911 erschienenen großen Sammelreferat einer präparoxysmalen Stickstoff-

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. IV. H. 8.

<sup>2</sup> Krainsky, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie 1898. Bd. 54. S. 612.

<sup>3</sup> Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1912. S. 56.

<sup>4</sup> Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge beim epilept. Anfall. J. Springer 1920.

<sup>5</sup> Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels bei Psychosen. 2. Teil. Die Epilepsie. Fischer, Jena.

<sup>6</sup> Verhandl. deutsch. Nervenärzte. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1912. Nr. 15.

<sup>7</sup> Salzmann, Die Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. München, Lehmann 1923.

<sup>8</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1920.

<sup>9</sup> Arch. of neur. a. psych. 1924. Bd. 11.

<sup>10</sup> Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. 1912. Bd. 4.

retention große Bedeutung bei, hält ferner eine Störung im Purinstoffwechsel für wahrscheinlich (vgl. auch Meyer u. Brühl)<sup>1</sup>.

Wuth<sup>2</sup> 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. Wuths 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 Körperflüssigkeiten erlauben uns noch keine Schlüsse auf das Wesen und den Sitz der Grundstörung bei der genuinen Epilepsie zu ziehen.“

Die Spuren etwaiger toxischer Wirkung weiter verfolgend, erinnere man sich an die krampferzeugende Wirkung von Graviditätstoxinen<sup>3</sup> und Infektionsgiften. Durch Malaria können epileptische Anfälle ausgelöst werden und bei Malaria larvata als Äquivalent der Fieberanfälle auftreten<sup>4</sup>.

Nach Schulz sind die Schwankungen der alkalischen Reaktion, die das Blut bei Epilepsie erleidet, nicht wesentlich, nach anderen z. B. Lui<sup>4</sup>, Lambranzani<sup>5</sup> u. a. nimmt nach den Anfällen die Azidität beträchtlich zu. Nach Pugh<sup>6</sup> ist die Alkaleszenz auch interparoxysmal herabgesetzt, was de Crinis bestätigt. Ganz anderes stellten neuere Forschungen fest. Jarloev<sup>7</sup> fand bei Epilepsie häufig, wenn auch nicht konstant erhöhte pH-zahlen, bis zu pH-7,42. Diese „Alkalose“ 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 Noewig<sup>8</sup> konstatierten eine Erhöhung des Ammoniakgehaltes im Blut während des psycho-epileptischen 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.

Larsen<sup>9</sup> setzte diese Untersuchungen fort, dehnt sie auf andere Krankheiten aus, möchte alle mit der gleichen Störung unter dem gemeinsamen Namen „Dysregulatio ammoniaci“ zusammenfassen. Auch Noervig<sup>10</sup> findet Unregelmäßigkeiten im Ammoniak austausch bei Epilepsie. Neuerdings vertrat Vollmer<sup>11</sup> 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

<sup>1</sup> Meyer und Brühl, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1922. Bd. 75.

<sup>2</sup> Wuth, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1925. Bd. 97. H. 172.

<sup>3</sup> Vgl. Kap. Schwangerschaftstoxikosen und auch H. Curschmann, Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1922. Bd. 75.

<sup>4</sup> Riv. sperim. di freniatria 1898. Vol. 24.

<sup>5</sup> Riv. di pathol. nerv. 1894.

<sup>6</sup> Journ. of ment. science. 1903. Bd. 49. S. 71.

<sup>7</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. Bd. 84.

<sup>8</sup> Compt. rend. des seances de la soc. de biol. 1921. Bd. 84.

<sup>9</sup> Hospitaltidende 1921. Nr. 13.

<sup>10</sup> Compt. rend. des seances de la soc. de biol. 1921. Bd. 85. p. 27.

<sup>11</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 9, ferner Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1923. Bd. 84.

Blutalkaleszenz. Nach Bigwood geht die Alkalose mit einem Abfallen der Kalziumionen im Blut einher. Würde das Absinken der Kalziumionen verhindert, so komme es nicht zu Anfällen (vgl. Eklampsie S. 176).

Vom modernen Standpunkt der Erforschung allergischer Zustände aus packen Wallis, Mackenzie und Nicol<sup>1</sup> 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. Skarifizierungsmethode, Lösung der Testsubstanz unmittelbar vor dem Gebrauch in 1/10-Natronlauge, etwa 20 mg in 10 ccm.

Sie prüften: Fleisch, Fisch, Eier, Milch, Vegetabilien, Getreide. Von 122 Epileptikern reagierten 70 negativ, 46 jedoch mit irgend einem der Extrakte positiv. Auffallend war das Schwanken (man vgl. die intervallären Schwankungen Wuths, s. S. 171) 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 Edgeworth<sup>2</sup> sah beträchtliche Besserungen bei Epileptikern durch Peptoninjektion. Er spritzte 23 Epileptikern 5% Amours Peptonlösung intravenös ein. In 9 Fällen hörten die Anfälle nach den Einspritzungen für 1–3 Monate auf, in 6 Fällen nahm die Zahl der Anfälle ab. Er gab meist 5–6 Injektionen (vgl. S. 95 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 verwerthen. Aber Beachtung verdienen diese Forschungswege zweifellos und sollten weiterhin beschritten werden. Coke (l. c.) 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 bekannt geworden.

Ein Fall von Pagniez und Lieutaud<sup>3</sup> (der übrigens schon S. 164 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 Schokoladenzufuhr 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

<sup>1</sup> Lancet, 1923. Bd. 204.

<sup>2</sup> Brit. med. journ. 1920. II. 78.

<sup>3</sup> Presse méd. 1919. S. 693.

digestive Leukopenie und halten diese Anfälle dementsprechend für „hämoklasischer“ und anaphylaktischer Natur. In einer weiteren französischen Arbeit von Tudoren<sup>1</sup> wurde an 46 Epileptikern die Widalsche hämoklasische Probe vorgenommen. Von 16 Kranken zeigten 12 hämoklasische Krise. Bei 23 Kranken trat nach der Milchgabe aber Hyperleukozytose 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. Schultz<sup>2</sup> kennzeichnen sich die Anfälle echter genuiner Epilepsie durch lymphozytäre Leukozytose mit Eosinopenie, wobei die Blutveränderung vielfach dem Anfall vorausgehe. Falkenhain<sup>3</sup> untersuchte 100 Epileptiker und fand bei 78% kurz vor und nach dem Anfall ebenfalls die Leukozyten erheblich vermehrt, und zwar besonders die großen Mononukleären (jedenfalls also auch einkernige Zellen).

Hartmann und di Gaspero<sup>4</sup> fanden das Blutbild im epileptischen Anfall im großen und ganzen übereinstimmend mit dem anaphylaktischen Schock. Wuth fand in oder kurz nach dem Anfall Leukozytose mit relativer Lymphozytose, Eosinopenie mit nachfolgender Eosinophilie. Nach V. Schilling ist die Lymphozytose im Anfall vielleicht analog der Schreilymphozytose 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 „zweifello“ 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. Fraenkel<sup>5</sup> 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. 136) vorliegen würde und nach Hayos (s. S. 137) sich ja auch der anaphylaktische Anfall durch Röntgenstrahlen beeinflussen läßt.

Fassen wir alles über „Epilepsie als Allergie“ bekannt Gewordene zusammen, so ist das Resultat ein sehr kärgliches. Ich habe nicht den Eindruck, daß bis jetzt etwas den allergischen Zusammenhang Beweisendes in der Literatur vorliegt. Immerhin bin ich mit einiger Ausführlichkeit auf die hierher gehörigen Berichte eingegangen, um Richtlinien anzugeben, in denen noch Untersuchungen notwendig sind. Vielleicht darf man sagen: Es ist möglich, daß bei Menschen mit besonderer ererbter Krampfbereitschaft des Gehirns auch allergische Noxen oder primäre Schockgifte 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.

<sup>1</sup> Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. Bd. 87. Nr. 27.

<sup>2</sup> Monatsbl. f. Psych. u. Neurol. 1914. Bd. 35. H. 1.

<sup>3</sup> Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914.

<sup>4</sup> Handb. der Neurol. V.

<sup>5</sup> Zentralbl. f. Gynäk. 1924. Nr. 37.

## XVI. 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 Kapillaren und glattmuskeligen 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 Autoren<sup>1</sup> nicht zu ziehen. Wir finden bei den Gestationstoxikosen eine Reihe von Störungen, die an Allergie erinnern wie Juckreiz, Urtikaria, Exantheme, Erbrechen, zerebrale 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 zerebralen 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 Plazenta zu suchen sei. Die Plazenta 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 Foetus. Das wesentlichste Forschungsergebnis für unsere Betrachtungen ist die Feststellung, daß das Eiweiß der Plazenta für die Gravide blutfremd ist, und daß das Schwangerenserum die Fähigkeit besitzt, Plazentaeiweiß abzubauen. Wird Plazentaeiweiß der Schwangeren injiziert, so kann man die Bildung von Immunkörpern nachweisen. So könnte man sich vorstellen, daß Plazentaeiweiß bei der Erstaufnahme in den mütterlichen Kreislauf die Bildung anaphylaktischer Antikörper anregt, und daß spätere Resorptionen nach Bildung dieses Antikörpers anaphylaktische Schockzustände zur Folge hätten. Aber so einfach scheinen die Dinge nicht zu liegen, die rein anaphylaktische Theorie wird von den meisten Autoren abgelehnt. Auch ist ja zu bedenken, daß die pathologischen Erscheinungen der Eklampsie und der Schwangerschaftstoxikose überhaupt sich nicht ohne weiteres mit den anaphylaktischen Schockzuständen decken. Bei

<sup>1</sup> Vgl. insbesondere R. Freund, Handbuch von Kraus u. Brugsch, spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. Bd. 10. Teil 3.

der Eklampsie gehen die zerebralen Krämpfe in der Regel mit Blutdrucksteigerung einher, während für den anaphylaktischen Schock Blutdrucksenkung und Gefäßerweiterung charakteristisch sind. Andererseits finden wir aber im Bereich der Gestationstoxikosen auch z. B. Urtikaria, 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 Vassokonstriktion allein nicht alles erklärt, geht auch schon daraus hervor, daß Zöllner<sup>1</sup> Stauungsblutungen, das Rumpfl-Leedeschen Phänomen —, bei Eklampsie und Schwangerschaftsnierne nachweisen konnte, was vor allem auf eine Schädigung der Gefäß- und Kapillarwand hinweist. Dafür spricht ja auch die Ödemneigung. Daß übrigens tatsächlich bei der Eklampsie allgemeine Gefäßkrämpfe vorliegen, konnte Hinzelmann<sup>2</sup> mit der Kapillaroskopie nachweisen. Er fand bei allen Eklamptischen Angiospasmen.

Zweifel<sup>3</sup> führte Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen aus, indem er Plazentarsaft 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 irgend ein „Schockgift“ die den dargestellten Allergiezuständen ähnlichen Symptome auslöst. Schon viel früher als Zweifel hatten Weichhardt und Pilz<sup>4</sup> Preßsaft von Plazentarzotten Tieren 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 Tzauk<sup>5</sup> gelingt es auch im Serum von eklamptischen 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.

Freund<sup>6</sup> 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 Eiweißzerfallstoxikose denken muß und dachte, wurden mehrfach Versuche angestellt, ob der Urin Eklamptischer für Versuchstiere giftig sei. Es wurden z. B. von Zinsser<sup>7</sup> 0,5 ccm Urin Meerschweinchen in die Jugularis gespritzt. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für Vorliegen einer Eiweißzerfallstoxikose. 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 Stoffwechselfvorgänge bei der Eklampsie gelenkt. Zuerst wohl Zangemeister<sup>8</sup>, 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

<sup>1</sup> Zentralbl. f. Gynäk. 1921. Nr. 31.

<sup>2</sup> Arch. f. Gynäk. 1903. Bd. 116.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsf. Pr. 1921. Bd. 31.

<sup>4</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1906. S. 1854.

<sup>5</sup> Compt. rend. hebdom. de l'academie des sciences. 1923. Bd. 177. Nr. 2.

<sup>6</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 15.

<sup>7</sup> Zentralbl. f. Gynäk. 1913. Bd. 37. S. 481.

<sup>8</sup> Zentralbl. f. Gynäk. Bd. 49, S. 92 und Bd. 50, S. 394.

Lunge in der bestimmbaren  $\text{CO}_2$ -spannung der Alveolarluft. Durch die Messung der alveolaren  $\text{CO}_2$ -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. 171). Daß nun die Säuerung der Körpersäfte und Gewebe an sich etwa die zerebralen 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 Eiweißzerfall zu rechnen ist, auch die Aminosäuren im Urin eklampstischer vermehrt gefunden wurden, schien Vergiftung durch Eiweißzerfallsprodukte auf diesem indirekten Wege möglich sein. Doch läßt sich auch hier wieder einwenden, daß man ja bei anderen azidotischen Zuständen keine dementsprechenden Symptome feststellen kann.

Man kommt so nicht weiter in der Aufspürung des hypothetischen Giftes und da doch einmal der Angelpunkt für das Verständnis der Gestationstoxikosen in der Plazenta 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 Hofbauer<sup>1</sup> vor, daß die im Blut resorbierten Fermente der Plazenta 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. Wir werden uns an die Untersuchungen Manwarings (S. 14) 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 Urtikaria 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 Freund<sup>2</sup> dazu, in der Plazenta 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 Leuzin 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 proteinogene Amine angesehen werden, die dem Tyramin nahestehen. In neueren sehr exakten und verfeinerten Versuchen konnten aber weder Hülse<sup>3</sup> an der Volhardschen, noch Heß<sup>4</sup> an der Moritzschen Klinik solche adrenalinartige 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 Plazenta, besonders da Guggisberg und Ludwig<sup>5</sup> in ihr wehenerregende Stoffe feststellen konnten.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Gynäkol. Bd. 61. S. 200.

<sup>2</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1908, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 33. S. 757.

<sup>3</sup> Deutschr. med. Wochenschr. 1920, Nr. 45, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30. S. 240. Bd. 39. S. 413.

<sup>4</sup> Zit. nach Volhard. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 46. S. 79.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Gynäkol. Bd. 76.

Wir haben vorn (S. 23) schon von der Bildungsmöglichkeit proteino-gener Amine im Darm durch bakterielle Fäulnisvorgänge gesprochen. Man hat auch an diese Möglichkeit bei der Eklampsie gedacht. Warum aber sollten sich solche Darmzeretzungsprodukte 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 Hofbauer<sup>1</sup> als Ursprungsstätte solcher adrenalinartig wirkenden Substanzen ein hyperplastisches Hypophysen-Nebennierensystem bezieht, 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 Plazenta zerstört, während sie bei Azidosis erhalten bleiben und dann Gefäßkrämpfe auslösen können. Ich möchte mich der Ansicht Vollhards<sup>2</sup> 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. Hermannsdörfer<sup>3</sup> verlegt auf Grund von Parabioseversuchen die Entstehung des Eklampsiegiftes in die Nieren. Nach Hüsey<sup>4</sup> 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. Volhard<sup>5</sup> 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 Strauß<sup>6</sup> 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,

<sup>1</sup> Zentralbl. f. Gynäkol. 1918. Nr. 43.

<sup>2</sup> Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1924. Bd. 66.

<sup>3</sup> Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1923. Bd. 178.

<sup>4</sup> Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 37, 38, 39.

<sup>5</sup> Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Mai 1924. Bd. 66.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35. S. 426.

die Spannung im gesteigert empfindlichen Gefäßsystem zu erhöhen vermöge. Zum Beispiel Ureterenkompression, Überdehnung des Uterus usw. Die Vorstellung einer placentaren Fermentintoxikation lehnt Volhard ab. — Ob wirklich die Anhäufung 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. Urtikaria und Erythem lassen sich nicht zusammen mit der Eklampsie durch einen allgemeinen Gefäßkrampf erklären. Für die eklamptische Vasokonstriktion ist es sehr unwahrscheinlich, daß irgendwie anaphylaktische Sensibilisierung eine Rolle spielt, aber vieles spricht dafür, daß Stoffe, die den Schockgiften nahestehen, entweder krampfvorbereitend oder auslösend wirken. Für die „kleineren“ Symptome der Gestationstoxikose wie Urtikaria, Erytheme, Magen-Darmstörungen ist aber meines Erachtens die allergisch-anaphylaktische Genese nicht mit Sicherheit auszuschließen, mag es sich nun um Sensibilisierung mit dem blutfremden Plazentareiweiß oder um primär wirkende Toxine vom Charakter der Schockgifte 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. Neuerdings hat H. Albrecht<sup>1</sup> 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 eigene<sup>2</sup> 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 Kapillarnervensystems 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 subkutane Injektionen von etwa 200 ccm steriler Ringer- oder Normosallösung, ferner Injektion sterilen Normalserums nach Freund, 20—30 ccm, von Mensch oder Pferd. Bei schweren Fällen künstliche Entbindung. Volhard empfiehlt entsprechend seiner Therapie der Krampfurämie: Aderlaß, Lumbalpunktion, prophylaktisch einige Tage Hunger- und Durstbehandlung.

<sup>1</sup> Arch. f. Gynäkol. 1925. Bd. 125.

<sup>2</sup> Münch. med. Wochenschr. Nr. 15. S. 459.

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.

## XVII. Die Schönlein-Henochsche Purpura (hämorrhagische Kapillartoxikose).

Zuerst von Schönlein<sup>1</sup>, weiterhin von Scheby-Buch und Henoch<sup>2</sup> wurde folgendes Krankheitsbild beschrieben:

Das beherrschende Symptom sind subkutane Blutergüsse — Blutfleckenkrankheit —, außerdem finden sich Druckschmerzhaftigkeit einzelner Gelenke, Urtikariaquaddeln, 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, Urtikaria 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 druckschmerzhaft nicht sehr große leicht geschwellte Stellen subkutaner Blutaustritte. Das linke Kniegelenk ist angeschwollen und druckempfindlich,

<sup>1</sup> Schönlein, *Spez. Pathol. u. Ther.* Herausgegeben von seinen Zuhörern. 1841. 5. Aufl. 2. Teil. S. 41: Peliosis rheumatica.

<sup>2</sup> Berlin. *klin. Wochenschr.* 1874. Nr. 51.

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. Leukozyten 2500. Polynukleäre 50%, Eosinophilie 1%, kleine Lymphozyten 44%, große Lymphozyten 3%, Monozyten 2%. Blutgerinnungszeit: normal. Blutplättchen: 1. Zählung 215600, 2. Zählung (einige Tagespäter) 360000. — Ein Provokationsversuch durch Stauung des Oberarms: negativ, keine Blutung. Subkutane 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 Kapillartoxikose. Bei unserem Fall traten keine sehr deutlichen allergischen Nebenerscheinungen zutage, abgesehen vielleicht von der Brechneigung, den Koliken und den nicht geklärten verdächtigen Flecken vor einem Jahr. Bei anderen Fällen der Literatur wurden häufig Urtikaria, Juckreiz, Erythem beobachtet. Im Anschluß an einige Zeit fortgesetzte subkutane 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. Frank<sup>1</sup>, 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 nahe legen, daß der Sitz der Erkrankung die Kapillaren betreffen könnte. Und in der Tat ist nach den neueren Ergebnissen ein generalisierter pathologischer Zustand der Kapillaren 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 Kapillartoxikose 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

<sup>1</sup> E. Frank, Die hämorrhagischen Diathesen. Handbuch der Krankheiten des Blutes u. der blutbildenden Organe, herausgeg. v. A. Schittenhelm, J. Springer 1925.

allergisch-anaphylaktischen Zuständen in die Augen springend. Frank sprach daher früher auch von „anaphylaktoider“ Purpura. Die nächste Frage muß sein, welche allergische Noxe könnte Ursache dieses besonders schweren Symptombildes, dieser Kapillarschädigung, 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 Schockgiften. 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 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 Anlagenschwäche des Kapillarsystems bestehen könnte. Die vielfach beobachtete hochgradige Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin, die ja, wie wir sahen, auch bei anderen Allergikern oder allergisch Disponierten keine Seltenheit ist, spricht in diesem Sinn. Jedenfalls muß ich Frank (l. c.) 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 die stärksten 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 Kapillartoxikose neben der Tuberkulose auch an eine milde 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. 94) vorgenommen werden.

Dies führt uns zum dritten Punkt, zu der Möglichkeit einer Wirkung von im Körper gebildeten Schockgiften. 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 Magendarmkanales bei der Kapillartoxikose könnten natürlich leicht mit einer etwaigen primären (biogene Amine erzeugenden) Darmerkrankung verwechselt werden. Eines dürfte jedenfalls sicher sein, daß Blutaustritte aus den Kapillaren keine qualitative Abweichung, sondern nur den höchsten Grad der Dilatationswirkung auf die Kapillaren darstellen. Maßgebend für den Durchtritt auch von korpuskulären Elementen in größerer Menge ist nach den Forschungen von Krogh und Harop<sup>1</sup> nicht die Art des einwirkenden Giftes, sondern nur der Grad der kapillaren Wanderschlaftung, so daß von den Autoren auch durch Reizung kapillarerweiternder 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. 155). Wenn bei den sonstigen allergisch-anaphylaktischen Krankheitsbildern Blutaustritte meist (nicht immer) vermißt werden, so kann man Frank beipflichten, daß bei der Kapillartoxikose 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 den Gedanken an eine allergische Bereitschaft — allergische Diathese — besonders nahe legt. 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 Kapillaren naheliegend.

Zusammenfassend ist daher zu sagen, daß wir allen Grund 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 und die einer allergischen Diathese noch weiterer Forschung bedarf.

<sup>1</sup> Journ. of phys. Chem. Nr. 54.

Für die Therapie gilt demnach alles im Kapitel VIII Gesagte, mit der Einschränkung, daß man wegen der hochgradigen Neigung zu starken Reaktionen 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 Schockartige läßt ja die Gedanken an der Anaphylaxie vorübergleiten und es ist kein Wunder, daß gerade Widals<sup>1</sup>, dessen für die Allergielehre so befruchtende Ideen wir kennen lernten, an die Möglichkeit eines solchen Zusammenhangs dachte. Er weist auf die Ähnlichkeit zwischen dem klinischen Bild des Hämoglobinurieanfalles und dem des anaphylaktischen Schocks 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, Ambozeptor 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 Emmerich<sup>2</sup>, 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. 97, ferner auch S. 174. 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“ Schock. 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. XIX.

So ist es wohl denkbar, ja wahrscheinlich, daß bei der paroxysmalen Hämoglobinurie neben anderen pathologischen Vorgängen auch „anaphylaktoide“ 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. 187). Es ist zu erwarten, daß die Weiterforschung mit eigens auf diese Punkte gerichteter Fragestellung Klarheit bringen wird.

<sup>1</sup> Sem. méd. 1913 p. 613 u. Compt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. Tome 75. 1913. p. 429.

Man vgl. auch das Referat Schellongs in Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes, J. Springer 1925.

<sup>2</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96. 1909.

## XVIII. Beziehungen zum Harnsäurestoffwechsel. Intermittierende Gelenkschwellungen.

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 Leukozytenemigration — besonders der eosinophilen Zellen — in das „Schockgewebe“ und dementsprechend mit gesteigertem Leukozytenuntergang verbunden. Von der oft starken Beteiligung des Epithels von Schleimhäuten und sonstigen Organen will ich dabei gar nicht reden. Dieser gesteigerte Untergang von Kernbestandteilen muß natürlich eine Vermehrung der Harnsäure zur Folge haben und je gehäuft 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 Lindemann<sup>1</sup> Untersuchungen angestellt. In drei 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 Leeuwen<sup>2</sup> 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 Leukozytenverfalls nicht mehr gemacht werden, es wäre dann tatsächlich mit einem schlecht funktionierenden Purinstoffwechsel zu rechnen. Thannhauser<sup>3</sup> 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

<sup>1</sup> Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.

<sup>2</sup> Tijdschr. v. geneesk. 12. Jan. 1918.

<sup>3</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139.

einer verzögerten Ausscheidung nicht eindeutig sein könnten. Thannhauser selbst und Weinschenk<sup>1</sup> 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. Die beiden Autoren machten indes noch 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 unerschwerlich ist. Oder mit unserer Ausdrucksweise: die allergische Diathese erhöht die Ansprechbarkeit des Gefäßnervensystems (vgl. S. 42). 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.

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.

An dieser Stelle ist noch kurz eines weiteren nicht selten mit anderen allergischen Zuständen zusammenhängenden und wohl durch die gleiche Ursache bedingten Symptoms zu gedenken: der intermittierenden Gelenkschwellungen. Auch für diese Zustände ist das Paroxysmale des Eintritts, die Flüchtigkeit der Symptome, die nicht seltene Kombination mit Urtikaria, Juckreiz, Quinckeschem Ödem usw. charakteristisch. Die Schönlein-Henochsche Purpura (vgl. Kap. XVII) könnte ohne weiteres als eine besonders heftige Manifestation dieses Syndroms bezeichnet werden. Über die Genese solcher

<sup>1</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1922. Bd. 139.

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 His<sup>1</sup> 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. Ein Jahr danach rechtsseitige Ischias. Synovialschwellung beider Kniegelenke. Seit langem Urtikaria, besonders nach Obstipation. Im Blut 10,5 mg % Mononatriumurat.

2. Vater und Mutter Gicht. Patientin selbst leichte Heberdenknoten 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 Heberdenknoten. 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, Urtikaria über den ganzen Körper, Dauer 2 Tage. Januar 1912 Schwellung am rechten Knöchel, Urtikaria im Gesicht, in den nächsten Tagen noch andere Gelenkschwellungen. Seitdem öfters kurzdauernde Schwellungen einzelner Gelenke. Durch vegetarische Diät gebessert. Im Blut 10,0 mg % Mononatriumurat.

His beschreibt dann noch einen Fall von häufig rezidivierenden, herumwandernden 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 Lacorche<sup>2</sup> beschrieben sind.“

Wir können meines Erachtens über die sonstige Genese intermittierender Gelenkschwellungen und ihr gleichzeitiges Auftreten mit urtikariellen und Hautödempuständen 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.

Jedenfalls bedarf der Harnsäurestoffwechsel bei allergischen Erkrankungen noch weiteren eingehenden Studiums an umfangreichen Material.

<sup>1</sup> Charitéannalen. 1912. 36. Jahrg.

<sup>2</sup> Traité de la goutte. 1884. p. 371.

## XIX. Allergie und Infektionskrankheiten.

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 Protein-substanz anaphylaktische Schockzustände veranlassen. Sind aber außer den Proteinstoffen nicht noch andere, nicht eiweißartige bakterielle Allergene, ist nicht auch die Bildung von Schockgiften denkbar? 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 zu meinem Thema gehörig und möchte hier nur einzelne prinzipielle Punkte erörtern.

Vielleicht war v. Pirquet<sup>1</sup> 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 Schocksymptome? v. Pirquet u. a. waren geneigt, diese Gedanken als die wahrscheinlichsten zu akzeptieren. Überlegt man sich das Typische und Gemeinschaftliche 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 Schock, 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. Pirquet<sup>1</sup>, Wolff-Eisner<sup>2</sup>, Friedberger<sup>3</sup>, Schittenhelm und Weichardt<sup>4</sup>, Vaughan<sup>5</sup> u. a. verdanken und mit denen diese Autoren im einzelnen infektiöse Symptome als anaphylaktische erweisen wollen. Am weitesten ging darin Friedberger, der zusammen mit Mita<sup>6</sup> 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

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1906.

<sup>2</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 42, 1907. Nr. 38.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911. Bd. 11.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1912. Bd. 10 u. 11. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. 1912. Bd. 14.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909. Bd. 1.

<sup>6</sup> Deutsch. med. Wochenschr. 1912. H. 6.

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 fortwährend 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 Schockgifte 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. 49 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 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 Schockgifte 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.

## **XX. Einiges über Hautkrankheiten, besonders Ekzem.**

Wir mußten in diesem Buch Urtikaria 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 hierher gehörenden 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. Low, *Anaphylaxis and sensitisation with special reference of the skin and its diseases*, Edinburgh: W. Green and Son 1924 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 mit allergischen Vorgängen in Beziehung gebracht.

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 Pulvermacher<sup>1</sup> 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 „Schockgewebe“ reden. Es ist ein Unterschied, ob es sich um das Epithel und den Papillarkörper oder um subkutanes Bindegewebe und Kutisgefäße handelt. Sind erstere der Sitz der Reaktion, entstehen Ekzem oder verwandte Exanthemtypen, spielt sich der Prozeß in letzteren ab, etwa ein Erythem, eine Urtikaria. Die Auswahl der Schockgewebe treffen die Allergene, die eine verschiedene Affinität zu den einzelnen Zellverbänden besitzen. Bloch<sup>2</sup> 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 Urbach<sup>3</sup> durchgeführte Versuche bestätigen die Hypothesen Blochs. Ist beim Ekzem das Epithel betroffen, so sind aber stets Gefäßapparate und Kutis mitbeteiligt. In Versuchen von Bloch und Jaeger, neueren von Schürch 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 kutanen 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<sup>5</sup> stammt eine

<sup>1</sup> Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1925. Bd. 18.

<sup>2</sup> XIV. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft. 1925. Dresden.

<sup>3</sup> Arch. f. Dermat. u. Syph. 1924. Bd. 148.

<sup>4</sup> Klin. Med. 1925.

<sup>5</sup> Sitzung der dermatolog. Gesellsch. zu München 1924.

Prüfungsmethode der Ekzembereitschaft. Es wird ein mit einer Testsubstanz getränktes Leinwandläppchen dem zu prüfenden Individuum auf die Haut gelegt. Als Testsubstanzen werden Formol, Terpentin, Arnikatinktur, Sublimat, Jodoform, Primelblätter u. a. 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. Diese 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. Coke<sup>1</sup> 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-anaphylaktoide Idiosynkrasie hinter dem Ekzem zu stecken, deren Spezifität dann allerdings später bedeutend nachläßt. Wir haben gerade davon gesprochen, daß die bei der Läppchenprobe positiv reagierenden Normalindividuen als latente, „virtuelle“ Ekzematiker angesehen werden können. Nun ist nach Bloch interessant, daß diese Latente Ekzematiker 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, „anaphylaktoiden“ 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 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 Schockgewebes allmählich ein Spezifitätsverlust eintritt

<sup>1</sup> l. c.

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.

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. White<sup>1</sup> glaubt, daß 80% der chronischen Ekzeme durch alimentäre Sensibilisierung verursacht sind. Nach Blackfan<sup>2</sup> gaben von 27 Kranken 22 positive Hautreaktionen mit den üblichen Extrakten. Ramirez<sup>3</sup> 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 Fischer<sup>4</sup> beschuldigen besonders Getreide, Reis, Eiereiweiß, Kartoffeln. Bei Schloß<sup>5</sup> 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. Auch Scott O. Keefe<sup>6</sup> stellte in 41% der Fälle positive Hautallergie bei Kindereczem fest. Nach Storm van Leeuwen<sup>7</sup> 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 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.

Daß zahlreiche chemische und arzneiliche Produkte nicht selten bei idiosynkratischen Individuen Ekzeme veranlassen, ist im Kapitel IV mehrmals erwähnt. Ich erinnere nur an das Nickelekzem S. 69. Widal, Abrami und Joltrain<sup>8</sup> sahen ein akutes Ekzem durch den Kontakt mit Emetin auftreten. Die darauf mit Emetin ausgeführte Hautreaktion ergab eine erythematös-vesikulöse Dermatitis.

Besonders häufig allergisch, bzw. mit allergischen Erscheinungen vereinigt, scheint der Prurigo Besniers zu sein. Ich habe S. 134 schon einmal dieses Hautleiden erwähnt. Haxthausen<sup>9</sup> 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. 61 beschriebene Fall von Fischidiosynkrasie litt z. B. an Lichen Vidal.

<sup>1</sup> Journ. of cutan. dis. 1916. t. XXXIV.

<sup>2</sup> Americ. journ. of dis. of children. 1916. XI.

<sup>3</sup> Arch. of dermat. and syph. 1922. t. II.

<sup>4</sup> La Presse méd. 1922. Nr. 32.

<sup>5</sup> Americ. journ. of dis. of childr. 1920. t. XIX.

<sup>6</sup> Boston med. and surg. journ. 1920. Bd. 183.

<sup>7</sup> Allerg. Erkrankungen. J. Springer 1925.

<sup>8</sup> La Presse méd. 1912. Nr. 32.

<sup>9</sup> Kongreß der Deutsch. dermatol. Gesellsch. 1925. Dresden.

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. 99 das Beispiel eines Ekzemfalls angeführt, der durch Hyperthermaninjektion sehr günstig beeinflußt wurde, nachdem jede äußerliche Therapie versagt hatte. Coke<sup>1</sup> lobt auch für Pruritus und Ekzeme sehr die autogene koliforme Vakzine von Danysz (S. 107). Er beschreibt einen Fall, bei dem das Exanthem über die Vorderarme, das Skrotum und das Gesäß ausgebreitet war. Nach Beendigung einer 10tägigen Behandlung mit der genannten Vakzine war der Ausschlag verschwunden.

---

Wenn ich mit diesem 20. 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 zu Liebe zu übersehen und zu vernachlässigen, müßte als Rückschritt objektiv wissenschaftlichen Denkens bezeichnet werden.

---

<sup>1</sup> l. c.

## Anhang.

Ich möchte zur Erleichterung einer genauen Anamnese schließlich noch folgenden Fragebogen anführen, der die Erweiterung und Ergänzung eines schon längere Zeit von mir benützten darstellt:

## Fragebogen

von (Name oder Zeichen): ..... Beruf: ..... Alter: .....

Diagnose (vom Arzt auszufüllen): ..... Datum: .....

## A. Eltern der 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. Wieviele Geschwister haben Sie?
12. Das wievielte Kind sind Sie?
13. Wieviele 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. Wieviele Kinder haben Sie?
17. Waren in der Ehe Abgänge, Frühgeburten, Zwillinggeburten 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 irgend eine 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 melancholischen (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 öfter Kopfweh, Migräne (halbseitiges Kopfweh), Erbrechen?
47. Hatten Sie schon Kollikanfälle? (Sehr heftige Leibscherzen, Gallensteinkolik, 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. Bemerken 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 (sog. 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, kurzdauernden Schnupfen?
62. Sind Sie besonders empfindlich gegen den Genuß von Eiern, von Fischen, Erdbeeren oder dgl., haben Sie überhaupt unüberwindliche Abneigung gegen manche Speisen, Gerüche und 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.
  - 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 Schlachttiere, 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 irgend einem 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 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 Ihrer Familie sog. Bluter? Haben Sie manchmal blaue Flecken an der Haut?
67. Hat irgend eine 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? Ekklampsie (Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit)?

**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 oder Gerüche, Staubeinatmungen oder sonst irgend etwas die Anfälle aus? Vielleicht auch nur die Erinnerung an irgend etwas?
87. Was für Mittel benützten Sie schon, welche wirkten am besten?

## Namenregister.

- Abderhalden 12, 16, 17.  
 Abel 21.  
 Abrami 47, 96, 133, 135, 137, 191.  
 Achard 97, 115, 148.  
 Acton 121.  
 Adelsberger 90.  
 Adkinson 119, 120.  
 Akerland 156.  
 Aktinson 37.  
 Alajouanine 113.  
 Albrecht 170, 178.  
 Alda 164.  
 Alexander 105.  
 Allers 170.  
 Ammon 7.  
 Ance1 95.  
 Ancona 43, 53, 56, 74, 103, 108, 121, 124, 129, 131.  
 Appelmans 46.  
 Arjeff 100.  
 Arloing 83.  
 Arneth 88, 97.  
 Arnold 39.  
 Arnoldi 9, 89.  
 Ascoli 137.  
 Atzroff 70.  
 Aubertin 87.  
 Auer 12.  
 Auld 72, 96, 123.  
  
 Bagliß 18.  
 Bagøe 128, 134.  
 Bail 30.  
 Ballif 46.  
 Bandelier 104, 126.  
 Bange 124.  
 Barath 85.  
 Barber 154.  
 Barth 118.  
 Baruch 161.  
 Basher 112.  
 Bastai 84.  
 Bauer, J. 3, 33, 38, 50, 120, 126, 186.  
 Bayer, G. 40, 54.  
 v. Behring 2, 3, 50, 52.  
 Belaieff 62.  
 Bell 128.  
 Benjannes 143.  
 Berger 17, 26, 54, 86.  
 Bernard, Claude 130.  
 Bernoulli 152.  
 Bernton 141, 143, 145.  
  
 Besancon 84.  
 de Besche 37, 82, 128, 129.  
 Besniers 192.  
 Bessau 28.  
 Bickel 10.  
 Biedl 12, 18.  
 Bien 37, 43, 124, 129.  
 Bigwood 10.  
 Binswanger 160, 168.  
 Bisgaard 171.  
 Black 138, 142, 143.  
 Blackfan 191.  
 Blamoutier 72, 73, 111, 143, 149, 153, 164.  
 Blaschko 69.  
 Blickert 70.  
 Bloch 66, 189, 190.  
 Bloom 24.  
 Bolten 47, 48, 119, 154, 169.  
 Bondytscheck 157.  
 Bonnamour 100.  
 Bordet 26.  
 Bosson 22.  
 Bouin 95.  
 Bouveyron 100.  
 Brabant 103.  
 Braun 60.  
 Brissaud 96.  
 Brodin 20.  
 Brösamlen 87.  
 Brown 71, 118, 135.  
 Brown-Sequard 161.  
 Bruck 56, 66.  
 Brühl 171.  
 Brügelmann 125.  
 Brüning 138.  
 Brummer 70.  
 Bruns 162.  
 Brunton 162.  
 Brusa 30.  
 Buchanan 120, 180.  
 Bürger 7.  
 Burr 169.  
 Buschmann 90.  
 Busson 82.  
  
 Caesar 160.  
 Cahn 100, 127.  
 Carlson 21.  
 Cassirer 112, 150.  
 Castelli 28.  
 Castelnau 119.  
 Cattopetti 88.  
 Caulfield 103, 146.  
  
 Charpentier 128.  
 Chiari 93.  
 Chiray 167.  
 Chvostek 135.  
 Claude 119.  
 Mc Cleave 158.  
 Clock 140, 144, 147, 148.  
 Closa 21.  
 Cluzet 10.  
 Coca 3, 4, 5, 6, 31, 33, 35, 36, 37, 53, 149.  
 Coke 71, 72, 94, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 107, 164, 172, 190, 192.  
 Connel 124.  
 Constantinescu 47.  
 Cooke 31, 35, 36, 37, 121, 122, 125, 128, 139, 149.  
 Costa 118.  
 Cowell 21.  
 de Crinis 169, 170, 171.  
 Croftan 159.  
 Cunningham 27.  
 Curschmann 47, 93, 94, 133, 135, 150, 159, 162.  
 Curtis Brown 165.  
 Czerny 40.  
  
 Dale 9, 13, 16, 18, 20, 21, 24, 54, 95, 96.  
 Danysz 107, 165, 192.  
 Davis 41.  
 Dean 44.  
 Denecke 14.  
 Deutschmann 86, 155.  
 Diethlen 152.  
 Dietrich 30.  
 Dieudonné 79.  
 Doerr 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 41, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 64, 123, 182, 187, 188.  
 Doi Yasukazu 20.  
 Mc Donall 21.  
 Dowell, Mc 20.  
 Drey 137.  
 Drummond 135.  
 Du Bois-Reymond 159, 161.  
 Dudley 21.  
 Düring, E. v. 55, 134.  
 Duke 37, 70, 72, 112, 136, 146.  
 Dumollard 90.

- Dunbar 138, 148.  
 Dupasquier 90.  
 Duquaire 100.  
 Dyer 39.
- Ebbecke 114, 115.  
 Ecker 28.  
 Edgeworth 172.  
 Eggstein 10.  
 Eggston 122.  
 Ehrhard 15.  
 Ehrlich 33.  
 Eichwald 93.  
 Eisner 138, 149.  
 Elias 158.  
 Emmerich 183.  
 Engelmann 90.  
 Epifanio 137.  
 Eppinger 24, 85, 114, 118,  
 119, 156.  
 Eskuchen 139, 148.  
 Ettinger 89.  
 v. Eyweck 22.
- Falta 85.  
 Falkenhain 173.  
 Faschingbauer 117.  
 Faust 60, 61, 109.  
 Feigl 55.  
 Fenyvessy 13.  
 Fischer 87, 134, 191.  
 Fischer, H. 168.  
 Fischl 67, 111.  
 Fischler 14.  
 Flaudin 115, 148.  
 Flörkner 138.  
 Fondan 87.  
 Fox 191.  
 Forssmann 28.  
 Frank, E. 180, 181, 182, 183.  
 Fraenkel 173.  
 Frasey 154.  
 Freemann 57.  
 Freser 44.  
 Freudenthal 91.  
 Freund 8, 13, 18, 40, 54, 64,  
 98, 174, 175, 176.  
 Friedberger 6, 11, 13, 26, 28,  
 29, 82, 187.  
 Fröhlich 92, 93, 161.  
 Frommel 10.  
 Frossard 68.  
 Frugoni 43, 74, 93, 96, 127,  
 131, 135, 137.  
 Futaki 98.
- Gale 90.  
 Galup 118, 135.  
 Gard 44.  
 Garel 149.  
 Garrelou 46.  
 di Gaspero 173.  
 Gänßlen 43, 86, 154, 164.  
 Geber 112.
- Gelsna 168.  
 Gerault 89.  
 German 26.  
 Gerstenberger 41.  
 Gildemeister 114.  
 Glaser 56, 89, 90, 91, 99.  
 Gordon 133.  
 Gorke 12.  
 Gottlieb 18, 40, 54, 95.  
 Gottschalk 98, 137.  
 Goudberg 169.  
 Gould 133.  
 Gow, A. E. 96.  
 Graham 105.  
 Graut 24.  
 Grimm 136.  
 Grödel 137.  
 v. Groer 73.  
 Grosser 43.  
 Großmann 25, 165.  
 Gruber 98.  
 Guggenheim 24, 25.  
 Guggisberg 176.  
 Gundlach 22.  
 Guth 41.
- Hacke 149.  
 Hagen 42.  
 Hagueneau 103, 127.  
 Hahn 89, 159, 160, 163.  
 Haig 159, 169.  
 Hajos 44, 95, 75, 106, 137,  
 173.  
 Hall 161, 162.  
 Hamburger 49.  
 Hanhart 43.  
 Haries 167.  
 Harkavy 165.  
 Harkey 124.  
 Harop 182.  
 Hart 118.  
 Hartmann 170, 173.  
 Hartock 11, 29.  
 Hashimoto 15, 16, 97.  
 Haudowsky 26.  
 Hauke 18, 21, 23.  
 Haxthausen 191.  
 Heckmann 105, 124.  
 Heinecke 86, 155.  
 Le Heux 25.  
 Heller 91.  
 Hennoch 179, 180, 181, 182,  
 185.  
 Hermanndörfer 177.  
 Heß 25, 118, 119, 156, 176.  
 Hescheles 60, 109.  
 Hetenyi 163.  
 Heubner 18, 33.  
 Heupke 166.  
 Heydner 68.  
 Hiki, Yoshiynki 45, 95.  
 Hilpert 161, 166.  
 Hintge 28.  
 Hinzelmann 175.  
 Hirsch 10.
- His 34, 186.  
 Hodoras 113.  
 Hofbauer 134, 176, 177.  
 Hoff 90, 91.  
 Hoffmann 86.  
 Holm 41.  
 Holyer 42, 88.  
 Homma 86.  
 Hooker 19, 32.  
 Hopkin 80.  
 Houssey 46.  
 Howel 119.  
 Huber 84, 117.  
 Hueber 70.  
 Hülse 176, 177.  
 Hurst 135.  
 Hussy 25, 177.
- Irvy 22.  
 Iwerson 63.
- Jackson 27.  
 Jacquelin 133.  
 Jadasohn 113, 189, 190.  
 Jaeger 189.  
 Jakob 70.  
 Jalowicy 70.  
 Jarloev 171.  
 Januschke 93.  
 Jayerda 143.  
 Joltrain 133, 191.  
 Jong 84.  
 Jørgensen 134.  
 Jungmann 138.
- Kämmerer 4, 34, 42, 49, 79,  
 81, 83, 112, 117, 124, 125,  
 126, 151, 167, 178, 179.  
 Käß 138.  
 Kahn 110.  
 Kallert 111.  
 Kamman 146.  
 Kappis 119.  
 Karasawa 60.  
 Karczag 39, 43, 49.  
 Katsuma, Abe 20.  
 Katz 67.  
 Kauffmann 170.  
 Karzner 28.  
 Keeton 22.  
 Keilmann 43.  
 Kellaway 21, 95.  
 Kepinow 46.  
 Kern 128.  
 Kirschbaum 22.  
 Klausner 56, 66.  
 Klee 25, 165.  
 Klewitz 137.  
 Kleyn, de 184.  
 Klinkert 4, 42, 48, 55, 84.  
 Klopstock 30.  
 Kobert 61.  
 Kobryner 91.  
 Koch 22, 30.  
 Koeßler 21, 84.

Kofmann 10.  
 Kolle 6.  
 Kongis 58.  
 Kofoed 58.  
 Koopmann 106.  
 Koskowski 92.  
 Korybat 157.  
 Köbler 18, 23, 117.  
 Krabbel 66.  
 Krafft-Ebing 161.  
 Krainsky 170.  
 Kraus 12, 18, 22, 170.  
 Krehl 85.  
 Kreindler 90.  
 Kretschmer 159.  
 Krey 126.  
 Krogh 182.  
 de Kruif 26, 27.  
 Kühn 58.  
 Kumietowicz 92.  
 Kümmel 137.  
 Küstner 36, 56, 61, 77.  
 Kuttner 157.  
 Kylin 119.  
 Kyrle 68, 69.  
  
 La Barre 10.  
 Lacorche 186.  
 Laidlaw 16.  
 Lambert 95.  
 Lambranzani 171.  
 Landsberg 90.  
 Landsteiner 7, 8.  
 Langer 109.  
 Langeron 83.  
 Lanzenberg 46.  
 Larsen 81, 105, 125, 128, 171.  
 Laudenheimer 48, 94, 159, 163.  
 Lederer 99.  
 Leidig 37.  
 Lelong 68.  
 Lennox 170.  
 Lenz 119, 120, 168.  
 Lereboullet 68.  
 Lermoyez 89, 113, 144.  
 Leschke 9, 19.  
 Levysohn 175.  
 Lewin 2.  
 Lewis 24, 115.  
 Lian 118.  
 Liebermeister 100.  
 Lier 111.  
 Liesk 10.  
 Lieutaud 172.  
 Lim 23.  
 Lindemann 184.  
 Linser 115.  
 Loewe 169.  
 Löhr 97.  
 Longkope 37, 71, 149.  
 Lossen 137.  
 Low, R. Cr. 189.  
 Löwenstein 29.  
 Löwy 40.  
 Lubbers 164.

Luce 55.  
 Luckhardt 21, 22.  
 Ludwig 176.  
 Lueg 126.  
 Lührs 163.  
 Lui 171.  
 Luithlen 95, 98.  
 Lüttichau 46.  
 Lutz 52, 70.  
  
 Mackenzie 32, 146, 172.  
 Magnus 25.  
 Majos 51.  
 Makai 40, 63.  
 Manoiloff 56.  
 Manwaring 9, 14, 15, 20, 21,  
 22, 111, 134, 176, 188.  
 Marchand 116.  
 Marfan 38, 62.  
 Marino 21.  
 Martenstein 112.  
 Martins 33.  
 Marum 137.  
 Matheson 22, 23.  
 Marx 118.  
 Mauther 9, 15.  
 Mayr 86.  
 Mayr, J. K. 68, 86.  
 Mendéléef 10.  
 Mendel, Kurt 160, 167.  
 Meyer 95, 161, 171.  
 Meyer, A. 49.  
 Meyer-Bisch 101.  
 Meyer, Erich 183.  
 Meyer, Kurt 8.  
 Meyer, W. 170.  
 Michels 87.  
 Mietling 90.  
 Milhaud 10.  
 Miller 164.  
 Mills 27.  
 Mino 90.  
 Mita 187.  
 Möbius 158, 160, 161.  
 Mohr 176.  
 Moll 38, 63.  
 Monaco 21.  
 Moncorp 86.  
 Monziols 90.  
 Moos 118.  
 Morawitz 75, 106, 107, 117,  
 126, 136.  
 Moro 6, 40, 42, 55.  
 Mosler 118.  
 Mosso 162.  
 Much 8.  
 Müller, E. F. 41, 89, 91, 97.  
 v. Müller, Fried. 83, 114, 116,  
 126, 135, 136, 185.  
 Müller, L. R. 114, 161, 162.  
 Müller, Otfried 3, 38, 42, 87.  
 Müller und Heß 25.  
 Musante 15.

Nagayama 18, 21.  
 Nägeli 85.  
 Nast 164, 165.  
 Neißer 113.  
 Neubauer 84, 86, 155, 156.  
 Neudas 152.  
 Nevkovich 47.  
 Nicol 172.  
 Nicolas 90.  
 Nittieu 143.  
 Noeggerath 73.  
 Noervig 171.  
 Noewig 171.  
 Novak 93.  
 Novy 27.  
  
 Oberholzer 168.  
 Obermeier 8.  
 O'Connor 170.  
 Odermatt 161.  
 Ogata 82.  
 Oliver 133.  
 Oppert 38, 62.  
 Orzechowski 168.  
 Osborne 7, 8, 60.  
 Otto 33.  
  
 Paddock 105.  
 Pagniez 110, 115, 116, 123,  
 164, 165, 172.  
 Pal 51.  
 Parisius 42.  
 Park 32.  
 Parrhon 46.  
 Pasture Valley-Radot 71, 72,  
 73, 95, 103, 111, 127, 143,  
 149, 153, 164, 165.  
 Pastrovich 160.  
 Paul 23.  
 Peary 161.  
 Pehagnani 82.  
 Peschkin 37, 123, 124, 125,  
 128, 133.  
 Petren 93.  
 Pfaff 59.  
 Pfalz 126.  
 Pfauner 84.  
 Pfeiffer 169, 170.  
 Philips 153, 160.  
 Pick 8, 9, 15, 26, 29, 44, 97,  
 111, 116, 131.  
 Petz 160.  
 Pieret 169.  
 Pietroforte 99.  
 Pilz 175.  
 Pineles 178.  
 Piners 143, 144, 145.  
 Pirquet 1, 3, 4, 5, 6, 32, 49,  
 63, 187.  
 Pistocchi 46.  
 Pöhlmann 137.  
 Pöhlmann, C. 137.  
 Pönddorf 103.  
 Popea 47.  
 Popper 90.  
 Pottenger 119.

- Pourron 90.  
 Prausnitz 36, 56, 61, 77, 138, 146.  
 Preisich 49.  
 Pritzel 137.  
 Progalski 73.  
 Pugh 171.  
 Pulay 114.  
 Pulvermacher 189.
- Quincke 86, 94, 150, 162, 185, 187, 188.
- Raap 27.  
 Rachford 158.  
 Rackemann 105, 122, 125.  
 Ramirez 71, 74, 101, 102, 121, 145, 149, 191.  
 Ranke 99, 100.  
 Ransow 160.  
 Rapp 136.  
 Ratzer 127.  
 Rouzand 163.  
 Roulston 164.  
 Recht 85.  
 Reichmann 118.  
 Reidle 73.  
 Reinhold 136.  
 Remond 163.  
 Renon 133.  
 Rhoete 169.  
 Richet 6, 29, 60.  
 Ritter 134.  
 Rittmann 117, 138.  
 Ritz 26.  
 Roberts 44.  
 Roch 118.  
 Roeder 70.  
 Roger 104, 125.  
 Rollestone 96.  
 Rolly 49, 98.  
 v. Romberg 87.  
 Rosenberg 90.  
 Roßbach 156.  
 Roth 23, 40, 123.  
 Rothlin 22.  
 Röpke 104, 125.  
 Rösler 89.  
 Rößle 4, 16.  
 Rouzand 163.  
 Rüdlin 168.  
 Rumpf 49.  
 Rusznyak 40.
- Sabadini 72, 91.  
 Sachs 26, 28.  
 Saint Girons 29.  
 Sale 8.  
 Salomon 64, 116.  
 Santenoise 46, 172.  
 Sauerbruch 138.  
 Savini 47, 48.  
 Scheby-Buch 179.  
 Scheffler 114.
- Schenk 20, 21, 24.  
 Schelven 166.  
 Scheppegrell 137, 142, 143.  
 Scherber 66.  
 Schick 6, 32.  
 Schiff 98, 118, 122.  
 Schilling 42, 88, 91, 136, 173.  
 Schittenhelm 6, 10, 12, 15, 17, 18, 24, 41, 63, 69, 81, 83, 155, 157, 158, 187.  
 Schlapp 23.  
 Schlecht 83, 85, 87.  
 Schlesinger 164, 186.  
 Schlink 119.  
 Schloß 40, 57, 71, 81, 110, 111, 191.  
 Schönlein 179, 180, 181, 182, 185.  
 Schorer 48, 94, 152, 157.  
 Schottmüller 75, 106.  
 Schreiber 88.  
 Schröder 90, 126.  
 v. Schröder 90.  
 Schubiger 150.  
 Schultz 118.  
 Schultz, W. H. 9, 13.  
 Schultze 159, 163.  
 Schulz-Dale 30.  
 Schulz, J. H. 173.  
 Schürch 189.  
 Schwenker 85.  
 Scimone 82.  
 Scott, O. Keefe 191.  
 Seeliger 12.  
 Selfridge 139.  
 Selters 30, 49, 100.  
 Serra, Costa 91.  
 Sestini 46.  
 Siemeas 34.  
 Sievers 90, 91.  
 Skarzynska, Marie 22.  
 Slewijk 11.  
 van Slyke 12.  
 Smith 19, 58.  
 Sodeli 46.  
 Soudens 91.  
 Spain 37, 139.  
 Spassitsch 83.  
 Spiethof 115.  
 Spiro 84.  
 Spitzer 162.  
 Sumbal 21.  
 Sunner 41, 44.  
 Sutton 146.  
 Staehelin 109, 136.  
 Stahl 41, 126.  
 Starkenstein 98.  
 Stäubli 83, 84, 86, 155, 156.  
 Steensma 115.  
 Stein 159, 160, 162, 163.  
 Steinfield 133.  
 Sterling 133.  
 Stern 49.  
 Sticker 4, 34, 39, 50, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 134.
- Stiefler 55, 67, 160.  
 Stiel 70.  
 Stockinger 69.  
 Storm van Leeuwen 8, 37, 43, 53, 68, 70, 72, 74, 75, 77, 78, 81, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 104, 107, 108, 111, 115, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 148, 153, 158, 165, 166, 169, 173, 177, 184, 191.  
 Straßburger 167.  
 Strauß 170, 177.  
 Strebel 146.  
 Strouse 110, 112, 113.  
 Strümpell 156, 164, 166.
- Tauszk 126.  
 Tedeschi 133.  
 Tenani 153.  
 Tennenbaum 22.  
 Thannhauser 184, 185.  
 Thieme, J. 68.  
 Tinet 172.  
 Tintemann 169.  
 Tissot 160.  
 Thomas, W. 75, 105, 106.  
 Thomsen, Oluf 11.  
 Tonietti 10, 24, 32, 41, 63, 83, 157.  
 Török 113, 114, 115, 151.  
 Touton 70.  
 Traubaud 128.  
 Traugott 67.  
 Trendelenburg 117.  
 Triboulet 167.  
 Trousseau 39, 159.  
 Tudoren 173.  
 Turnbull 57.  
 Turretini 153.  
 Tyauck 175.
- Ulrich 159, 162.  
 Underbill 23.  
 Urbach 189.  
 Ustvedt 63.
- Varekamp 37, 43, 122, 124, 129.  
 Vaughan 145, 187.  
 Veer, van der 31, 35, 73, 121, 123, 127, 143.  
 Veitch 96, 105.  
 Vloednan 22.  
 Vloten 65.  
 Voegtlin 39.  
 Volhard 176, 177, 178.  
 Volk 56.  
 Vollbracht 75, 94, 149.  
 Vollmer 171.  
 Vorschütz 97.  
 Vortisch van Vloten 65.  
 Vries, Re de 74.

- |  |  |                     |
|--|--|---------------------|
| Walker 71, 73, 74, 76, 81,<br>125, 143, 144, 145, 149. | Wertheimer 16.   | Worms 88, 91.       |
| Walle, de 45, 46, 47, 48.                              | West 126.  | Wright 170.         |
| Wallis 172.  | White 51, 191.   | Wuth 171.           |
| Ward 123.  | Whitfield 37.  |                     |
| v. Wassermann 30, 187.                                 | Wichmann 90.   | Yasukazu, Doi 20.   |
| Watson 140.  | Wicket 124.  | Yoshiynki, Hiki 45. |
| Weber 162.   | Widal 16, 35, 47, 57, 71, 88,<br>89, 94, 95, 96, 133, 135,<br>137, 152, 164, 183, 191. | Zangemeister 175.   |
| Weichardt 12, 18, 138, 148,<br>155, 158, 175, 187.     | Wiehl 152.   | Zeißler 70.         |
| Weidenfeld 66.   | Wiener 156, 157.   | Zeydner 166.        |
| Weil 14.   | Williams 10.   | Zieler 2, 56.       |
| Weinschenk 185.  | Winternitz 113.  | Zinseer 175.        |
| Wells 7, 8, 14, 60.                                    | Wirz 114.  | Zöllner 175.        |
| Werlich 118.   | Wodehouse 76.  | Zondeck 119.        |
| Wernecke 136.  | Wolff 77, 138, 148.  | Zunz 10.            |
| Wernscheid 127.  | Wolff-Eisner 138, 149, 187.  | Zweifel 175.        |

## Sachregister.

- Abbauprodukte des Eiweißes 86.  
Ablesen der Resultate 81.  
Abrin 58.  
Adalin 67.  
Adenoide 80.  
Adrenalin 10, 45, 92, 115, 163.  
Adsorption von Serumstoffen 26.  
Afenil 93.  
Agar-Agar 26.  
Aktivität der Antigene 54.  
Albinoratten 39.  
Albinotische Tiere 43.  
Albumin 78, Fraktion 146.  
Allgemeinreaktion 81.  
Allergene 8, Natur der 61, 70.  
Allergengruppen, wichtigste 71.  
Allergie, Definition der 5.  
— der Haut 42.  
— gegen Hühnerei 62.  
— gegen Nahrungseiweiß 40.  
— primäre spezifische 35, 37.  
— polygene 123.  
— spezifisch-nervöse (Moro) 42.  
Alkalireserve 10.  
Alkaloidbindung im Blut von Allergikern 70.  
Allergische Erkrankungen, Definition der 5.  
Ambrosiaarten 29.  
Ameisensäure 109.  
Amine 12.  
— biogene 24.  
— proteinogene 166.  
Aminosäuren 8, 18.  
Anaerobenflora 110.  
Anaerobier 99.  
Anamnese 70.  
Ananas 71.  
Anaphylaktogen 6, 29, 30.  
Anaphylatoxin 11, 13, 19, 26.  
Anaphylatoxinbildung in vitro 17.  
— anaphylaktische Reaktion, Wesen der 11.  
Anaphylaxie, Symptome 9.  
— Kennzeichen 9.  
— passive 12, 29, 33.  
Angioneurose 150.  
Angewöhnung 1.  
Anlage, degenerative 38.  
— hereditäre 31.  
Antianaphylaxie 28.  
Antifebrin 66.  
Antifermentativ wirkendes Mittel 111.  
Antigen 16.  
— komplexes 17.  
Antikörper 8.  
— fixe 56.  
Antikörper, heterogenetische 27.  
— selbständige 37.  
— vererbare 33.  
Antiparamäzienserum 16.  
Antiphlogistischer Effekt der Proteinkörper-  
therapie 98.  
Antipyrin 57, 65, 66, 83.  
— Idiosynkrasie 95.  
Arsenik 68.  
Artspezifität 8.  
Arzneimittel 64.  
— allergene 83.  
— Idiosynkrasie 95, 111.  
Arzneitoxikose 86.  
Arthritismus 38, 85, 120, 185.  
Asthma 47, 82, 149, 151, 171, 178.  
— experimentelles 83, 93, 94.  
— genitale und thyreogenes 135.  
— und Hautkrankheiten 134.  
— und innere Drüsen 135.  
— Mittel, holländisches 136.  
— nutritive Form des 122.  
— operative Behandlung 137, 149, 151, 171,  
178.  
— zur pathologischen Anatomie des 117.  
— psychopathisches 122.  
— toxisches 122.  
— und Tuberkulose 126.  
— thymicum 136.  
Ascarus 129.  
Aspergillus fumigatus 74, 104, 132.  
Atemzentrum 93, 117, 189.  
Athyrose 47.  
Atopene 33.  
Atophan 67.  
Atropin 93.  
Aufspaltung von Eiweißkörpern 17.  
Augenprobe 129, 142.  
Auslöschphänomen 28.  
Austern 60, 71.  
Auswurf 80.  
Autointoxikation der Leber 44.  
— gastrointestinale 111.  
Autokolloidoklasie a frigore 183.  
Autoserotherapie 115.  
Autoserumtherapie 148.  
Autosuggestion 118.  
Autovakzine 124, 154.  
Azetonämie 157.  
Azidose 10.  
Azolverbindungen 66.  
Bärenraupe 60.  
Bact. coli 23, 29.

- Bakterien 18, 23, 72, 74, 75, 104, 112, 124, 132.  
 Bakterienarten 75.  
 Bakterienbefunde aus Sputum 75.  
 Bakteriextrakte 80.  
 Bakterienprodukte 132.  
 Bakterienproteine 29, 187.  
 Bakterienvakzine 75.  
 Balance, endokrine 19.  
 Bananen 71.  
 Bandwürmer 60.  
 Basedow 47.  
 Basedowsche Krankheit 135.  
 Bauchgefäße 9.  
 Baumpollen 139.  
 Begleitsubstanz, reizende von Allergenen 44.  
 Beihilfen für die Antigenwirkung 8.  
 Bereitschaft 34.  
 Beschäftigung 28.  
 Bettmaterial in Matratzen und Kissen 74, 104, 131, 132.  
 Bienengift 109.  
 Birnen 59, 71.  
 Blasenmethode 43 (Gänßlen).  
 Bleiasthma 133.  
 Blockierung der Retikuloendothelien 15.  
 Blütezeiten 140.  
 Blut 9.  
 — Alkaleszenz 9.  
 — defibriniertes 18.  
 — Fleckenkrankheit 179.  
 — Gerinnbarkeit 9.  
 — Histaminwirkung 23.  
 — Leukopenie 9.  
 Blutdruck 18.  
 Blutdrucksenkung 9, 20, 88.  
 Bluteindickung 20.  
 Blutfremdheit 174, 183, 192.  
 Blutfremdwerden 97.  
 Blutgerinnbarkeit 9, 88.  
 Blutgerinnung 26.  
 Blutkrankheiten 192.  
 Blutplasma 8.  
 Blutplättchen 18.  
 Blutplättchenabnahme 9.  
 Blutplättcheneosinophilie 9.  
 Blutplättchenverminderung 88, 98.  
 Bohnen 71, 102.  
 — türkische 71, 74.  
 Bohnenkrankheit 58.  
 Brasilnuß 71.  
 Brennessel 109.  
 Bronchialasthma 37, 156.  
 Bronchialmuskelkrampf 20.  
 Bronchialmuskulatur 13.  
 — hypertrophische 14.  
 Bronchialzentrum 118.  
 Bronchien 124.  
 Bronchomykose 183.  
 Bronchospasmus 116.  
 Brot 153.  
 Brunstgifte 61.  
 Buchweizen 133.  
 Buchweizenerkrankung 58.  
 Bufidin 61.  
 Calcium 93.  
 Cantharidin 109.  
 CO<sub>2</sub>-Spannung der Alveolarluft 176.  
 Codein 68.  
 Colica mucosa 156.  
 Colitis mucosa 41.  
 Champagner 124.  
 Charcot-Leydensche Kristalle 116, 155.  
 Chemikalien 111.  
 Chemische Vorgänge bei der anaphylaktischen Reaktion 16.  
 Chemotaxis 83.  
 — positive 87.  
 Chinin 19, 64.  
 Chininfieber 65.  
 Chininkräuze 64.  
 Chinondiin 134.  
 Chloralhydrat 67.  
 Chlorbarium 161.  
 Cholin 24.  
 Chorea 86.  
 Dalesche Versuchsanordnung 13, 54.  
 Danysyvakzine 107.  
 Darm, Beziehungen zu Histamin 22.  
 Darmasthma 156.  
 Darmflora 111.  
 Darmkatarrh, eosinophiler 83, 155.  
 — — Rektoskopie 155.  
 — eosinophile Schübe und Intervalle 156.  
 Davos 130.  
 Dekarboxylierung 18.  
 Dermographismus 43, 91, 113.  
 Desamidierung 18.  
 Desensibilisierbarkeit 11.  
 Desensibilisierung bei Heufieber 145.  
 — während der Blütezeit 145.  
 Diagnostische Prüfung auf Allergie 70.  
 Dialyse der Extrakte 77.  
 Diamine 18.  
 Diät 94, 115, 158.  
 Diathese 2.  
 — allergische 31, 33, 74, 120, 123.  
 — arthritische 184.  
 — eosinophile 84.  
 — exsudative 156, 189.  
 — — neuroarthritische 38.  
 — gichtige 47.  
 — hämorrhagische 43, 150.  
 — und Infektionskrankheiten 188.  
 — kolloidoklasische 35.  
 Digalen 68.  
 Disposition, allergische 33, 139.  
 Drogen 133.  
 Drüsen, innere 45.  
 Durchfälle 9.  
 Durchlässigkeit der Kapillaren 20, 43.  
 — des Darmes 44, 155.  
 Dustasthma 127.  
 Ecksche Fistel 14.  
 Eier 57, 59, 62, 73.  
 Eierallergie 55.  
 Eiereiweiß 71, 111, 123.  
 Eigelb 71, 153.  
 Eigenserumbehandlung 97, 115, 116.

- Eiter 80.  
 Eiterherde 112.  
 Eiweißabbau, parenteraler 12,  
 Eiweißabbauprodukte 22, 98.  
 Eiweißextrakte aus Fleisch 78.  
 Eiweißkörper 6.  
 Eiweißnatur der Allergene 77.  
 Eiweißspaltprodukte 12.  
 Eiweißzerfallsprodukte 137.  
 Eiweißzerfall, vermehrter 176.  
 Eklampsie 174.  
 — Albuminurie 177.  
 — angiospastische Zirkulationsstörung 177.  
 — Hirnanämie 177.  
 — krampffördernde Stoffe im Blut 177.  
 — Nephropathie 177.  
 — Pepton im Blut 177.  
 Ekzem 64, 99, 188.  
 — alimentäre Entstehung 190.  
 — Ätiologie 189.  
 — Arthritismus 189.  
 — dispositionelles Moment 189.  
 — endogen gebildete Giftstoffe 190.  
 — und Idiosynkrasien 190.  
 — Kombination mit Asthma und Heufieber 190.  
 — Nahrungseiweißanaphylaxie 190.  
 — Prüfungsmethode der Bereitschaft 190.  
 — Spezifitätsverlust 190.  
 Ekzematiker, latente 190.  
 — alimentäre Allergene 191.  
 — autoforme, koliforme Vakzine 192.  
 — Eiereiweiß 191.  
 — Getreide 191.  
 — Hautvulnerabilität 191.  
 — Kartoffeln 191.  
 — Kuhmilch 191.  
 — Reis 191.  
 — Therapie 192.  
 Emetin 191.  
 Empfindlichkeit 120.  
 Encephalitis haemorrhagica 68.  
 Endotoxine 29.  
 Enkelgeneration 33.  
 Entamoeba coli histolytica 121.  
 Ente 71.  
 Entenfedern 73, 74.  
 Enteritis allergica 156.  
 Enteritis anaphylactica 9, 155.  
 Enterocolitis membranacea 157.  
 Entzündungsbereitschaft, lokale 41.  
 Entzündungszustände der Haut 42, 86, 113.  
 Eosinopenie 85, 86.  
 Eosinophilie 9, 45, 155, 166.  
 — konstitutionelle 48, 71, 83.  
 — postinfektiöse 86, 116, 117.  
 — posttoxische 85.  
 Eosinophile Zellen 84.  
 Epidermisbestandteile 73, 103, 149.  
 Epidermisprodukte 74.  
 Epilepsie 160, 167.  
 — Alkalose 171.  
 — Arznei oder Nahrungsmittel 173.  
 — Autointoxikation 170.  
 — Azidität des Harns 169.  
 — Azidose 171.  
 Epilepsie, Blutbild 173.  
 — Blutdrüsen 168.  
 — Cholesteringehalt 170.  
 — dynamische Form 168.  
 — Eiweißabbauprodukte 169.  
 — Eosinophilie 173.  
 — hämoklasische Krise 172.  
 — Harngiftigkeit 170.  
 — Harnsäurestoffwechsel 169.  
 — Hautallergie 172.  
 — intervalläre Schwankungen 171.  
 — Malaria 171.  
 — Migräne 168.  
 — Oxydationsstörung 170.  
 — Pepton 172.  
 — Röntgenstrahlen 173.  
 — Stoffwechselprodukte 169.  
 — Toxikose 169.  
 — Vagotonie 168  
 — vegetatives Nervensystem 168  
 — Vererbbarkeit 168  
 Epileptiforme Anfälle 68.  
 Epithelkörper 45.  
 Erblichkeit 120.  
 Erbsen 71, 74, 102.  
 Erdbeeren 59, 71, 73, 124.  
 Erdbeeridiosynkrasie 59.  
 Erdnuß 71.  
 Erepton 134.  
 Erhitzen, Einfluß des 7.  
 Ermüdung und Asthma 135.  
 Erntemilbe 60.  
 Erythem blanc 55.  
 Erythema iris toxicum 66, 189.  
 — multifforme 189.  
 Eselhaare 73.  
 Euglobulin 7.  
 Exanthem, flüchtiges 187, 189.  
 Exsudationsbereitschaft 41.  
 Extraktbereitung 76.  
 Extrakte aus Eiern 79.  
 — fraktioniert sterilisierte 79.  
 — aus Pollen 76.  
 Fäulnisprozesse 132.  
 Fäzes 80.  
 Federn 71, 72, 73, 75, 104, 129.  
 Fellfärberasthma 133.  
 Fibrinogen 8.  
 Fiebertypen der Infektionskrankheiten 187.  
 Fieberverlauf 29.  
 Fische 61, 73, 75.  
 Fischeiweiß 61.  
 Fischfleisch 153.  
 Fischidiosynkrasie 56.  
 Fistel, Ecksche 14.  
 Fleisch 75.  
 Flimmerskotom 159.  
 Flockung 26.  
 Flohquaddel 60.  
 Fluorophyl 58.  
 Fonction proteopepexique 88.  
 Fragebogen 71, 193.  
 Frösche 61.  
 Frühreaktion 80.  
 Fütterungsanaphylaxie 44.

- Gallebrechen 157, 159.  
 Gänsefedern 73, 74.  
 Gastralgien 156.  
 Gastrin 22.  
 Gastroxynsis 156.  
 GefäÙe, Dilatation, allergische der Migräne 162.  
 GefäÙdurchlässigkeit 114.  
 GefäÙendothelien 11.  
 GefäÙe, Histaminwirkung 20.  
 GefäÙkapillaren 93.  
 GehirngefäÙe, Innervierung 161.  
 Gehirnrinde 161.  
 Gelatine 8.  
 Gelbrübe 71.  
 Gelenkschwellungen, intermittierende 184, 185.  
 — — Urikämie 186.  
 Gerinnungstoxin 27.  
 Gerinnungsverminderung 19.  
 Gerste 71, 73.  
 Gerstenmilbe 60.  
 Geschwülste 192.  
 Getreide 71, 73, 129.  
 Getreidemehl 154.  
 Getreidepilze 56.  
 Getreidepollen 142.  
 Gewebe 12.  
 Gewebseosinophilie 86.  
 Giftumach 59.  
 Giftwirkung, in vitro 26.  
 Gliadin 71.  
 Globulin 7, 8, 71.  
 Glutenin 71.  
 Glycerin-Salzmethode 144.  
 Graspollen 139.  
 Gravidität 49.  
 Grippe 49.  
 Grippemischvakzine 104.  
 Gruppenreaktion 72.  
 Gurken 71.  
  
**Haarasthma** 123.  
 Haare, Ziege, Schwein, Mensch, Meerschwein, Katze, Hund, Kaninchen, Rind 71.  
 Haarlösungen, zur intrakutanen Injektion 78.  
 Hafer 71, 72, 73.  
 Haferflocken 73.  
 Hafermehl 57.  
 Hafer, milbeninfizierter 108, 121.  
 — milbenhaltiger 129.  
 Hämaggutinine 36.  
 Hämato-gen 12.  
 Hämoglobin 8.  
 Hämoglobinurie, paroxysmale 183.  
 — Autokolloidoklasie a frigore 183.  
 — Blutfremdwerden körpereigener Substanz 183.  
 — hämoklasische Krise 183.  
 Hämoklasische Krise Widal 71, 88.  
 Hämolyse 28, 183.  
 Hämorrhagien 9, 15.  
 Handelsallergenextrakte 80.  
 Handelsextrakte 143.  
 Harnblase 22.  
 Harnsäurestoffwechsel und Entzündungs-vorgang 184.  
 — und Leukozytenmigration 184.  
 Harze 59.  
 Hasenhaare 73.  
 Haut, Epithel 189.  
 — Histaminwirkung 24, 39, 41, 42, 81.  
 — und Leberfunktion 89.  
 — Schockgewebe 189.  
 — subkutanes Bindegewebe 189.  
 Hautallergie 31.  
 Hautausschläge 156.  
 Hautkapillaren 114.  
 Hautkrankheiten 49, 188.  
 Hautprobe bei Heufieber 143.  
 Hautreaktionen 71.  
 Hautschuppen 74, 82.  
 Hautsensibilisierung durch intradermale Injektion 83.  
 Hefe 124.  
 Helminthen 75, 83, 155.  
 Hepatismus, latenter 88.  
 Herbivoren 14.  
 Herdinfektion 134.  
 Hemikrania 159.  
 Herbstheufieber 142.  
 Herbstheuschnupfen 139.  
 Hering 71.  
 Heufieber 37, 85, 94, 138, 139.  
 — Behandlungsergebnisse 148.  
 Heufieberbekämpfungsgesellschaft 139.  
 — Bekämpfungsmethode 149.  
 — Desensibilisierungsmethoden von Clock 147.  
 — Eskuchen-Natterersche Vakzine 148.  
 — hochempfindliche Fälle 147.  
 — Kombinationsbehandlung 145.  
 — Optochin. hydrochloric. 149.  
 — passive Immunisierung 148.  
 — -Toxin 146.  
 — Tuberkulinbehandlung 148.  
 — unspezifische Injektionsbehandlung 148.  
 Heustaub 128.  
 Herz, Histaminwirkung 21.  
 Himbeeren 59, 71.  
 Histamin 15, 18, 19, 36, 39, 74, 96, 101, 132, 134, 158, 164.  
 Histaminbildner 107, 111.  
 Histaminbildung im Darm 23.  
 Histamininjektionen 102.  
 Histaminlösungen 74.  
 Histamin-Quaddel 115.  
 — im Urin 23.  
 Histaminwirkung 20.  
 — auf das Blut 23.  
 — auf die Haut 24.  
 Histidin 18.  
 Histone 8, 12.  
 Hitze 70.  
 Hochgebirge 95, 108.  
 Höhenorte 129, 130.  
 Honig 71, 73.  
 Hühnerfedern 74.  
 Huhn 71.  
 Hummer 60, 71.  
 Hund 14, 19.

- Hundehaare 71, 73, 128.  
 Hungertage 94.  
 Hyazintheninhalation 124.  
 Hydroa aestivale 60.  
 Hyperemesis gravidarum 178.  
 Hypereosinophilie, konstitutionelle 84.  
 Hyperproteinoplasie 17.  
 Hypersensitiveness 3, 35.  
 Hypertherman 99, 116.  
 Hyperthyreoidismus 135.  
 Hyperthyreosis 47.  
 Hypnososen 56.  
 Hypoadrenalismus 135.  
 Hypophyse 45.  
 Hypophysenbestrahlung 135.  
  
 Idiopathien 34, 50, 133.  
 Idiosynkrasie 2, 50, 51.  
 — isotoxische 51, 57.  
 — und allergische 64.  
 — monovalente 52.  
 — polyvalente 52.  
 Immunität gegen Tuberkulose 30.  
 Immunkörper 8.  
 Infektionen 18, 112.  
 — bronchiale 105.  
 Infektion der Respirationsorgane und Asthma 124.  
 Infektionsherde 80, 112, 158.  
 Infektionskrankheiten 29.  
 — und Allergie 49, 98, 187.  
 — allergische Diathese 188.  
 — Inkubationszeit 187.  
 Inhalationsallergie 74.  
 Inhalationsallergene 150.  
 Inhalationsasthma 128.  
 Inkubation 29.  
 Insekten 108.  
 Insektenidiosynkrasie 60.  
 Insektenpollen 142.  
 Insulin 68.  
 Insulin und Schweinefleischallergie 68.  
 Interferenzphänome 7.  
 Intoxikation 85.  
 Intrakutanprobe 81, 143.  
 Intrakutanreaktion 76.  
 pH-Ionenkonzentration 10.  
 Ipecacuanhaallergie 133.  
  
 Jahreszeit 40, 63.  
 Jarisch-Herxheimersche Reaktion 68.  
 Jequiritybohnen 58.  
 Jodidiosynkrasie 65, 158.  
 Jodoform 66.  
 Jodschnupfen 93.  
 Johannesbeeren 124.  
 Juckreiz 9.  
 Jugend 40.  
  
 Kakao 71.  
 Kalbfleisch 71, 73.  
 Kaliumionen 119.  
 Kalkarmut des Gewebes 115.  
 Kalkgehalt der Gewebe 93.  
 Kalksalze 93.  
 Kalkspiegel 119.  
 Kälte 70.  
 Kalziumionen 119.  
 Kalziumtherapie, stomachale 93.  
 Kaninchen 19.  
 Kaninchenasthma 127.  
 Kaninchenhaare 73, 104.  
 Kaolin 19.  
 Kapillardurchlässigkeit 43.  
 Kapillaren 41, 42.  
 Kapillarenendothel der Leber 14, 16, 22.  
 Kapillargifte 18.  
 Kapillarnervensystem 35.  
 Kapillarskopische Beobachtungen 42.  
 Kapillartoxikose, hämorrhagische 179.  
 Kapok 75, 104, 132.  
 Karnivoren 14.  
 Karten, botanische 140.  
 Kartoffelasthma 122, 154.  
 Kartoffeln 71, 73, 74.  
 Käse 71.  
 Kasein 71.  
 Katzenhaare 71, 72, 73, 128.  
 Keimübertragung 33.  
 Kennzeichen der Anaphylaxie 9, 11.  
 Klimaallergene 43, 75, 108, 122.  
 Klimatische Einflüsse 95.  
 Klimawechsel 108, 130.  
 Knochen 124.  
 Kochsalz 29.  
 Kochsalzstoffwechsel 110.  
 Kohl 71.  
 Kokosnuß 71.  
 Kollapszustände nach Afenil 93.  
 Kolloide, hydrophile Eigenschaft der 114.  
 Kolloidstabilität des Plasmas 90.  
 Kolloidtherapie 95.  
 Kolospasmus 156.  
 Koma 9.  
 Komplement 16.  
 Komplementbindung 30.  
 Komplementschwund 11.  
 Koniferen 59.  
 Konjunktivalsack 82.  
 Konstitution, allergische 31.  
 Konstitution, hypothyreotische 47.  
 Konstitutionsanomalie, lymphatisch-arthri-  
 tische 120.  
 Konstitutionstypen 38.  
 Konzentration des allergischen Reizes 189.  
 Kopfkissen 127.  
 Kornpollen 139.  
 Körperwärme 9.  
 Kost, eiweißarme 116.  
 Krabben 60, 71.  
 Krämpfe 9.  
 — zentrale 174.  
 Krampfgift, urämisches 36.  
 Krampfschnupfen a frigore 89.  
 Krebse 60.  
 Kreosot 111.  
 Krise, hämoklasische 134, 144, 165, 183.  
 Kröten 61.  
 Kuhhaare 73, 74.  
 Kuhmilch 71, 73.  
 Kuhmilchidiosynkrasie 64.

- Kumulation, funktionelle 2.  
 Kutanbehandlung 103.  
 Lädierbarkeit von Haut und Schleimhaut 43.  
 Laichgifte 61.  
 Lakalbumin 71.  
 Lamm 71.  
 Latenzzeit der passiven Anaphylaxie 12.  
 Lathyrismus 58.  
 Leber 9, 14, 44, 111, 138.  
 — Autointoxikation der 9.  
 Leberautointoxikation, explosive 15.  
 Leberautolyse 15.  
 — Beziehungen zu Histamin 22.  
 Leberechinokokkus 133.  
 Leberfunktion 188.  
 Leberinsuffizienz 88.  
 Leberschädigungen 41.  
 Leberzellen, fermentative Leistungen der 15.  
 Lehm 131.  
 Lehmboden 108.  
 Leinöl 58.  
 Leinsamen 73.  
 Leinsamenerkrankung 58.  
 Leukopenie 10, 97.  
 Leukozytenformel 88.  
 Leukozytenzahl, Schwankungen in der 89.  
 Lezithin 25.  
 Lichenbildung 189.  
 Lichen, Vidal 191.  
 Licht 70, 112.  
 Lichtidiosynkrasie 69.  
 Lichturticaria 112.  
 Lindenpollen 140.  
 Linsen 71.  
 Lipoide 8.  
 Liquordruck, erhöhter der Migräne 162.  
 Lokalisation der Quaddel 113.  
 Lokalisationswechsel der Idiosynkrasien 57.  
 Luetin 188.  
 Luetinreaktion 39.  
 Luftallergene 131.  
 Luminal 67, 70.  
 Lungenarterien 13.  
 Lungenarteriolen 9.  
 Lungenblähung 9.  
 Lungengefäße 21.  
 Lungen, Histaminwirkung 21.  
 Lungenödem 9.  
 Lupinenkrankheit 58.  
 Lycopodium 133.  
 Lymphadenitis 81.  
 Lymphangitis 81.  
 Magen, Beziehungen zu Histamin 22.  
 Magen-Darmstörungen, allergisch-anaphylaktische 155.  
 Magensaftsekretion 22.  
 Makrele 71.  
 Malaria und Chinin 65, 153.  
 Mallein 188.  
 Mandeln 57, 71.  
 Mangobaum 59.  
 Masern 49.  
 Matratzen 127.  
 Maultierhaare 73.  
 Medikamente 116.  
 Medinal 67.  
 Meerschweinchen 14, 19.  
 Mehlprodukte 135.  
 Mehlwürmer 129.  
 Melubrin 66.  
 Membran der Zellen 16.  
 Mengenverhältnisse bei der Anaphylaxie 8.  
 Menieresches Symptom 150.  
 Meningitis serosa 150.  
 Menopause 94.  
 Menschenhautschuppenextrakt 74, 75, 104, 139.  
 Menschenmilch 71.  
 Menses 112.  
 Menstruation 94, 111.  
 Metalle 69.  
 Methingruppe 66.  
 Methylenblau 65.  
 Miasmen 75, 130, 131.  
 Miesmuscheln 60.  
 Migräne 85, 86, 149, 151, 157, 158.  
 Migräne und Allergie 165.  
 — allergische 162.  
 — angioneurotische Sekretion 166.  
 — Arteriosklerose 162.  
 — und Asthma 164.  
 — Autointoxikation 163.  
 — nach Cholininjektionen 165.  
 — Danyszsche Vakzine 165.  
 — Darmfäulnis 163.  
 — eiweißfreie Kost 165.  
 — Eosinophilie 164.  
 — und Epilepsie 160, 184.  
 — Ermüdung 162.  
 — Gefäßdilatation, allergische der 162.  
 — Gefäßdyspraxie 162.  
 — Gefäßtheorie 161.  
 — Genitalfunktion 163.  
 — Harnsäure 159.  
 — Heredität 159.  
 — hepatorenale Insuffizienz 163.  
 — klimatische Einflüsse 165.  
 — Konstitutionstypen 159.  
 — Liquordruck erhöhter 162.  
 — Manifestation, unobligate der 163.  
 — Nikotin 163.  
 — pathologisch-anatomischer Befund 161.  
 — Schilddrüse 163.  
 — Schockgifte 165.  
 — Stoffwechselprodukte 162.  
 — Therapie 167.  
 — toxische Stoffe im Blut 165.  
 — Tuberkulin 165.  
 — Vagus 163.  
 — vasospastische Theorie 162.  
 — Vasospasmus 161.  
 — Verstopfung 163.  
 Milben 43, 74, 75, 121, 129.  
 Milch 73, 98.  
 Milcheiweiß 111.  
 Milz 15.  
 Milzausschaltung 86.  
 Milzbestrahlung bei Asthma 137.  
 Milzexstirpation 15.  
 Milzfunktion 86.

- Milzinjektionen 86.  
 Mischvakzinen 105.  
 Mischvakzine, koliforme 107.  
 Mondamin 73.  
 Monoamine 18.  
 Moorboden 108, 131.  
 Morbus Basedowii 135.  
 Multiplizität 104.  
 Multisensibilisierung 123.  
 Muscheln 60.  
 Mytilokongestin 60.  
 Myxödem 47, 135.  
  
 Nahrungsmittelallergene 83, 102.  
 Nahrungsmittelallergie 95, 150.  
 Nahrungsmittel, vegetabilische 71, 73.  
 Nasennebenhöhlen 105.  
 Nasenschleimhautprüfung 143.  
 Narkose 24.  
 Nationalität 189.  
 Nebenhöhleneiterung 112, 154.  
 Nebennieren 45, 135.  
 Nephritis 23.  
 Nervenfasern, parasymphatische 9.  
 Nervensystem 54, 69, 112.  
 — vegetatives 10, 38, 41, 42, 85, 91, 92.  
 Nesselsucht 109.  
 — histopathologische Genese der 113.  
 Neuroarthritismus 38.  
 Neurochemische Nebenwirkung der Arznei-  
 mittel 55.  
 Neurodermitis 189.  
 Neuropathie 85.  
 Neurorezidiv 68.  
 Neurose 117.  
 Neurosen, funktionelle 56.  
 Nickel 69.  
 Nickerkzem 191.  
 Nickelkrätze 69.  
 Nikotin 51.  
 Nirvanol 67.  
 $\alpha$ -Nukleoproteide 8.  
  
 Oberflächenspannung 10.  
 Ochsenfleisch 73.  
 Ödem 22.  
 — angioneurotisches 150.  
 Öle 59.  
 Olivenöl 83.  
 Olivenölidiosynkrasie 55.  
 Ophthalmoreaktion 143.  
 Orange 71.  
 Ovarialschubstanz 94.  
 Ovarien 135.  
  
 Paarlinge, entgiftende 12.  
 Pankreassekretion 22.  
 Paraldehyd 67.  
 Paramäzierversuche 16.  
 Partialkonstitution 44, 51.  
 Pediculoides ventricosus 129.  
 Pepton 18, 27, 29, 164.  
 — und Bakterienvakzine 96.  
 Peptonbehandlung 95, 105.  
 Pepton, oral 96.  
 Peptonschock 46, 115.  
 Peptonvergiftung 13.  
  
 Permeabilität des Kapillarenendothels 19, 98.  
 Pesotoxine 170.  
 Pferdeasthma 127.  
 Pferdehaare 71, 73, 89.  
 Pferdehautschuppen 71, 72, 73, 74, 82.  
 Pferdeserum 71.  
 Pflanzenarten, Heufieber erzeugende 146.  
 Pflanzenidiosynkrasie 59.  
 Pflaume 71.  
 Phagozytose 83.  
 Phallin 58.  
 Pharmazeuten 133.  
 Pharynx 105.  
 Phenazetin 65, 66.  
 Phenetidine 66.  
 Phenylamin 18.  
 Photodynamische Stoffe 69.  
 Phrynin 61.  
 Pillen zur Desensibilisierung 102.  
 Pilokarpininjektion 85, 120.  
 Pilze 59.  
 Pilzidiosynkrasie 37.  
 Pirquetreaktion 100.  
 Plazenta 174.  
 Plazentafermente 174.  
 Plasma 13.  
 Plasmawert, refraktometrischer 10.  
 Plazentarsaft 175.  
 Plazentaübertragung 33.  
 Pneumonie 49, 124.  
 Pneumonie und Asthma 124  
 Pocken 1.  
 Podophyllin 133.  
 Pollen 72, 73, 138.  
 Pollendialysat 146.  
 Polleneinheit 147.  
 Pollenempfindlichkeit, diagnostische Prüfung  
 der 144.  
 Pollenextrakt 142.  
 Pollenextraktbereitung 144.  
 Pollenextraktspray 146.  
 Pollenmischextrakt 142.  
 Pollen, ölige Suspension 146.  
 Pollenproteine 133, 138.  
 Pollensalbe 146.  
 Pollentoxin 58.  
 Pollinose 138.  
 Polypeptide 12, 18, 29.  
 Polyurie 150, 159.  
 Polyvalente Impfstoffsubstanz 103.  
 Ponndorfsche Methode 103.  
 Porphyrin 67, 69, 112.  
 Porphyrinismus 69.  
 Porphyrinurie 67.  
 Präzipitin 7, 17, 25, 26, 31.  
 Präzipitogen 17.  
 Primelkrankheit 59.  
 Protamine 8, 12.  
 Proteine, alkylierte, azylierte 7.  
 — bakterielle 73.  
 Protein- und Reizkörpertherapie 87, 95, 97.  
 Proteinschock 97.  
 Proteosen 74.  
 Prozesse, autolytische 18.  
 Prozessionsspinnerraupen 55, 60.  
 Prurigoarten 189.

- Prurigo Besnier 124, 134, 191.  
 Pruritus 85, 189.  
 Pseudoreaktionen 81.  
 Psyche 39.  
 Psychische Einflüsse 134.  
 Psychoneurosen 192.  
 Psychopathie 118.  
 Psychotherapie des Asthmas 118.  
 Pubertät 40.  
 Purinarmer Ernährung 94.  
 Purinring und Darmflora 184.  
 Purinstoffwechsel 184.  
 Purpura 64.  
 — allergische Bereitschaft 182.  
 — allergische Diathese 181.  
 — anaphylaktische 181.  
 — Anlageschwäche des Kapillarnervensystems 181.  
 — Autointoxikation 182.  
 — Desensibilisierung 181.  
 — Disposition 181.  
 — Gerinnungszeit 180.  
 — histaminartige Substanzen 182.  
 — Kapillaren 180.  
 — kapillare Wanderschaffung 182.  
 — mechanische Insulte 180.  
 — Plättchenzahl 180.  
 — Proteinkörperinjektion 180.  
 — Provokationsversuch 180.  
 — Schockgifte 181, 182.  
 — Schönlein-Hennochsche 179.  
 — Therapie 183.  
 — Thrombopenie 180.  
 — Tuberkulin 181.  
 Pyramidon 54, 66.  
  
**Quaddeln** 24.  
 Quaddelbildung 19.  
 Quecksilber 68, 69.  
 Quinckesches Ödem 85, 86, 94, 150.  
 — — alimentär-enderale Entstehung 153.  
 — — die Ätiologie 150.  
 — — Bakterienstoffe 154.  
 — — diffuses 152.  
 — — Eosinophilie 154.  
 — — geistige Übermüdung 152.  
 — — die Heredität 150.  
 — — Jahreszeit 152.  
 — — Magen-Darmstörungen 152.  
 — — Schilddrüsenpräparate 152.  
 — — seelische Erregung 152.  
 — — Quelle und Entquellung 114.  
 — — Vagustonus 156.  
  
**Rassen** 38, 43.  
 Räumlicher Schutz vor dem Allergen 108.  
 Reagin 31, 33, 36.  
 Reaktion, Abderhaldensche 17.  
 — anaphylaktische 11.  
 — beschleunigte, an der Injektionsstelle 105.  
 Reaktionsgeschwindigkeit 1.  
 Reaktionsgröße 1.  
 Reaktionskörper 8, 30, 53.  
 Reflexasthma 122, 125.  
 Reflexneurose 116.  
 — oculo-cardialer 119.  
  
 Regionäre Bedingtheit 65.  
 Reis 71, 73, 94.  
 Reize, mechanische 70.  
 Reiztherapie 101.  
 Resorption von Eiweißbauprodukten 88.  
 Reststickstoff des Blutes 9.  
 Rettich 71.  
 Rezeptoren, angeborene 36.  
 Rhabarber 71, 133.  
 Rhinitis 93.  
 — vasomotorica 94, 139.  
 Rinderhaare 73.  
 Rinderserum 71.  
 Rindfleisch 71.  
 Rizin 58.  
 Rizinussamen 58.  
 Roggen 71.  
 Roggenpollen 139.  
 Röntgenbestrahlungen bei Asthma 136.  
 Rosenpollen 139.  
 Rübe 71, 73.  
 Runkelrübe 71.  
  
 Sago 73.  
 Saisonerkrankung 40.  
 Salamander 61.  
 Salat 71.  
 Salm 71.  
 Salvarsan 68, 111.  
 Samandarin 61.  
 Sandbad 80.  
 Sandboden 108, 131.  
 Säuglinge 62.  
 Säurebildung 111.  
 Schafwolle 71, 74, 82.  
 Schaltiere 75.  
 Scharlach 86.  
 Schellfisch 71.  
 Schilddrüse 45, 46.  
 Schimmel 124.  
 Schimmelpilze 43, 74, 103, 132.  
 Schnupfen, nervöser 149.  
 Schock 27.  
 Schockgewebe 13, 84.  
 Schockgifte 17, 43, 101, 112, 132, 153, 154, 158.  
 — im Darm 134.  
 Schockorgane 10, 13, 44.  
 Schocksymptome 9.  
 Schuppenbestandteile 74.  
 Schwangerschaftstoxikosen 25, 174.  
 — Azidosis 175, 177.  
 — Darmzersetzungserzeugnisse 177.  
 — Exsudation 178.  
 — Gefäßdilatation 178.  
 — Gifte, multiple 176.  
 — Hypophysen-Nebennierensystem 177.  
 — Kapillarnervensystem 178.  
 — keine einheitliche Giftwirkung 178.  
 — Plazentafermente 176.  
 — Plazentarsaft 175.  
 — Schockgifte 175.  
 — Stoffwechselvorgänge 175.  
 — Therapie 178.  
 — proteinogene Amine 176.  
 — vermehrter Eiweißzerfall 176.

- Schwangerschaftstoxikosen, allergische Konstitution 178.  
 — — Vorgänge 178.  
 — adrenalinartige Substanzen 176.  
 — anaphylaktische Theorie 174.  
 Schwankungen, periodische, bei Arzneimittelidiosynkrasie 40.  
 Schwarzbrot 73.  
 Schwarzwasserfieber 65.  
 Schwefel 101.  
 Schwefelölinjektion 101.  
 Schwein 71.  
 Schweinefleisch 78, 153.  
 Schweinefleischallergie bei Hunden 153.  
 Schweinehaare 73.  
 Seezunge 71.  
 Sekrete, innere 94, 112.  
 — parasympatico-mimetrische 45.  
 — sympatico-mimetrische 45.  
 Sekretin 22.  
 Sekretionsförderung 19.  
 Sellerie 71.  
 Senf 71.  
 Senfölenzündung 98.  
 — der Konjunktiva 92.  
 Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen 90.  
 Sensibilisierung bei Arzneimitteln 70.  
 — durch Arzneimitteln 53.  
 — durch Inhalation 82.  
 Sepsin, Fäulnisgift 18.  
 Serotoxine 17, 25.  
 — Entgiftung 27.  
 Serum, abgelagertes 63.  
 — und Plasma (W. H. Schultz) 13.  
 Serumeiweiß 62.  
 Serumexanthem 83.  
 Serumkrankheit 32, 36, 62.  
 Serumüberempfindlichkeit, primäre 63.  
 Sinusitis 125.  
 Sitz der anaphylaktischen Reaktion 11.  
 Skarifikationsmethode 76, 81, 143.  
 Skarlatina 83.  
 Skeptophylaxie 95, 102, 115.  
 Sonnenbelichtung 112.  
 Spätexanthem 68.  
 Spätreaktion 80, 82.  
 Spermaübertragung 33.  
 Spezifität 8.  
 Spezifitätsverlust 190.  
 Spinat 71, 73, 124.  
 Spirochätenfieber 68.  
 Spontanschwankungen d. Leukozytenzahl 90.  
 Sprachstörungen 159.  
 Spulwürmer 60.  
 Sputum 75.  
 Sputumvakzine 104, 106.  
 Stammvakzine 80.  
 Staphylokokken 106.  
 Status lymphaticus 41.  
 Stauballergene 107, 122.  
 Staubasthma 127, 129, 133.  
 St. Moritz 130.  
 Stoffwechsel 9.  
 Stoffwechselprodukte 114.  
 Störungen, innersekretorische 47.  
 Streptococcus viridans 76.  
 Streptokokken 104, 124, 125.  
 Streptokokkenvakzine 125.  
 Sulfonal 67.  
 Sulfrogel 101.  
 Supersekretion 156.  
 Suprarenin 147.  
 Sympathikotonie 91, 118.  
 Sympathikus 20.  
 Sympathikushypotonie 119.  
 Sympathikustonus 41.  
 Symptome der Anaphylaxie 9.  
 Symptomenkomplex, allergischer 4.  
 — angio-neurotischer 68.  
 Syndrom, paroxysmal exsudatives 119.  
 Synergie 8.  
 System, retikulo-endothelial 15.  
 Tabak 72.  
 Tagesschwankungen allergischer Bereitschaft 95.  
 Tannin 67.  
 Tannalbin 67.  
 Taubenfedern 74.  
 Taumagen 136.  
 Täuschungsmöglichkeiten durch die Hautreaktion 72.  
 Tee 71.  
 Tetanustoxin 36.  
 Thalassin 60.  
 Therapie des Heufiebers 144.  
 — spezifische 102.  
 Thyreoidininjektion bei Asthma 137.  
 Thyreodin 48.  
 Thyreotektomie 46, 94.  
 Tierausdünstungen 121.  
 Tierhaare 75.  
 Tierische Stoffe 60.  
 Tomaten 71.  
 Tonsillen 105, 154.  
 Tonsillenbuchten 80, 112, 124.  
 Toxikodendrol 59.  
 Trauben 124.  
 Trichinose 61.  
 Trichophytin 188.  
 Tryptophan 18.  
 Tuberkelbazilleneiweiß 126.  
 Tuberkulin 29, 99, 188.  
 Tuberkulininjektion und Eosinophilie 87.  
 Tuberkulinreaktion 39, 49, 81.  
 Tuberkulinüberempfindlichkeit, unspezifische 100.  
 Tuberkulose 1, 87, 100.  
 — und Asthma 125.  
 Tuberkuloseerkrankung 31.  
 Tumoren 87.  
 Turgor der Haut 38, 42.  
 Typhus 49.  
 Typhusschutzimpfung 49.  
 Typhustoxinreaktion 49.  
 Tyramin 18, 164.  
 Tyrosin 18.  
 Überempfindlichkeitserkrankungen, physikalisch bedingte 70.

- Übertragbarkeit, passive 11, 56 (Prausnitz und Küster).  
 — Prüfung, passive 56.  
 Ultrafiltration 74, 77.  
 Umstimmung, kolloid-chemische 95.  
 Unterbewußte Erlebnisse 55.  
 Unterstützungsallergene 95, 123, 131.  
 Ursol 134.  
 Urticaria 92, 94, 109.  
 Urticaria, ex ingestis 110.  
 Urticaria factitia 24, 114.  
 — kolloid-chemische Erklärung 114.  
 — und Histamin 115.  
 Uterus, anaphylaktischer 13.  
 Uteruskontraktion 19.  
  
 Vagotonie 41, 42, 46, 91, 118.  
 Vagus 83, 91.  
 Vagusdurchschneidung 46, 92.  
 Vaguserregbarkeit 11.  
 Vagustonus 60, 93.  
 Vaguswirkung 24.  
 Vakzinen 80, 87, 98.  
 — autogene 105, 106.  
 Vakzinetherapie 104.  
 Vasodilatatorenerregung 113.  
 Vasomotorenapparat 113.  
 Vasomotorenapparate, periphere 9.  
 Vasoneurosen 43.  
 Vegetatives Nervensystem, Histaminwirkung 24.  
 Vena hepatica 15.  
 Vererbbarkeit 33.  
 — des Bronchialasthmas 119.  
 Vererbung der Idiosynkrasien 57.  
 Vermögen, antitryptisches 40.  
 Veronal 67, 70.  
 Verschiedenheiten, regionäre 123.  
 Verteilungsleukopenie 91.  
 Viskosität 10.  
 Vorstellungen, unterbewußte 55.  
  
 Walnuß 71.  
 Wärmezentrum 16.  
 Weinbergschnecke 60.  
 Weintrauben 71.  
 Weizen 71.  
 Weizenmehl 71.  
 Werlofsche Krankheit 180.  
 Widalprobe 91.  
 Windpollen 142.  
 Wirkungsspezifität beim Heufieber 140.  
 Wittepepton 97.  
 Wohnungsstauballergien 128.  
 Wolle 73, 74.  
 Wollstaub 128.  
 Wundchock 18.  
  
 Zahnkrankheiten 112.  
 Zellatmung, Herabsetzung der 16.  
 Zellen 12.  
 — eosinophile 83.  
 Zellstruktur, physikalisch-chemische Anordnung der 16.  
 Zellzerfallsprodukt 40.  
 Zersetzungsprodukte 134.  
 Zersetzungsstoffe 132.  
 Zersetzungszustand der Nahrungsmittel 158.  
 Zimmer, miasmenfreie 109, 131.  
 Zucker 71, 83.  
 Zwiebel 71.  
 Zymase 58.

Verlag von J. F. Bergmann in München

---

**Mikroanalyse nach der Mikro-Dennstedt-Methode.** Von Dr. Casimir Funk, Vorstand der Biochemischen Abteilung, Staatliche Hygiene-schule Warschau. 16 Seiten mit 3 Tabellen. 1925. 1.50 RM.

---

**Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phago-zyten.** Ihre Bedeutung vom allgemeinen biologischen und pathologischen Gesichtspunkt. Von Prof. Dr. H. J. Hamburger in Groningen. 1912. 9.— RM.

---

**Physiologisches Praktikum für Mediziner.** Von Prof. Dr. R. F. Fuchs in Breslau. Zweite, verbesserte und erweiterte Auflage. Mit 110 Abbildungen. 1912. 8.— RM.

---

**Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.** Von Dr. Otto Seifert, Professor in Würzburg und Dr. Friedrich Müller, Professor in München. Dreiundzwanzigste Auflage. Bearbeitet von Friedrich Müller. Mit 126 teilweise farbigen Abbildungen und 2 Tafeln. 1922. Gebunden 7.50 RM.

---

**Lehrbuch der Herzkrankheiten.** Von Dr. R. Geigel, Professor an der Universität Würzburg. 366 Seiten mit 60 Abbildungen 1920. 11.— RM.

---

**Lehrbuch der Lungenkrankheiten.** Von Dr. R. Geigel, Pro-fessor an der Universität Würzburg. 341 Seiten. 1922. 10.— RM; gebunden 12.— RM.

---

**Wetter und Klima,** ihr Einfluß auf den gesunden und kranken Menschen. Von Dr. R. Geigel, Professor an der Universität Würzburg. 423 Seiten. 1924. 7.80 RM; gebunden 9.60 RM.

---

**Die Physiologie und Pathologie des Flimmerns.** Von Dr. S. de Boer, Privatdozent der Physiologie an der Universität Amsterdam. (Sonderdruck aus: Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von L. Asher und K. Spiro, Bd. XXI, 1. Abt.). Mit 31 Abbildungen im Text. 1923. 4.— RM.

---

**Physiologie und Pathologie der Hypophyse.** Referat, ge-halten am 34. Kongreß der inneren Medizin in Wiesbaden, 26. April 1922. Von Dr. Artur Biedl, Professor in Prag. Mit 42 Abbildungen im Text. 1922. 3.— RM.

---

**Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie.** Von Dr. Hans Günther, Privatdozent in Leipzig. (Sonderdruck aus: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere. Herausgegeben von O. Lubarsch und R. Ostertag. 20. Jahrg., I. Abt.). 1922. 4.— RM.

---

**Spezielle Diagnostik und Therapie** in kurzer Darstellung mit Berücksichtigung aller Zweige der praktischen Medizin. Unter Mitwirkung von Fachgenossen herausgegeben von Dr. Walter Guttmann, Oberstabsarzt z. D. in Berlin. Zweite verbesserte Auflage. 701 Seiten. 1920. Gebunden 12.— RM.

Verlag von J. F. Bergmann in München

---

# Die Vitamine

## ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie

Von

**Casimir Funk**

Associate in Biological Chemistry, College of Physicians and Surgeons,  
Columbia University, New York City  
Vorstand der Biochemischen Abteilung, Staatl. Hygieneschule, Warschau

Dritte, gänzlich umgearbeitete Auflage. Mit 93 Abbildungen im Text

1924. 27. — RM.; gebunden 29.40 RM.

„Dieses Buch verdient mit Recht als das Standardwerk auf dem Gebiet der Vitaminlehre zu gelten. Es bringt auf 410 Seiten, unterstützt durch ausgezeichnete Abbildungen, eine ganz vorzügliche kritische Übersicht über das bisher in diesen Fragen zusammengetragene Tatsachenmaterial und dazu in einem Anhang eine Zusammenstellung der einschlägigen Literatur. Der Physiologe, der innere Arzt und der Kinderarzt sind bekanntlich in fast gleicher Art an den hier behandelten Ernährungsproblemen und Krankheitszuständen (Skorbut, Barlowsche Krankheit, Schiffsberiberi, Hungerödem, Rachitis usw.) beteiligt. Die neue, bis zum heutigen Wissensstande weitergeführte Auflage wird daher sicherlich gleich ihren Vorgängern schnell den Weg zu ihrem Leserkreis finden und auch ferner in führender Rolle zum weiteren Ausbau des Gebietes beitragen. Dabei bedeutet es noch einen besonderen Gewinn, daß in diesem Buch auch die sonst schwer zugängliche ausländische Literatur in anscheinend größter Vollständigkeit aufgeführt und berücksichtigt ist.“

*Schade, Kiel in „Münchner Medizin. Wochenschrift“.*

---

# Die pathologische Physiologie

## des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der

### Ernährung des Menschen

Von

**Prof. Dr. E. Grafe**

Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Rostock

1923. 12. — RM.

... Die Arbeit Grafes, der sich wie kaum ein anderer deutscher Forscher auf dem Gebiete des Stoffwechsels und Energieumsatzes Verdienste erworben hat, sollte in der Bibliothek keines Internisten fehlen. In klarer und anschaulicher Sprache gibt das Buch auf alle den Stoffwechselpathologen und Physiologen interessierende Fragen über den Kraftwechsel ausführliche Literaturangaben, in denen besonders auch die schwer zugängliche ausländische Literatur eingehende Berücksichtigung findet, was den Wert des Buches erhöht. Alle unsere heutigen Kenntnisse über den Kraft- und Stoffwechsel sind ausführlich besprochen, keine Frage ist unberücksichtigt geblieben. Nur ein Forscher, der wie Grafe selbst auf diesem Gebiete so Hervorragendes geleistet hat, ist imstande, ein solches „Standard-Work“, das uns bisher fehlte, zu schreiben. In einem kurzen Referat ist es unmöglich, auf die Fülle des Gebotenen einzugehen, und man wird nach der genußreichen Lektüre des Buches dieses aus der Hand legen in dem Bewußtsein, daß hier ein Dokument deutscher Forscherarbeit vorliegt.

*Zeitschrift für die gesamte physikal. Therapie.*