

# Allergische Krankheiten

Asthma bronchiale, Heufieber  
Urticaria und andere

Von

**Professor Dr. W. Storm van Leeuwen**

Direktor des Pharmako-therapeutischen Instituts  
der Reichsuniversität in Leiden (Holland)

Übersetzt

von

**Professor Dr. Friedrich Verzár**

Mit 3 Abbildungen



**Springer-Verlag**  
**Berlin Heidelberg GmbH**

1926

# Allergische Krankheiten

Asthma bronchiale, Heufieber  
Urticaria und andere

Von

**Professor Dr. W. Storm van Leeuwen**

Direktor des Pharmako-therapeutischen Instituts  
der Reichsuniversität in Leiden (Holland)

Übersetzt

von

**Professor Dr. Friedrich Verzár**

Mit 3 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1926

Alle Rechte vorbehalten.

ISBN 978-3-662-27900-7    ISBN 978-3-662-29403-1 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-29403-1

Meinem Freund

**Professor Karl Landsteiner**

New York

Rockefeller Institut

## Vorwort.

Daß Überempfindlichkeit gegen bestimmte Substanzen Krankheits-symptome vom Typus des Asthmas, des Heufiebers, der Urticaria usw. hervorrufen kann, war schon lange bekannt. Es ist aber das unbestreitbare Verdienst einiger amerikanischer Forscher, von denen besonders die Namen von WALKER, COOKE und COCA genannt werden müssen, darauf hingewiesen zu haben, daß diese Fälle von durch Überempfindlichkeit verursachtem Asthma nicht Ausnahmefälle sind, sondern daß diese Krankheit mit einigen anderen zusammen in eine große Gruppe von Krankheiten mit einer eigenen ganz speziellen Ätiologie zu reihen sind. Es sind als Gruppe betrachtet, Überempfindlichkeits- oder allergische Krankheiten. Später hat die Schule von WIDAL in Paris und besonders die von FRUGONI in Florenz beträchtlich an der Ausarbeitung der neuen Idee mitgeholfen.

Verfassers Aufmerksamkeit wurde auf diese Frage zuerst während eines Besuchs in Amerika gerichtet, wo WALKER die Freundlichkeit hatte, ihm seine Untersuchungsmethode zu zeigen. Bei Nachprüfung an eigenem Material in Leiden konnte er WALKERS Angaben im Prinzip bestätigen. Beim weiteren Ausarbeiten aber wurde Verfasser immer mehr von der ursprünglichen Auffassung über die Ätiologie des Asthmas weggedrängt, so daß er schließlich einen Standpunkt einzunehmen hatte, der von dem der amerikanischen Forscher erheblich abwich.

Der wesentliche Unterschied zwischen der ursprünglichen Auffassung der Amerikaner und derjenigen des Verfassers liegt darin, daß Verfasser zwar annimmt, daß Asthma, Urticaria, viele Fälle von Ekzem, Migräne usw. als allergische Krankheiten aufzufassen sind, daß aber die ätiologischen Faktoren in der großen Mehrzahl der Fälle nicht die von den Amerikanern angenommenen sind, sondern daß es die Klima-Allergene sind, welche neben Nahrungsfaktoren (und auch von diesen besonders den nicht spezifischen) die Hauptrolle spielen. Die allergischen Krankheiten sind in erster Linie Klimakrankheiten und bei der Therapie muß dieser Faktor vor allen andern berücksichtigt werden.

Der Verfasser legt Wert darauf, deutlich hervorzuheben, daß er nicht der Ansicht ist, daß mit der Identifizierung des Asthmas als

Klimakrankheit — selbst wenn es gelingen würde, alle Klima-Allergene kennenzulernen — die Asthmafrage gelöst sei. Die Therapie aber wird durch die Anerkennung der Klimaeinflüsse ganz erheblich gefördert werden; die Frage nach dem Mechanismus, die Frage, warum ist A allergisch und B nicht, bleibt dabei noch ungelöst.

Es ist ein allgemeiner Faktor gefunden, der für die ganze Gruppe von Krankheiten von der größten Bedeutung ist. Damit sind andere bekannte Faktoren, wie psychische Beeinflussung, reflektorische und infektiöse Einflüsse u. a. nicht verdrängt und noch weniger wird damit der Einfluß des sympathischen Nervensystems auf diese Krankheiten geleugnet. Der Klimafaktor erklärt nicht alles und es wird so bleiben, daß bei jedem einzelnen Fall von Asthma der Kliniker auf das genaueste überlegen muß, welcher Faktor in dem Falle im Spiele ist.

Aber eines ist sicher. Der Klimafaktor ist neben unspezifischen Nahrungseinflüssen der Hauptfaktor bei ca. 90 v. H. der Fälle von Asthma und ähnlichen Krankheiten. Wer also die Asthmafrage lösen will, wird nicht umhin können, diesen so wichtigen Faktor in den Kreis seiner Überlegungen zu ziehen.

Deshalb schien es mir wichtig, das bis jetzt über das Asthma als allergische Erkrankung bekannte in einer kurzen Monographie zusammenzufassen. Es muß dabei besonders bemerkt werden, daß diese Zusammenstellung nur einen vorläufigen Charakter haben kann. Die Lehre der allergischen Krankheiten ist jung, fast täglich werden neue Tatsachen bekannt, vieles ist noch im Schwanken begriffen. Diese Monographie gibt den Stand der Frage, soweit der Verfasser sie im Juli 1925 übersehen konnte. Was seitdem erschienen ist, (u. a. auch wichtige Untersuchungen über die Bedeutung von Aspergillus-Arten als Klima-Allergene aus Verfassers Institut) konnte nicht mehr ausführlich berücksichtigt werden.

Meinem Freunde, Professor F. VERZÁR bin ich zu großem Dank verpflichtet für die große Freundlichkeit, die mühevollen Arbeit des Übersetzens übernommen zu haben.

Ich empfinde es als eine angenehme Pflicht zu erwähnen, daß, obwohl diese Monographie unter meinem Namen erscheint, meine Mitarbeiter einen sehr großen Anteil an der Bearbeitung der erwähnten Untersuchungen gehabt haben. Ich will besonders meinen Assistenten, den Herren Priv. Doz. Dr. Z. BIEN, Dr. W. KREMER, H. VAREKAMP, Dr. chem. NIJK, Ingenieur W. EINTHOVEN jr. und Fr. GERM auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Leiden, im November 1925.

W. STORM VAN LEEUWEN

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung . . . . .	1
A. Die Erscheinungen der Überempfindlichkeit . . . . .	2
I. Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln . . . . .	2
II. Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Pollenarten . . . . .	4
III. Überempfindlichkeit gegenüber sogenannten tierischen Proteinen . . . . .	6
IV. Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln . . . . .	8
V. Überempfindlichkeit gegenüber bakteriellen Produkten. (Bakterielle Sensibilisierung) . . . . .	11
VI. Überempfindlichkeit gegenüber kolloidalen Substanzen von unbekannter Zusammensetzung, deren Vorhandensein in der Luft eine Folge des Klimas ist. (Miasma) . . . . .	11
B. Die Beziehung der Allergie zum anaphylaktischen Schock. . . . .	12
C. Die Feststellung des kausalen Agens der allergischen Anfälle . . . . .	24
I. Heufieber . . . . .	24
II. Ursächliche Faktoren des Asthmas und anderer allergischer Krankheiten . . . . .	25
III. Hautreaktionen bei Asthmatikern. . . . .	26
Die Anzahl von Proben, die angewendet werden müssen . . . . .	27
IV. Der Wert von Hautreaktionen in Verbindung mit den ätiologischen Faktoren der allergischen Erkrankungen . . . . .	28
Gibt es also gar kein Kriterium für die Stärke eines Eiweißextraktes? S. 30. — Die wirkliche Bedeutung der Hautreaktionen S. 32	
V. Diagnostische Reaktionen mit menschlichen Kopfhautschuppen . . . . .	33
Die Bedeutung der Reaktion . . . . .	33
VI. Die Diagnose der allergischen Krankheiten. Folgerungen . . . . .	34
VII. Extrakte von Hausstaub . . . . .	34
VIII. Gefahren der Hautreaktionen . . . . .	35
IX. WIDALS hämoklastische oder kolloidoklastische Krise . . . . .	36
D. Einfluß von klimatischen Faktoren auf allergische Krankheiten. Die Miasmtheorie des Verfassers . . . . .	37
I. Das Bronchialasthma in Zeeland . . . . .	39
II. Asthma in der Schweiz . . . . .	42
III. Weitere Belege für die Richtigkeit der Miasmtheorie . . . . .	44
IV. Asthmaerscheinungen durch Injektion der Klimasubstanz bei Asthmatikern . . . . .	47
V. Das miasmafremie Zimmer. . . . .	50
a) Das einfache miasmafremie Zimmer. Typus I S. 51. — b) Das komplizierte miasmafremie Zimmer. Typus II S. 52.	
VI. Die Natur der Klimaallergene oder Miasmen . . . . .	53

	Seite
E. Die Ätiologie des Asthma bronchiale . . . . .	55
Psychische Faktoren . . . . .	58
F. Therapie der allergischen Krankheiten . . . . .	60
I. Die Behandlung der akuten Anfälle von Bronchialasthma . . . . .	60
II. Die Therapie des allergischen Zustandes . . . . .	63
a) Antianaphylaxie . . . . .	64
b) Skeptophylaxie . . . . .	64
c) Spezifische Behandlung . . . . .	66
Die Technik der spezifischen Behandlung S. 69. — Das Intervall zwischen zwei Injektionen S. 69. — Die Dauer der Behandlung S. 70	
d) Die unspezifische Behandlung . . . . .	72
Die Technik der Tuberkulinbehandlung von allergischen Erkrankungen S. 76. — Die Wahl der Tuberkulinpräparate S. 76. — Die Resultate der Tuberkulinbehandlung S. 76 — Hilfsmethoden S. 78. — Tuberkulinbehandlung. Krankengeschichten S. 81	
e) Skeptophylaktische Therapie . . . . .	83
Injektionen v. Milch- oder Schwefel-Peptonbehandlung usw. S. 83. — Milchtherapie S. 86. — Erfolge der Milchbehandlung S. 86. — Peptoninjektionen S. 87. — Schwefelinjektionen S. 87. — Die Behandlung mit einem Extrakt aus menschlichen Hautschuppen S. 87. — Peptonbehandlung per os S. 88. — Diät bei allergischen Erkrankungen S. 89. — Nutritive Form des Bronchialasthmas S. 89	
f) Die Therapie der allergischen Krankheiten im Zusammenhang mit dem Klima . . . . .	91
Gebirgsklima zusammen mit antiallergischer Behandlung S. 93. — Das miasmafrie Zimmer S. 94. — Die intravenöse Therapie der allergischen Erkrankungen S. 95	
G. Die Therapie des Bronchialasthmas . . . . .	96
H. Die Therapie des Heufiebers . . . . .	102
Andere therapeutische Verfahren . . . . .	105
J. Die Therapie anderer allergischer Zustände . . . . .	107
I. Vasomotorische Rhinitis, die nicht durch Pollen verursacht wird .	107
II. Urticaria . . . . .	108
III. Ekzem . . . . .	110
IV. Angioneurotisches Ödem. QUINCKES Ödem . . . . .	111
V. Migräne und Epilepsie . . . . .	111
Literatur . . . . .	113
Sachverzeichnis . . . . .	117

## Einleitung.

Der Ausdruck „allergische Krankheit“ wurde durch amerikanische Forscher (COOKE und andere) in die medizinische Literatur eingeführt. Es wird mit dieser Bezeichnung eine Gruppe von Erscheinungen charakterisiert, welche einen gemeinsamen ätiologischen Charakter aufweisen, nämlich Überempfindlichkeit gegenüber Eiweiß und anderen Substanzen, die sonst für gesunde Menschen unschädlich sind. Die Erkrankung tritt zumeist in akuten Attacken auf, während die Patienten sich in der anfallsfreien Zeit durchaus wohl befinden. Manche der schweren Fälle zeigen dauernd Symptome ihrer Krankheit, leiden aber außerdem noch an akuten Verschlimmerungen ihres Zustandes.

Zu diesen allergischen Krankheiten gehört das Heufieber, die meisten Fälle des Bronchialasthmas, viele Fälle von Urticaria, Ekzem und anderen Hautkrankheiten, QUINCKES Ödem, manche Fälle von Migräne und wahrscheinlich auch bestimmte Fälle von Epilepsie.

Der Ausdruck „allergische Krankheit“ ist nicht ganz zutreffend; die Bezeichnung „Allergie“ wurde von PIRQUET eingeführt, um damit einen Zustand von erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin zu bezeichnen, der durch eine gewisse Änderung, nämlich durch eine tuberkulöse Infektion, die im postuterinen Leben den Körper traf, hervorgerufen wird. Demgegenüber ist der allergische Zustand bei Heufieber, Bronchialasthma usw. oft ererbt. Trotzdem glaube ich, daß die Einführung eines anderen Namens, wenn er auch sinnentsprechender wäre, nur eine noch größere Verwirrung verursachen könnte, und deshalb ist es wohl richtiger, den Ausdruck „allergische Erkrankungen“ beizubehalten.

Charakteristisch für alle allergischen Krankheiten ist eine Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln oder Eiweißsubstanzen. Es wird zweckmäßig sein, die Beschreibung dieser Krankheiten mit einer allgemeinen Besprechung über die Erscheinungen der Überempfindlichkeit zu beginnen.

## A. Die Erscheinungen der Überempfindlichkeit.

Die folgenden Punkte werden zu untersuchen sein:

1. Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln.
2. Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Pollenarten.
3. Überempfindlichkeit gegenüber sogenannten tierischen Proteinen.
4. Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln.
5. Überempfindlichkeit gegenüber Bakterienprodukten.
6. Überempfindlichkeit gegenüber kolloidalen Substanzen, teils von unbekannter Zusammensetzung, deren Gegenwart in der Luft als eine Folge des Klimas aufgefaßt werden muß (Miasmen).

### I. Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln.

Jeder Arzt weiß, daß Arzneimittel nicht gleich stark auf alle Patienten wirken, selbst dann nicht, wenn die gleichen Quantitäten benützt werden. Die Empfindlichkeit der Patienten wechselt von Fall zu Fall. Ehe wir jedoch diesen Punkt besprechen, werden wir zwei verschiedene Arten der Überempfindlichkeit scharf trennen müssen.

Es gibt zahlreiche Fälle, in welchen ein Arzneimittel eine viel stärkere Wirkung ausübt, als man auf Grund der Erfahrungen mit demselben Arzneimittel in anderen Fällen erwarten würde. Jedoch sind in diesen Fällen die Symptome ähnlich jenen, die sonst bei normalen Menschen durch eine Überdosierung des gleichen Arzneimittels verursacht werden. Man könnte diese Fälle als rein quantitative Überempfindlichkeit bezeichnen. Manche Menschen mögen viel empfindlicher sein gegenüber Alkohol oder Nikotin, als andere; aber beide werden nach Aufnahme einer genügend großen Menge mit genau denselben Erscheinungen reagieren, nämlich mit Trunkenheit, wenn sie zuviel Alkohol, mit Mattigkeit, Kopfschmerz und Brechreiz, wenn sie zuviel Nikotin genommen haben. Ähnliche quantitative Unterschiede in der Wirkung findet man bei vielen Arzneimitteln, sogar bei den lipoidlöslichen Narkotika, die sich sonst durch die Konstanz ihrer Wirkung auszeichnen [STORM VAN LEEUWEN (3), MAGOS]. Noch viel häufiger zeigen Alkaloide und Kohlenteeerprodukte quantitativ sehr verschiedene Wirkung. Eines der bekanntesten Beispiele hierfür ist das Cocain. Man kann gewöhnlich einem Menschen 50 mgm ohne jede Gefahr injizieren; es ist jedoch vor-

gekommen, daß die subcutane Injektion einer Lösung, die mehr als 1 Gramm Cocain enthielt, ohne besondere Symptome ertragen wurde; andererseits sind aber auch Fälle bekannt geworden, in welchen 16, 40 oder 60 mgm Cocain den Tod anscheinend normaler Personen verursacht haben. (Die Fälle wurden von HATCHER und EGGLESTON gesammelt.) Ähnliche Unterschiede in der Wirkung sind auch für Novocain und andere Arzneimittel beschrieben. Für alle diese Fälle ist charakteristisch, daß die gegen diese Substanzen überempfindliche Person unter genau denselben Erscheinungen stirbt, die jeder andere Mensch zeigen würde, der eine Letaldosis desselben Arzneimittels erhalten würde.

Die Ursache dieser Unterschiede in der Empfindlichkeit ist nicht genau bekannt. Aber es sind doch einige Untersuchungen ausgeführt worden, die diese Frage erörtern. Ich verweise auf die Versuche von REID HUNT (1, 2, 3) und seinen Mitarbeitern, über die Widerstandsfähigkeit von Mäusen gegenüber Acetonitril und die Untersuchungen über den Einfluß der Ernährung auf die Empfindlichkeit von Tieren gegenüber Arzneimitteln, welche von MANSFELD, ELLINGER, SALANT und BENGIS, HOOPER, KOLLS und WRIGHT usw. durchgeführt wurden. Kürzlich hat auch der Verfasser auf eine Reihe von Faktoren hingewiesen, welche die Empfindlichkeit von Tieren gegenüber Arzneimitteln beeinflussen können (2).

Vollständig verschieden von diesen Fällen einer quantitativen Überempfindlichkeit sind jene Fälle, in welchen bei Menschen durch Einführung einer kleinen Menge eines Arzneimittels eine Reihe von Symptomen entsteht, die in keiner Beziehung zu den Erscheinungen stehen, welche dieses Arzneimittel bei normalen Menschen hervorruft. Die erwähnten Symptome können leicht sein und dann in Urticaria, Ekzem oder anderen Hauterkrankungen, oder in Rhinorrhöe, Conjunctivitis bestehen. Treten die Symptome bedeutend schwerer auf, so sind sie oft von hämoklastischem Schock begleitet, zeigen sich als Bronchialasthma oder als Diarrhöe und können manchmal einen Collaps und selbst den Tod zur Folge haben. Diese Erscheinungen können bei scheinbar vollständig normalen Personen nach der Zufuhr von kleinen Quantitäten von Arzneimitteln, die vollständig ungefährlich für andere Menschen sind, eintreten. Die Erscheinungen können sich bei der ersten Gelegenheit, bei der der Patient dieses bestimmte Arzneimittel einnimmt, zeigen, oder aber sie treten plötzlich bei einer Person auf, die dieselbe Arznei schon seit Jahren ohne irgendwelche unangenehmen Nebenwirkungen gebraucht. Solche Erscheinungen der Überempfindlichkeit können, wie oben schon ausgeführt wurde, bei Personen erscheinen, die niemals an ähnlichen Krankheiten gelitten haben; es kommt aber auch häufig vor, daß solche Personen schon an einer anderen allergischen Krankheit leiden. Wir

sahen unter 200 Asthmapatienten 10 Fälle von Überempfindlichkeit gegenüber Aspirin und bei allen diesen Personen war das Hauptsymptom der Überempfindlichkeit ein schwerer Asthmaanfall (7). Sehr oft wird beobachtet, daß ein nur an Arzneiidiosynkrasie leidender Patient zu einer Familie gehört, in welcher andere allergische Krankheiten oder Idiosynkrasien vorkommen.

Die wichtigsten Drogen, die gelegentlich Idiosynkrasiesymptome zur Folge haben, sind Antipyrin, Salicylsäure, Chinin, Veronal, Luminal, Salvarsan, Paraphenylendiaminderivate, Borsäure, Jod und Bromsalze, Quecksilbersalze, Arsen, Strychnin usw. Die Natur der Erscheinungen der Überempfindlichkeit scheint manchmal von dem Arzneimittel abzuhängen; so scheint z. B. Antipyrin gewöhnlich eine ziemlich schwere Form des Ekzems, besonders in der genitalen Region, zur Folge zu haben.

Häufig ist auch die Art der Symptome ein kongenital bedingter Faktor. So wird z. B. ein an Asthma Leidender gewöhnlich einen Asthmaanfall als Folge einer Arzneiidiosynkrasie bekommen (die Fälle von Überempfindlichkeit gegenüber Aspirin bei Asthmapatienten siehe später); Epileptiker zeigen einen epileptischen Anfall als Idiosynkrasiesymptom usw.

In diesen letzteren Fällen gewinnt man den Eindruck, daß das Arzneimittel selbst nicht eigentlich der schädigende Faktor ist, sondern daß es einfach eine allergische Reaktion verstärkt, die ohnehin im Körper vor sich geht oder latent ist. Wir haben unlängst einige Gesichtspunkte angegeben, welche diese Annahme wahrscheinlich machen und konnten zeigen, daß *in vitro* bei der Wirkung auf überlebende isolierte Organe jene Arzneimittel, welche Überempfindlichkeitserscheinungen bei Menschen hervorzurufen vermögen, in minimalen Quantitäten die Wirkung von anderen Arzneimitteln verstärken können (4). Wir zeigten auch, daß das Blut von Patienten mit allergischen Krankheiten weniger fähig ist Alkaloide (2) oder Substanzen wie Salicylsäure (11) zu binden, als das normale Blut. Im Körper von überempfindlichen Personen werden wahrscheinlich gewisse Arzneimittel häufig in „freiem“ Zustande vorhanden sein, die deshalb fähig sein werden, einen verstärkenden Einfluß auf andere Reaktionen im Körper, z. B. auf allergische Reaktionen auszuüben. Eine ausführliche Behandlung der Literatur über die Frage der Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln findet man u. a. in den Arbeiten von DOERR (1) und COCA (1, 2).

## II. Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Pollenarten.

BLACKLEY zeigte 1873, daß Heufieberanfalle durch die Gegenwart von gewissen Arten von Pollenkörnern in der Luft verursacht werden, die einen Anfall von Rhinitis oder Conjunctivitis oder Nießen

auslösen, wenn sie bei gewissen Personen mit der Schleimhaut der Nase oder der Conjunctiva in Berührung kommen. BLACKLEY hat ebenfalls schon bemerkt, daß nicht nur die Schleimhäute der Heufieberpatienten, sondern auch ihre Haut gegenüber Pollen empfindlich ist. Diese Entdeckung von BLACKLEY, die später von DUNBAR und anderen erweitert wurde, hat in den folgenden Jahren eine große Bedeutung gewonnen, indem sie die Basis zu allen späteren Arbeiten über Überempfindlichkeitskrankheiten geworden ist. Eine endgültige Erklärung für die Ursache der Überempfindlichkeit gegenüber Pollen kann auch heute noch nicht gegeben werden. SCHITTENHELM und WEICHARDT, sowie WOLFF-EISNER waren die ersten, die die Aufmerksamkeit auf die Ähnlichkeit zwischen Heufieber und anaphylaktischem Schock lenkten. Auf diesen Punkt kommen wir später noch zu sprechen. Hier seien nur einige direkt mit dieser Tatsache in Beziehung stehende Fragen besprochen. Wenn wirklich ein Zusammenhang zwischen Anaphylaxie und Heufieber besteht, so sollte man erwarten, daß ein Heufieberpatient erst einmal durch Berührung mit Pollen sensibilisiert würde und später die Symptome des Heufiebers zeigt, sobald er wieder mit denselben Pollen in Kontakt kommt. Nun gibt es, wie besonders COCA, COOKE und VAN DER VEER, sowie auch andere hervorgehoben haben, gewisse Tatsachen, die mit dieser Annahme nicht in Einklang gebracht werden können. Erstens sind Pollen kein gutes Antigen. Injiziert man einem Tier Pollen, so wird das Tier nur sehr wenig und unvollkommen sensibilisiert. Man könnte annehmen, daß Heufieberpatienten besonders leicht sensibilisiert werden können, so daß deshalb ein Versuch am Menschen gelingen würde, der am Tier nicht gelang. Aber das ist auch nicht der Fall; es konnte gezeigt werden, daß Menschen, die gegenüber gewissen Pollen überempfindlich sind, mit anderen Pollen durch subcutane Injektionen künstlich nicht sensibilisiert werden können. Außerdem spielen gerade bei Heufieber hereditäre Faktoren eine wichtige Rolle. Das heißt nun zwar nicht, daß in der Ascendenz von Heufieberpatienten immer auch Heufieberpatienten zu finden sind; aber die Disposition für eine allergische Krankheit ist es, die ererbt wird. Unter 504 Allergischen, die COOKE und VAN DER VEER beobachtet haben, wiesen 48,4 vH. allergische Vorfahren auf. Unter 500 Fällen, die in dem Institute des Verfassers untersucht wurden, zeigten etwa 50 vH. hereditäre Faktoren. Heufieberpatienten sind oft gegenüber mehreren Pollenarten oder gegenüber Pollen und anderen Proteinen empfindlich. Diese Frage ist auch von COOKE und VAN DER VEER sehr genau untersucht worden (5). In 57,7 vH. von 530 Heufieberfällen waren die Patienten nur gegenüber einer Pollenart empfindlich, in allen anderen Fällen war eine mehrfache Sensibilisierung vorhanden.

Es ist interessant, daß es Fälle zu geben scheint, in welchen gewisse Personen Heufiebererscheinungen zeigen, wenn sie zum erstenmal in ihrem Leben mit gewissen Pollen in Berührung kommen. Ähnliches sieht man auch bei der Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln und bei der Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln. COCA glaubt, daß diese Tatsache ein schwerer Einwand gegen die anaphylaktische Theorie des Heufiebers ist. Die ganze Frage in Zusammenhang mit der Anaphylaxie und den allergischen Krankheiten ist ausführlich von COCA (1) und von DOERR (1) behandelt worden. Der letztere Autor hat unlängst eine eingehende Darstellung über die ganze Frage der Allergie gegeben (2). Wir werden hierauf noch später zurückkommen.

### III. Überempfindlichkeit gegenüber sogenannten tierischen Proteinen.

Erfahrene Kliniker früherer Zeiten wußten bereits, daß gewisse Asthmapatienten regelmäßig Asthmaanfälle bekommen, wenn sie in Berührung mit Pferden kommen. DE BESCHE war wohl der erste, der die Bedeutung dieser Tatsache erfaßt und zur allgemeinen Kenntnis gebracht hat. In seiner ersten Arbeit hat DE BESCHE, der selber an Pferdeasthma litt, seine persönlichen Erfahrungen beschrieben (1). Er beobachtete, daß regelmäßig ein Asthmaanfall auftrat, wenn er in einen Pferdestall eintrat. Eine subcutane Injektion von wenigen cc. Pferdeserum hatte einen schweren Asthmaanfall zur Folge; hierauf folgte eine Periode von verminderter Empfindlichkeit gegenüber Ausdünstungen von Pferden. Später sammelte er 14 ähnliche Fälle von Pferdeasthma (2). Eine Anzahl derartiger Fälle sind auch von anderer Seite veröffentlicht worden. Aber erst in den letzten Jahren ist die Bedeutung dieser Beobachtung in Verbindung mit der Ätiologie des Bronchialasthmas und anderer allergischer Krankheiten richtig erfaßt worden, besonders durch die Arbeiten von CHANDLER WALKER, COCA, COOKE in Amerika, von WIDAL und seiner Schule in Frankreich, und von FRUGONI und ANCONA in Italien.

Es wird nun ganz allgemein zugegeben, daß in gewissen Fällen Asthmaanfälle durch Einatmung von Pferdeschuppen, von Hunde-, Katzen- und Kaninchenhaar, von Federn usw. verursacht werden. In der französischen Literatur ist der Fall eines Schafhändlers beschrieben worden, der durch die Ausdünstung von Schafen sensibilisiert wurde und dann Asthmaanfälle bekam, so oft er sich in der Nähe von Schafen aufhielt, trotzdem er seine Beschäftigung 20 Jahre lang betrieben hatte, ohne daß sie ihn jemals gestört hatte.

Man kann also nicht daran zweifeln, daß es Fälle von Überempfindlichkeit gegenüber „tierischen Proteinen“ gibt; es muß jedoch darauf

aufmerksam gemacht werden, daß diese Fälle selten sind. Es sind wohl schon einige 100 Fälle von derartiger Sensibilisierung beschrieben worden; aber es gibt Zehntausende von Asthmapatienten, deren Anfälle in gar keinem Zusammenhang mit tierischen Proteinen stehen. Das wird in späteren Teilen dieses Buches ausführlicher besprochen werden. Nach der Meinung des Verfassers liegt die wirkliche Bedeutung der Arbeiten der erwähnten Autoren, die diese Pionierarbeit in der Frage der „Proteinsensibilisierung“ verrichteten, darin, daß sie die Aufmerksamkeit auf die Tatsache lenkten, daß sämtliche Fälle von Asthma auf irgendeine Art von Überempfindlichkeit zurückzuführen sind. In dieser Beziehung wurde unser Wissen über diese Krankheit in wertvoller Weise erweitert.

Ebenso wie im Falle des Heufiebers, so ist auch in diesen Fällen von Sensibilisierung mit „tierischen Proteinen“ versucht worden, einen Zusammenhang mit der Anaphylaxie nachzuweisen. Die Schwierigkeiten, die bei der Durchführung eines solchen Nachweises erwachsen, sind mehr oder weniger dieselben, wie wir sie bei Besprechung des Heufiebers angeführt haben. Tierische Proteine, wie z. B. Pferdeschuppen und Hundehaar, sind keine sehr guten Anaphylaktogene. FRIEDBERGER, der unlängst eine Zusammenfassung der Literatur über diese Frage gab, bemerkt, daß alle Versuche an durch Injektion von Extrakten aus Pferdeschuppen sensibilisierten Meerschweinchen mittelst Inhalation von Pferdeschuppen anaphylaktische Symptome auszulösen, sehr geringe Erfolge hatten. Auch ist die Überempfindlichkeit gegenüber tierischen Proteinen häufig eine ererbte Eigenschaft. Außerdem ist es wiederholt vergebens versucht worden, die Gegenwart von Antikörpern gegenüber den tierischen Proteinen in dem Blut von Patienten, die eine Sensibilisierung gegenüber diesen Proteinen zeigten, nachzuweisen, und auch die Injektion des Blutes von solchen Patienten in Meerschweinchen, hat nur selten eine passive Anaphylaxie bei diesen Tieren ausgelöst. Es gibt also eine ganze Reihe von Tatsachen, die bisher nicht mit der Theorie, daß das Pferdeasthma und ähnliche Formen dieser Krankheiten anaphylaktische Phänomene sind, in Zusammenhang gebracht werden können. Es soll später gezeigt werden, daß der größere Teil dieser Schwierigkeiten allerdings behoben werden kann.

Es muß erwähnt werden, daß allergische Symptome bei Allergikern nicht nur durch die Inhalation der „tierischen Proteine“ hervorgerufen werden können, sondern auch dadurch, daß die Proteine mit der Haut des Patienten in Berührung kommen. In diesem Zusammenhang mag ein Fall von MARKLEY erwähnt werden: Eine Frau erkrankte an einer Hautaffektion am Hals und an den Schultern, die jeder Behandlung trotzte. Es wurde festgestellt, daß sie zu Hause ein Meerschweinchen in einem Käfig hielt; wenn sie den Käfig putzte, so erlaubte

sie dem Tier, um ihren nackten Hals herum zu laufen. Diejenigen Teile ihrer Haut, die auf diese Weise in häufigen Kontakt mit den Produkten von Meerschweinchenhaut und -haar gekommen waren, waren überempfindlich gegen diese Produkte. Die Haut von anderen Körperteilen war nicht empfindlich gegenüber dem Haar von Meerschweinchen. Nachdem das Tier entfernt war, verschwand die Hautaffektion.

#### IV. Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln.

Die Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln ist die am längsten bekannte Form der Allergie und selbst Laien wissen, daß der Genuß von Erdbeeren, Krabben, verschiedenen Fischen, Fleisch und Eiern gelegentlich bei gewissen Personen unangenehme und manchmal auch gefährliche Symptome verursacht, während andere Personen große Quantitäten von diesen Substanzen essen können, ohne eine Wirkung zu bemerken. Im Zusammenhang mit dem Verbot des hebräischen Glaubens, Schweinefleisch zu essen, ist es interessant, daß dieses Fleisch mehr als jedes andere, allergische Symptome zu verursachen scheint. Die allergischen Symptome, welche bei manchen Individuen durch diese Nahrungsmittel entstehen, können in gastro-intestinalen Erscheinungen (Erbrechen, Diarrhöe) oder auch in Hauteruptionen (meistens Urticaria) oder in Erscheinungen der Respirationswege (Bronchialasthma, Rhinorrhöe, Conjunctivitis, Niesen) bestehen.

Außer den erwähnten Nahrungsmitteln gibt es noch eine große Menge von anderen Substanzen, welche solche allergischen Symptome hervorrufen können. Zu ihnen gehört die Milch von verschiedenen Tieren, Bohnen, verschiedenes Obst (z. B. Äpfel), auch verschiedene Cerealien: Weizen, Hafer usw. Mitunter ist die Überempfindlichkeit streng spezifisch. Es sind Fälle bekannt, in welchen nur die Eier von Enten und gar keine anderen Eier, noch irgendwelche anderen Nahrungsmittel allergische Symptome verursacht hatten. Es gibt Kinder, die nur gegenüber Kuhmilch sensibilisiert sind usw. Aber andererseits sind auch viele Fälle bekannt, in welchen eine mehrfache Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Nahrungsmitteln vorkommt. Nach unseren Erfahrungen sind die letzteren Fälle viel häufiger als jene, in welchen nur Überempfindlichkeit gegenüber einer einzigen Substanz besteht. Wir hatten Gelegenheit, einen Fall zu studieren, in welchem bei einem dreijährigen Kind eine Überempfindlichkeit gegen Eier bestand. Die Aufnahme von nur 20 mgm Eigelb verursachte Erbrechen und asthmatische Anfälle, aber dieses Kind war auch überempfindlich — allerdings in geringerem Grade — gegenüber Eiereiweiß, gegenüber Milch und einigen anderen Nahrungsmitteln. Unlängst haben wir einen Fall von Überempfindlichkeit gegenüber mindestens 10 verschiedenen Nahrungsmitteln beschrieben. Diese Frau von etwa 40 Jahren war

überempfindlich gegen Erdbeeren, andere rote, schwarze und weiße Beeren, Spinat, einige andere Gemüse, Champagner usw.; dagegen nicht gegen roten Bordeaux und Rheinwein (9). Bei Asthmatikern findet man ziemlich häufig, daß sie Milch, Butter und Käse, manchmal auch Eier nicht vertragen. Außerdem haben wir bemerkt, daß eine gewisse Anzahl von Asthmatikern (etwa 10 vH. aller Fälle) mehr oder weniger intolerant sind gegenüber nahezu allen Nahrungsmitteln, sie sind nur dann frei von allen asthmatischen Zeichen, wenn sie 2 Tage gehungert haben; sobald sie wieder mit dem Essen beginnen, erscheinen nach etwa 8 Stunden die asthmatischen Beschwerden wieder, und trotzdem ihnen gewisse Nahrungsmittel viel schädlicher sind als andere, ruft doch jedes Nahrungsmittel diese Symptome hervor. Die Tatsache, daß etwa 8 Stunden bis zum Beginn der Symptome verstreichen, zeigt, daß nicht die Nahrungsmittel selbst, sondern gewisse Stoffwechselprodukte die Ursache der Anfälle sein dürften.

Daß Nahrungsstoffe gelegentlich nicht vertragen werden, ist eine altbekannte Tatsache und ist besonders von den Kinderärzten (CZERNY, FEER und anderen) als die Ursache vieler Kinder- und Säuglingskrankheiten erkannt worden. Diese Frage hat aber erst seit der Aufstellung des Begriffes der Anaphylaxie durch RICHEL (1902) erneutes Interesse bekommen. So weit mir bekannt ist, war es HUTINEL, der zuerst die Aufmerksamkeit auf den Zusammenhang zwischen Nichtvertragen von Nahrungsmitteln und Anaphylaxie gelenkt hat, und seit seiner Arbeit ist diese Frage von vielen anderen eingehend studiert worden. Vor einigen Jahren haben LAROCHE, RICHEL und ST. GIRONS eine interessante Monographie über die alimentäre Anaphylaxie geschrieben, in welcher auch zahlreiche Fälle aus der älteren Literatur zitiert sind. Sie unterscheiden eine „große“ alimentäre Anaphylaxie, eine „kleine“ alimentäre Anaphylaxie und die mehr chronischen Fälle der Anaphylaxie. Bei der großen Anaphylaxie sind die Überempfindlichkeitssymptome sehr schwer; in manchen Fällen trat der Tod von Säuglingen und selbst von Erwachsenen nach der Einnahme von ganz kleinen Quantitäten von Eiern, Milch und anderen Nahrungsmitteln ein. Die „kleine“ Anaphylaxie ist häufiger und ihre Symptome sind weniger gefährlich; sie besteht aus einer Conjunctivitis, Ekzem, Darmstörungen, Rhinorrhoe und Asthmaanfällen oder Migräne. Zu dieser Gruppe gehören die Fälle von PAGNIEZ und NAST (1), in denen Migräne nur nach dem Essen von Schokolade auftrat, oder von PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY RADOT und HAGENAU (2,3); dort trat Asthma und Urticaria nur nach dem Essen von rohem Eiweiß auf, während gekochtes Eiweiß und Eigelb unschädlich waren. Hierher gehören ferner die Fälle von LAROCHE, RICHEL und ST. GIRONS, in denen das Trinken von Kuhmilch, nicht aber das Trinken der Milch von anderen Tieren Darmstörungen verursachte.

Es muß noch einmal bemerkt werden, daß ähnliche Fälle wie die erwähnten zweifellos vorkommen; aber im allgemeinen sind sie doch selten. Es gibt eine große Anzahl von Patienten, die Symptome der Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln zeigen; aber fast immer ist die Ursache eine oder mehrere Gruppen von Nahrungsstoffen und nicht nur eine einzige Substanz.

Unter jenen Substanzen, die von Asthmatikern im allgemeinen schlecht vertragen werden, spielen jene Nahrungsmittel eine wichtige Rolle, welche Harnsäureverbindungen enthalten, also Fleisch, Fisch, Bohnen und Erbsen. Manchmal verursacht das Essen von einer ganz bestimmten Art von Fleisch momentan einen allergischen Anfall, als Zeichen der Überempfindlichkeit. In den jetzt zu besprechenden Fällen scheinen alle Harnsäurebildner, wie Fleisch, Fisch usw. zu schaden, sie scheinen die Empfindlichkeit der allergischen Person zu erhöhen. Die Ergebnisse der Untersuchungen von DE KLEYN und dem Verfasser (1, 2), welche mit den früheren Versuchen von LINDEMANN übereinstimmen, entsprechen diesen klinischen Beobachtungen. Wir fanden, daß nahezu alle Asthmatiker einen abnormen Purinstoffwechsel haben, d. h. die Ausscheidung der Harnsäure nach einem harnsäurereichen Essen, das während einer purinfreien Periode genossen wird (also die exogene Harnsäureausscheidung) ist vermindert. LINDEMANN hatte schon vor uns genau dasselbe Resultat erhalten, ja er konnte sogar zeigen, daß Harnsäure bei einem Asthmapatienten einen Asthmaanfall auslöste. Später fand HEYSTEK in unserem Institut, daß bei Asthmatikern die Konzentration der Harnsäure im Blute außerordentlich niedrig ist. Bei normalen Menschen findet man 20—30 mg pro Liter Blut. Bei Asthmatikern fanden wir manchmal nur 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> mg; die höchste Zahl, die wir bei Asthmatikern überhaupt fanden, war 12,5 mg; das entspricht der niedrigsten Zahl bei Normalen (13 mg).

In manchen Fällen haben wir bei unseren Patienten schwere Asthmaanfalle nach einem purinreichen Essen (Thymus, Leber) gesehen. KÄMMERER teilt analoge Erfahrungen von TANNHÄUSER mit. Auf Grund dieser Beobachtungen kamen wir zu der Meinung, daß in den meisten Fällen der Allergie eine purinfreie Diät verordnet werden sollte.

Es gibt aber auch Fälle von Allergie, die seltener sind, in welchen Kohlehydrate nicht vertragen werden; in diesen Fällen werden häufig auch Butter und Milch nicht vertragen. Unter diesen Umständen hat man Fleisch, Gemüse und kleine Quantitäten von Reis zu verordnen. Der Verfasser neigt zu der Auffassung, daß auch hier die Substanzen, die aus der Diät wegzulassen sind, nicht als eigentliche Allergene wirken, sondern nur die Empfindlichkeit der betreffenden Person gegenüber anderen Allergenen, die die eigentliche Ursache der Attacken sind, erhöhen. Eine der Stützen dieser Annahme ist die Beob-

achtung, daß manchmal ein Patient fähig ist, diese Nahrungsmittel an einem bestimmten Ort, z. B. in der Schweiz, zu vertragen, während derselbe Nahrungsstoff zu Hause einen Anfall auslöst. HAJÓS hat aus der v. KORÁNYIschen Klinik auf die wichtige Tatsache hingewiesen, daß gewisse Nahrungsmittel (Schweinefleisch, Eier) von einigen Asthmatikern nur dann nicht vertragen werden, wenn durch vorheriges Trinken von Kognak (oder Zufuhr von Galle) die Magen- und Darmschleimhaut etwas lädiert war. Auch bei Tieren fand er ähnliche Verhältnisse. Es steht dies wohl in Zusammenhang mit der schon von BRANDL nachgewiesenen Beschleunigung der Resorption von Pepton, Zucker usw. aus dem Magen durch Einwirkung von Substanzen, welche die Magenschleimhaut reizen.

### **V. Überempfindlichkeit gegenüber bakteriellen Produkten (Bakterielle Sensibilisierung).**

Soweit mir bekannt, war es CHANDLER WALKER (1), der zuerst die sensibilisierende Fähigkeit der Bakterienproteine beschrieb. Viele Asthmatiker leiden an chronischer Bronchitis und nach WALKER werden zahlreiche von diesen Patienten durch Stoffwechselprodukte jener Bakterien sensibilisiert, die die Bronchitis verursachen, so daß sich bei jeder erneuten Resorption dieser Produkte die Anfälle wiederholen. Diese Anschauung hat zu einer Anwendung von Autovaccine bei der Behandlung dieser Asthmafälle geführt. Weil diese Autovaccinbehandlung manchmal Erfolg hat, haben einige Autoren angenommen, damit sei die Richtigkeit der Theorie bewiesen. Es kann nicht gelegnet werden, daß die WALKERSche Theorie für bestimmte Fälle das Richtige treffen kann. Aber in der Mehrzahl der Fälle von Asthma, die mit Bronchitis verbunden sind, sicherlich nicht. In dieser Beziehung stimme ich vollständig mit der Kritik von COOKE (1) über WALKERS Ansicht überein, daß nämlich die Beziehungen zwischen Asthma und bakterieller Sensibilisierung unbewiesen sind. Die Tatsache, daß die Autovaccine-Behandlung in manchen Fällen die Erscheinungen mildert, unterstützt durchaus nicht die Theorie von WALKER, seitdem COOKE (1) und Verfasser und seine Mitarbeiter (7) gefunden haben, daß auch Handelsvaccine genau dasselbe Resultat geben kann, eine Tatsache, die kürzlich in sehr genauen Versuchen auch von RACKEMANN und GRAHAM bestätigt wurde.

### **VI. Überempfindlichkeit gegenüber kolloidalen Substanzen teils von unbekannter Zusammensetzung, deren Vorhandensein in der Luft eine Folge des Klimas ist (Miasma).**

Auf Grund eines eingehenden Studiums von mehr als 500 Fällen von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen ist der Ver-

fasser und seine Mitarbeiter zu der Anschauung gekommen, daß wohl Fälle von Überempfindlichkeit, wie sie in den vorstehenden Kapiteln beschrieben wurden, vorkommen, daß aber alle diese Betrachtungen von geringem Wert bezüglich der großen Mehrzahl der Asthmatiker sind, die sich in Holland, England, Norddeutschland, vielen Teilen von Amerika, in den Tropen und Ländern mit ähnlichem Klima aufhalten. In allen niedrig gelegenen Ländern mit großer Feuchtigkeit der Atmosphäre treten bei den meisten Allergischen die Anfälle nur an gewissen Orten oder in gewissen Gegenden auf, eine Eigenart, die jedermann bekannt ist, deren Bedeutung aber in ihrem Zusammenhang mit der Ätiologie der Krankheit bisher übersehen wurde. In diesen Fällen ist die Allergie einfach eine durch das Klima bedingte Erkrankung. Eine entsprechende Änderung des Klimas unterdrückt alle Anfälle innerhalb 24 Stunden; die Anfälle zeigen sich wieder, sobald der Patient an seinen früheren Aufenthaltsort zurückkehrt.

Da die Richtigkeit dieser Anschauung nicht bewiesen werden kann, ohne vorher die „spezifische Diagnose“ der allergischen Krankheiten zu besprechen, wollen wir die Frage der klimatischen Faktoren erst in einem späteren Kapitel behandeln.

## **B. Die Beziehung der Allergie zum anaphylaktischen Schock.**

Trotzdem eine große Anzahl von neuen Tatsachen bezüglich der Überempfindlichkeit und der allergischen Krankheiten während der letzten 10 Jahre zu unserer Kenntnis gekommen sind, gibt es doch bisher keine entsprechende Erklärung des Mechanismus der Überempfindlichkeit. Man würde einen klareren Überblick über die ganze Frage bekommen, wenn es möglich wäre, den unbekanntem Mechanismus auf irgendeine bekannte Funktion zu beziehen. Nahezu alle Versuche, die in den letzten Jahren unternommen wurden, um eine Erklärung zu finden, konzentrieren sich um die eine Frage, ob es möglich ist, die Allergie auf der Basis der Anaphylaxie zu erklären. Seit RICHET 1902 die Lehre von der Anaphylaxie aufgestellt hat, haben viele Autoren versucht, die Ätiologie von verschiedenen Krankheiten mit diesem Phänomen in Verbindung zu bringen. Zahlreiche Infektionskrankheiten, Eklampsie, sympathische Ophthalmie, die Serumkrankheit und andere Erkrankungen wurden als Äußerungen von Anaphylaxie aufgefaßt. Leider hat das die Definition der Anaphylaxie sehr gestört. Manche Autoren z. B. sprechen von der Serumkrankheit, als von einer richtigen Anaphylaxie. Es ist notwendig, erst einmal festzustellen, was man sich eigentlich unter dem Ausdruck Anaphylaxie vorstellt, ehe ein Versuch gemacht werden soll, die Beziehungen zwischen Anaphylaxie

und Allergie zu klären. Es wird vorgeschlagen, in dieser Besprechung als Anaphylaxie nur das ursprünglich von RICHET und ARTHUS beschriebene Phänomen zu bezeichnen, nämlich eine Reaktion, ähnlich einem Schock, welche in einem Tier hervorgebracht wird durch die Injektion von Eiweiß, mit welchem das Tier bereits vorher sensibilisiert wurde; einem Eiweiß, das bei unvorbehandelten Tieren keine solche schockartige Reaktion hervorbringt bzw. eine Wirkung von viel geringerem Grade.

Von dieser Basis ausgehend, muß nun die Frage besprochen werden, ob man die allergischen Krankheiten als Ausdruck einer Anaphylaxie beim Menschen betrachten kann.

Wenn man einem Meerschweinchen intravenös eine zweite Injektion von einer entsprechenden Menge desselben Eiweißes gibt, das schon einige Wochen vorher intraperitoneal injiziert wurde, so wird das Tier nach einer kurzen Periode der Ruhe, Zeichen von Unruhe geben, es wird sich kratzen, als ob es an Pruritus litte, wird sehr starke Kaubewegungen machen, es wird niesen und einigemal husten, dann wird sich plötzlich ein Anfall von Dyspnöe zeigen, eventuell zusammen mit schweren Krämpfen. Inzwischen läßt das Tier oft Faeces und Urin, manchmal wird auch Sperma ejakuliert, nach einer kurzen Pause treten dann wieder Krämpfe auf, die oft zum Tode führen. Öffnet man in diesem Augenblick den Thorax, so findet man die Lungen nicht, wie gewöhnlich, zusammengefallen, sondern in ihrem größten Teile aufgebläht, man findet eine Art von Volumen pulmonum auctum. Dieser Zustand, der zuerst von AUER und LEWIS beschrieben worden war, wurde von ihnen auf eine Kontraktion der ganzen Muskulatur der kleinen Bronchiolen zurückgeführt, eine Meinung, die auch jetzt noch allgemein geteilt wird. Die Übereinstimmung dieses Befundes mit dem, der bei Asthma bronchiale gefunden wird, führte zu der Anschauung, die zuerst von MELTZER ausgesprochen wurde, daß das Bronchialasthma der Ausdruck eines anaphylaktischen Schocks beim Menschen ist, eine Ansicht, die noch durch die Untersuchungen von SCHLECHT und SCHWENKER unterstützt wurde. Sie konnten zeigen, daß in den Alveolen der Lungen von Meerschweinchen, die an anaphylaktischem Schock zugrundegegangen waren, eine ausgesprochene Eosinophilie vorhanden war, also derselbe Zustand, den man auch bei Bronchialasthma findet. Abgesehen von der Frage, ob diese Auffassung der Identität der beiden Erscheinungen als endgültig feststehend betrachtet werden kann, muß zugegeben werden, daß diese Theorie sehr viel für den Fortschritt unserer Kenntnisse über die allergischen Krankheiten geleistet hat, indem sie die Forschung angeregt und uns die Richtung gewiesen hat, in welcher weiter geforscht werden muß. Fast gleichzeitig mit der Erklärung von MELTZER haben WEICHARD

und WOLFF EISNER ausgesprochen, daß Heufieber ein anaphylaktisches Phänomen ist; später wurde dieselbe Meinung auch bezüglich der anderen allergischen Krankheiten geäußert. Es muß bemerkt werden, daß schon 1908 HUTINEL den Begriff der alimentären Anaphylaxie, von welcher oben die Rede war, formuliert hat.

Nachdem die Ansicht über den anaphylaktischen Ursprung der allergischen Krankheiten einige Jahre lang geherrscht hatte und nach und nach zu allgemeiner Geltung gekommen war, sind neuerdings große Zweifel an ihrer Richtigkeit erwacht. Viele Forscher haben an dieser Diskussion Teil genommen; doch war es besonders COCA, der die anaphylaktische Theorie bestritt und sehr klar die Gründe formulierte, welche gegen die anaphylaktische Theorie sprechen.

Es ist überflüssig, eine ausführliche Übersicht über alles zu geben, was für und wider die Ansicht von COCA spricht, nachdem die ganze Frage sehr ausführlich und mit großer Exaktheit von DOERR behandelt wurde, der auch ein ausführliches Referat über die Literatur dieser Frage gibt. Der Verfasser hat seine Meinung über diese Frage bei verschiedenen Gelegenheiten (7) bereits mitgeteilt, und bis vor kurzem hat er COCAS Ansicht unterstützt. Allein infolge von neueren Tatsachen, die in letzterer Zeit zu unserer Kenntnis gekommen sind, ist Verfasser gezwungen, seine Stellung wesentlich zu ändern, wie das weiter unten ausgeführt wird.

Die Hauptargumente, die COCA gegen die anaphylaktische Theorie aufstellte, sind folgende:

1. Allergische Krankheiten werden sehr oft ererbt, Anaphylaxie dagegen nicht.

2. Allergische Symptome können manchmal bei der allerersten Gelegenheit, bei der die Person in Kontakt mit der betreffenden Substanz kommt, entstehen.

3. Allergie kann experimentell bei Tieren nur mit Schwierigkeit und ganz unregelmäßig hervorgerufen werden, während Anaphylaxie mit Leichtigkeit erreicht wird; doch ist ihr Vorkommen beim Menschen nicht bewiesen. Außerdem sind die Allergischen durchaus nicht leichter gegen artfremde Proteine zu sensibilisieren als normale Menschen. Es ist ferner nicht möglich, die Allergie passiv auf Tiere zu übertragen, während das in den anaphylaktischen Versuchen gewöhnlich gelingt.

4. Die Erscheinungen der Allergie unterscheiden sich weitgehend von dem anaphylaktischen Schock, dagegen zeigen sie viel Ähnlichkeit mit der Arzneimittelidiosynkrasie. Die Arzneiidiosynkrasie kann aber nicht identisch mit der Anaphylaxie sein; denn die Arzneimittel sind nach der allgemeinen Auffassung nicht fähig, Antikörper zu bilden und sind demgemäß auch keine Anaphylaktogene.

Wir möchten diese Punkte kurz besprechen.

Ad 1. Alle Autoren stimmen darin überein, daß in etwa 50 vH. aller Fälle von Allergie die Disposition, allergisch zu werden, ererbt ist. Bei der Anaphylaxie spielen hereditäre Faktoren nur eine unwesentliche Rolle. ROSENAU (42) hat gezeigt, daß die anaphylaktische Sensibilisierung bei Tieren vererbt werden kann. Aber die Sensibilisierung ist nur durch die Mutter vererbbar, nicht durch den Vater und ferner richtet sie sich nur gegen dieselbe Substanz, welche zur Sensibilisierung der Mutter benutzt wurde, und die Sensibilisierung der Jungen dauert nur sehr kurze Zeit. Unter bestimmten Bedingungen scheint aber eine Übertragung des anaphylaktischen Zustandes durch den Vater möglich zu sein. Schon 1892 hatte EHRLICH gefunden, daß bei Mäusen die Jungen eines gegen Ricin hochimmunisierten Vaters und einer normalen Mutter nicht nur immun, sondern sogar überempfindlich gegen Ricin waren. OTTO hat dann 1922 in speziell darauf gerichteten Versuchen gezeigt, daß in gewissen Fällen (allerdings nicht immer) eine derartige Überempfindlichkeit gegen Ricin bei Jungen von einem immunisierten Vater und einer normalen Mutter wirklich vorkommen kann.

Trotzdem bleibt zwischen Anaphylaxie und Allergie in dieser Hinsicht ein großer Unterschied bestehen; denn bei der Allergie ist der vererbte Faktor nicht spezifisch, d. h. die Überempfindlichkeit des Vaters oder der Mutter kann gegen eine Substanz A gerichtet sein (z. B. Eigelb), während das Kind gegenüber einer Substanz B (z. B. Pferdeschuppen) überempfindlich ist. Etwas derartiges ist im Anaphylaxieversuch noch nicht beobachtet worden.

Trotzdem scheinen COCAS Beweisgründe nicht bindend zu sein. Mit bezug auf die Tatsache, daß gewöhnlich nicht die spezifische Überempfindlichkeit vererbt wird, sondern nur die Disposition, ließe sich vielleicht die Theorie aufstellen, daß nichts anderes vererbt wird als eine vermehrte Durchgängigkeit der Haut und der Schleimhäute, möglicherweise aller Körperzellen. Diese Annahme würde viele Schwierigkeiten beseitigen, da eine große Durchgängigkeit der Haut und der Schleimhäute auch eine erhöhte Möglichkeit bedeutet, mit artfremden Proteinen sensibilisiert zu werden, und es ist klar, daß die Natur des Eiweißes oder des Arzneimittels, durch das das Kind sensibilisiert wurde, häufig eine andere sein wird, als die, welche den Vater sensibilisierte. Diese Annahme würde auch erklären, warum bei einem Teil der Fälle keine hereditären Faktoren existieren. Viele Leute werden im Laufe ihres späteren Lebens chronisch oder nur zeitweise (bei akuter Bronchitis, intestinalen Ulcera, Ekzemen) vermehrte Empfindlichkeit oder Durchgängigkeit ihrer Haut oder ihrer Schleimhäute aufweisen. Die Beobachtung von COOKE und VAN DER VEER (5), daß erbliche Faktoren die größte Rolle bei jenen Fällen spielen, die während ihrer ersten Lebensjahre sensibilisiert wurden, steht mit dieser Annahme in

bester Übereinstimmung. Endlich haben wir die Annahme, daß die meisten Asthmatiker eine vermehrte Permeabilität der Haut oder der Schleimhäute haben, oder mindestens gehabt haben, auch tatsächlich bestätigt gefunden. Unter 150 Asthmatikern, die daraufhin befragt wurden, gaben 50 vH. an, daß sie in ihrer frühen Kindheit an charakteristischem Gesichtsekzem und 30 vH., daß sie an einer Bronchitis gelitten haben. Von den übrigen 20 vH. haben manche Masern, Typhus oder Darmgeschwüre beschuldigt, oder Magenoperationen, die vor dem ersten Anfall der allergischen Krankheit überstanden worden waren. FRIEDBERGER, der besonders auf die Durchlässigkeit der Haut als prädisponierenden Faktor hinwies, hat einen Fall von Überempfindlichkeit gegenüber Enteneiern studiert, in welchem die Überempfindlichkeit sogleich nach einer Darmoperation auftrat (vgl. auch die schon erwähnten Versuche von HAJÓS).

In Anbetracht dieser Tatsachen kann die Auffassung nicht länger vertreten werden, daß das Vorhandensein von hereditären Faktoren die Richtigkeit der anaphylaktischen Theorie ausschließe.

Ad 2. Bezüglich dieses Punktes kann kein Zweifel herrschen. Allergische Symptome können bei der allerersten Gelegenheit, bei der die Person in Kontakt mit dem Allergen kommt, erscheinen. Das widerspricht der anaphylaktischen Theorie, nach der die erste Sensibilisierung fehlt. Das Argument, daß die Serumkrankheit auch nach einer ersten Injektion auftritt, ist ohne Bedeutung, da nicht bewiesen ist, daß die Serumkrankheit wirklich eine anaphylaktische Erkrankung sei. Man hat angenommen, daß die Sensibilisierung des Kindes daher stammt, daß die Mutter sensibilisiert war, aber in diesen Fällen müßte die Mutter gegenüber denselben Arzneimitteln überempfindlich sein wie das Kind, was nicht der Fall ist. Es wurde auch angenommen, daß die Mutter während der Lactation die allergische Substanz gegessen habe, die dann durch die Milch in das Kind übergegangen sein kann. Tatsächlich hat SHANNON gezeigt, daß das von der Mutter gegessene Eiereiweiß in die Milch übergehen kann. Aber auch diese Annahme kann nicht alle Tatsachen erklären (z. B. die Überempfindlichkeit gegenüber Antypirin, die Fälle von Allergie gegenüber Pollen usw.).

Es muß demnach angenommen werden, daß in gewissen Fällen eine Allergie ohne eine vorherige Sensibilisierung vorhanden ist. In diesen Fällen kann die anaphylaktische Theorie nicht angewendet werden, aber daraus folgt nicht, daß diese Theorie nicht doch für die allergrößte Mehrzahl der allergischen Fälle richtig ist, in denen die Möglichkeit einer Sensibilisierung vorhanden ist.

Auch eine Erklärungsmöglichkeit für die Allergie ohne vorherige spezifische Sensibilisierung sei kurz erwähnt. FORSSMAN hat vor einigen Jahren darauf hingewiesen, daß Extrakte von Organen gewisser Tier-

arten — Meerschweinchen, Pferd, Maus — beim Kaninchen nach Injektion die Bildung von Antikörpern erzeugen, die auf die roten Blutkörperchen des Hammels (und der Ziege) hämolytisch wirken. Den Organen anderer Tierarten, z. B. von Kaninchen, Schwein, Rind, fehlt diese Fähigkeit. Hier wird also durch bestimmte Substanzen (heterogenetische Antigene genannt) eine Immunitätsreaktion hervorgerufen, die sonst nur durch das spezifische Antigen (in diesem Fall Hammelblutkörperchen) erzeugt wird. Es wäre nicht einzusehen, warum nicht auch heterogenetische Anaphylaktogene oder heterogenetische Allergene bestehen könnten, d. h. es wäre denkbar, daß die „Vorbehandlung“ des Tierkörpers mit einem bestimmten Allergen Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Allergen hervorrufen kann.

Ad 3. Fälle, in welchen allergische Erkrankungen experimentell bei Tieren hervorgerufen wurden, sind oft beschrieben worden, aber ebenso oft ist auch die Möglichkeit bestritten worden, daß man Tiere durch Behandlung mit wirklichen Allergenen sensibilisieren kann. FRIEDBERGER hat unlängst die diesbezügliche Literatur referiert und hat auch eigene Versuche angeführt, die zeigen, daß es nicht gelingt, eine experimentelle Allergie hervorzurufen. Meerschweinchen, die mit Extrakten von Pferdeschuppen vorbehandelt worden waren und nach einiger Zeit mit demselben Extrakt intravenös wieder injiziert wurden, zeigten tatsächlich Symptome des anaphylaktischen Schocks, aber die Einatmung dieser Substanz hatte bei Tieren, die durch Injektion sensibilisiert waren, keine anaphylaktischen oder allergischen Symptome zur Folge. Auch COOKE, FLOOD und COCA (3) haben negative Resultate mitgeteilt. In unserem Institut ist wiederholt versucht worden, allergische Symptome bei Meerschweinchen dadurch hervorzurufen, daß sie gezwungen wurden, getrocknetes Pferdeserum oder Pollen einzuatmen. Wir haben einesteils an Tieren, die durch eine vorherige intraperitoneale Injektion sensibilisiert waren, und ferner an unbehandelten Tieren gearbeitet. Wir haben die Tiere täglich inhalieren lassen, indem sie in einen Käfig gebracht wurden, der Pollen oder getrocknetes Serum enthielt, oder indem wir dieses Material in die Nase des Tieres einbrachten; manchmal machten wir dazwischen eine Pause von 2—3 Wochen und begannen dann von neuem; aber wir hatten absolut keine Erfolge. In einer Serie hatten wir positive Resultate; aber diese Tiere waren krank und starben bald darauf. Im Gegensatz zu diesen negativen Resultaten konnten manche Autoren über positive berichten. KOESSLER, ULRICH, SCHLOSS, CURSCHMANN und anderen gelang es, durch Injektion von Serum allergischer Patienten bei Meerschweinchen eine Sensibilisierung hervorzurufen. ARLOING teilt mit, daß eine Sensibilisierung durch Inhalation von Allergenen (z. B. Pollen) bei tuberkulösen Tieren gelingt; bei diesen Tieren konnte er auch anaphylaktische Sym-

ptome hervorrufen, wenn er sie Pollen oder getrocknete Substanzen usw. inhalieren ließ. Das stimmt mit unseren Versuchen an kranken Tieren, die wir oben erwähnt haben, überein. Unsere bisherigen Kenntnisse können also folgendermaßen zusammengefaßt werden: Wird ein Meerschweinchen durch subcutane Injektion von Pferdeserum sensibilisiert und nachher intravenös mit demselben Material reinjiziert, so entsteht gewöhnlich ein Schock. Wird aber das Tier durch häufiges Einblasen von getrocknetem Serum oder Pollen oder Pferdeschuppen in die Nase sensibilisiert und wird dann später versucht, anaphylaktische Symptome durch denselben Vorgang hervorzurufen, so wird der Versuch meistens nicht gelingen. Nur in einzelnen Fällen wird ein positives Resultat angegeben.

Dasselbe kann auch über die passive Sensibilisierung gesagt werden. Die Injektion von Blut eines anaphylaktischen Tieres in ein unbehandeltes wird die sogenannte passive Anaphylaxie im letzteren Tiere verursachen; aber eine Injektion von Blut eines allergischen Patienten (Asthma, Heufieber) in ein Meerschweinchen, wird das Tier nicht regelmäßig für eine nachträgliche Injektion des Allergen empfindlich machen.

Man hat das als ein Argument gegen die anaphylaktische Theorie der Allergie betrachtet und COCA ging sogar noch weiter, indem er behauptete, daß die Anaphylaxie beim Menschen nicht existiert. Nach seiner Ansicht können Menschen überhaupt nur allergisch werden. Diese Ansicht scheint durch die Tatsache erhärtet zu werden, die durch COOKE, FLOOD und COCA beschrieben wurde (3), wonach allergische Patienten mittels subcutaner Injektion mit anderen Allergenen oder Anaphylaktogenen nicht leichter zu sensibilisieren sind als normale Menschen.

Der Wert dieser Argumente hat für den Verfasser sehr an Bedeutung verloren, seit eine Reihe von neuen Tatsachen zu unserer Kenntnis gekommen ist. Erstens besteht kein Zweifel mehr daran, daß Anaphylaxie beim Menschen, verursacht durch eine erstmalige Injektion von Eiweiß, tatsächlich vorkommt. DOERR(1) konnte eine Reihe von solchen Fällen sammeln. Das Argument, daß die Anaphylaxie immer passiv übertragbar sei, ist nicht länger haltbar, seit wir wissen, daß die Anaphylaxie doch auch nicht immer übertragbar ist (nämlich nur innerhalb der ersten Wochen oder Monaten nach der sensibilisierenden Injektion), und daß die Möglichkeit, eine allergische Sensibilisierung passiv auf Tiere zu übertragen, hauptsächlich davon abhängt, welcher Moment für die Blutentnahme aus dem allergischen Patienten gewählt wird, und ferner davon, wie stark die Sensibilisierung ist. DE BESCHE und FRUGONI haben gezeigt, daß das Blut des Patienten direkt nach einem asthmatischen Anfall nicht jene Substanzen enthält, welche

die Empfindlichkeit für das Allergen auf Tiere übertragen können. Nach einiger Zeit aber scheinen diese Substanzen in das Blut zurückzukehren.

Die Tatsache, daß der anaphylaktische Versuch bei Tieren leicht, während der allergische Versuch oft nicht gelingt, beweist — nach der Auffassung des Verfassers — nichts gegen die Identität der Anaphylaxie mit der Allergie. Anaphylaxie ist ein künstlich hervorgerufenes Phänomen. Dieses Phänomen (die Sensibilisierung durch eine Injektion und Schock durch eine zweite Injektion) kann bei Tieren ebenso, wie beim Menschen hervorgerufen werden. Allergie jedoch bedeutet eine Sensibilisierung durch Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten, die gewöhnlich nur Menschen betrifft, die eine gewisse Disposition haben. Wie schon oben besprochen wurde, liegt der Unterschied zwischen dem disponierten Menschen und dem normalen Tier wahrscheinlich teilweise darin, daß die Haut und die Schleimhäute und vielleicht auch die anderen Körperzellen des vorher disponierten Menschen leicht durch allergische Substanzen durchdrungen werden, wogegen die Haut bei normalen Tieren nicht durchdrungen wird. In diesem Zusammenhang wäre noch zu bemerken, daß viele sogenannte Allergene eine Substanz enthalten, welche die Haut oder die Schleimhäute reizt. [So enthält z. B. Ipecacuanha Emetin, Pollen häufig eine reizende Substanz, Ricin ist selbst reizend, in den Asthmafällen von CURSCHMANN (Asthma bei einem Fellfärber) war ein Präparat von Paraphenylendiamin vorfinden usw.]

Die gesamte Frage über die Beziehung der Anaphylaxie zur Allergie wurde weitgehend geklärt durch die Publikation eines Mitarbeiters von FRUGONI, ANCONA. Dieser Autor hat eine Epidemie unter Müllern und Bauern beschrieben. Die Asthmaanfalle waren von einer Urticaria begleitet und wurden durch das Arbeiten mit Getreide, das in hohem Grade verunreinigt war, verursacht, und das unter anderen Parasiten auch ein kleines Insekt, *Ventricosus pediculoides*, enthielt. Das Interessante des Falles liegt darin, daß praktisch jedermann, der mit diesem Getreide gearbeitet hat, eine gewöhnliche Hautkrankheit von nicht allergischem oder anaphylaktischem Ursprung bekam, daß dagegen alle diejenigen, die in beständigen Kontakt mit diesem Getreide kamen, nach einiger Zeit Asthmasymptome und Urticaria zeigten. In diesem Fall hat ein „Dispositionsfaktor“ vollständig gefehlt. Das verunreinigte Korn hat die Haut gereizt. Die erkrankte Haut war von nun an kein genügender Damm mehr für die allergische Substanz, welche nun, nachdem sie die oberen Schichten der Haut durchdrungen hatte, die Menschen sensibilisierte und sie für nachträglichen Kontakt oder Inhalation empfindlich machte. In diesem Fall hat also die Natur selbst das Experimentum crucis besorgt.

Auch noch eine weitere Schwierigkeit wurde durch FRUGONI und seine Mitarbeiter aufgeklärt. Dieser Autor hat nämlich ohne allen Zweifel klar gezeigt, daß der allergische Zustand von einer Person auf die andere übertragbar ist.

Die erste derartige Beobachtung wurde von RAMIREZ gemacht. Er führte eine Bluttransfusion bei einem Mann aus, der bis zu jener Zeit überhaupt keine Zeichen von Asthma bronchiale gezeigt hatte. Nachdem der Patient das Spital verlassen hatte, stellte sich Überempfindlichkeit für Pferdeschuppen ein. Einatmung von Pferdeausdünstungen verursachte Asthmaanfälle; nachträglich wurde dann entdeckt, daß der Blutspender an Pferdeasthma litt. Dieser Fall schien zu beweisen, daß es möglich ist, den allergischen Zustand passiv zu übertragen. COCA allerdings glaubt, daß dieser Fall nicht ganz einwandfrei ist. Seiner Ansicht nach sei es nicht ganz bewiesen, daß der Patient, der die Bluttransfusion bekam, nicht eine latente Disposition für Asthma hatte und die Bluttransfusion hätte dann als ein nicht spezifischer Reiz wirken können. Außerdem hat derselbe Spender auch noch Blut für andere Patienten abgegeben, die nachher nicht allergisch geworden sind. Es ist nicht zu leugnen, daß in dieser Kritik einiges Wahre liegt. Dagegen bringen einige Fälle von FRUGONI unleugbare Beweise.

FRUGONI injizierte 68 cc (2 cc intramuskulär, 10 Minuten später 1 cc intravenös, nach weiteren 10 Minuten 65 cc intravenös) von einem Blutserum, welches von einem Fall von ausgesprochener Überempfindlichkeit gegenüber Kaninchenhaar stammte, in ein 12jähriges Kind, welches bei einer vorherigen Untersuchung keine Zeichen von Überempfindlichkeit gezeigt hatte. Hautreaktionen mit verschiedenen Proteinextrakten waren vollständig negativ. Der Spender des Serums war hochempfindlich gegenüber Kaninchenhaar und zeigte eine ausgesprochene Reaktion auf Kaninchenserum. Am selben Tag wurde das Kind gebeten, mit einem Kaninchen zu spielen; das hatte zum Resultat, daß eine typische hämoklastische Krise, wie sie von WIDAL beschrieben wurde (siehe später), entstand. Erscheinungen einer Hautentzündung oder einer Reizung der Schleimhäute waren an diesem Tage noch nicht zu sehen. Aber 2 Tage später wurde das Kind in den Stall des Instituts gebracht, wo es wieder mit Kaninchen spielte. Nach 20 Minuten zeigte das Kind eine Rhinorrhöe, eine Hyperämie der Conjunctiva, Tränen, Husten und kleine Urticariabläschen.

In Anbetracht dieses und ähnlicher Fälle müssen wir zugeben, daß eine passive Übertragung des allergischen Zustandes von einem Menschen auf den anderen und vom Menschen auf das Tier möglich ist.

Ad 4. COCA betont besonders die Tatsache, daß die Symptome der Allergie sich von denen der Anaphylaxie unterscheiden, andererseits

aber den Erscheinungen der Arzneiidiosynkrasie ähnlich sind. Die Ansicht, daß nicht-eiweißartige Arzneimittel keine Anaphylaktogene sind, wird heute ziemlich allgemein angenommen. Nach seiner Ansicht sind beide Tatsachen als Argumente gegen die Anaphylaxietheorie zu betrachten. Das erste Argument ist aber nicht zwingend. Denn die Symptome der Anaphylaxie zeigen tatsächlich sowohl bei verschiedenen Tierarten als auch bei Menschen sehr große Unterschiede, entsprechend der verschiedenen Empfindlichkeit verschiedener Organsysteme. Außerdem ist nicht einzusehen, warum alle Anaphylaktogene genau dieselben Symptome verursachen sollen. Es scheint mir deshalb, daß eine gewisse Variation in den Symptomen durchaus nicht gegen die anaphylaktische Theorie spricht. Seine zweite Behauptung, daß nämlich Übereinstimmung zwischen den Symptomen der Allergie und der Arzneiidiosynkrasie herrscht, ist sicherlich wahr; aber man kann das auf mindestens zwei verschiedene Weisen erklären, ohne daß man damit die anaphylaktische Theorie anzugreifen braucht.

Wie oben (S. 4) bemerkt wurde, kann eine qualitative Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln durch die Gegenwart der Arzneimittel im Blut in „freiem“ Zustande bewirkt sein, wobei das Arzneimittel in diesem Zustande nur als Verstärker für andere allergische oder anaphylaktische Reaktionen wirkt, die auch sonst im Körper vorhanden, aber bisher latent geblieben sind.

Eine zweite Erklärung können uns die sehr lehrreichen Untersuchungen von LANDSTEINER geben. Dieser hat gezeigt, daß es möglich ist, künstliche Antigene hervorzurufen, indem man chemische Verbindungen der Proteine und Substanzen mit einer einfachen chemischen Konstitution z. B. Atoxyl herstellt. Wenn einem Tier eine chemische Verbindung aus Serumalbumin mit einer gewissen diazotierten aromatischen Aminosäure injiziert wird, dann erhält man ein Immuserum, welches spezifische Reaktionen mit anderen Proteinen gibt, die mit derselben Aminosäure verbunden sind, das dagegen keine Reaktionen gibt mit demselben Serumalbumin, welches mit anderen Aminosäuren in Verbindung gebracht ist. In diesem Fall ist also die Spezifität der Reaktionen nicht länger vom benutzten Eiweiß, sondern von der aromatischen Gruppe, mit welcher das Eiweiß verbunden war, abhängig. LANDSTEINER fand auch, daß nicht nur in Versuchen *in vitro*, sondern auch an lebenden Tieren, Anaphylaxie unter ähnlichen Bedingungen zu erhalten war. Es ist in Anbetracht dieser Resultate klar, daß die Möglichkeit zugegeben werden muß, daß bei der Arzneimittelidiosynkrasie die Erscheinungen der Überempfindlichkeit nicht nur von dem zugeführten Arzneimittel, sondern hauptsächlich von der Art der Verbindung des menschlichen Eiweißes mit dem Arzneimittel, in welcher das Eiweiß seine spezifischen Eigen-

schaften verloren hat, abhängt, wogegen aber die Arzneimittelfraktion über die Natur der Specificität entscheidet.

Schließlich sei noch auf folgenden beachtenswerten Punkt hingewiesen. Anaphylaxieversuche bei Tieren werden meistens mit Proteinen, manchmal sogar mit ganz gereinigten Proteinen angestellt. Im Anfang der Forschung über allergische Krankheiten hat man stillschweigend angenommen, daß die bekanntgewordenen Allergene (Ipecacuanhapulver, Pferdehautschuppen) ebenfalls Proteine seien; die meisten Autoren sprechen auch immer von Proteinextrakten. Je mehr man sich aber in diese Fragen vertieft, desto unsicherer wird es, ob diese wichtigen Allergene wirklich Proteine sind. Dem Verfasser scheint das jetzt sehr fraglich. Dies wird später noch ausführlich besprochen; es genügt hier, darauf hinzuweisen, daß schon in Anbetracht des Unterschiedes in den chemischen Eigenschaften zwischen den für Anaphylaxie gebräuchlichen Proteinen und den Allergenen der menschlichen Pathologie, nicht damit zu rechnen ist, das alle Erscheinungen der Anaphylaxie bei Tieren der Allergie beim Menschen ähnlich sein werden.

\* \* \*

Wenn man alle diese Tatsachen, die hier beschrieben wurden, zusammenfaßt, so muß man zugeben, daß eine endgültige Stellungnahme weder für, noch gegen die anaphylaktische Theorie erfolgen kann. COCA geht jedenfalls zu weit, wenn er jeden Zusammenhang zwischen Anaphylaxie und Allergie leugnet, denn man kann die große Ähnlichkeit, welche zwischen den beiden Zuständen existiert, nicht übersehen.

Die Anaphylaxie wurde fast ausschließlich an Tieren studiert, denen die angewandten Proteine meistens injiziert worden waren, und bei denen die Sensibilisierung oft schon durch ein oder zwei Injektionen erreicht wurde. Wenn man Menschen artfremdes Eiweiß mehr als einmal injiziert, so können ganz analoge Erscheinungen wie beim anaphylaktischen Schock der Tiere auftreten. In diesen Fällen besteht also eine vollständige Übereinstimmung in der Anaphylaxie zwischen Menschen und Tieren.

Bei den allergischen Krankheiten liegen die Verhältnisse anders. Daß die am häufigsten vorkommenden Allergene nicht ohne weiteres mit Proteinen identifiziert werden dürfen, ist schon soeben besprochen worden. Allergische Krankheiten bekommen jene Personen, die eine gewisse ererbte oder akquirierte Disposition haben, aber auch Personen, die vorher vollständig normal gewesen sind und gar keine Spuren einer Disposition gezeigt haben. In diesen Fällen zeigt sich aber die Sensibilisierung gegenüber den Allergenen meistens erst nach langem, beständigem Kontakt mit diesen Substanzen unter Bedingungen, die den Eintritt der Allergene in die Haut oder in die Schleimhäute erleich-

tern. Diese „erleichternden Bedingungen“ sind: a) eine zeitweilig verminderte Resistenz der Haut oder der Schleimhäute (Ekzem, Bronchitis, Conjunctivitis, Rhinitis, Darmgeschwüre, Darmoperationen usw.) oder b) die Gegenwart einer irritierenden Substanz, die in — oder verbunden mit Allergenen vorkommt (Emetin in Ipecacuanha, Ricin, histaminähnliche Substanzen in Pollen, Paraphenylendiamin in den Fällen von CURSCHMANN). Wenn beide Bedingungen vorhanden sind, wie in den Fällen von ANCONA, die oben erwähnt wurden (infiziertes Getreide), so ist jeder Mensch empfindlich für allergische Krankheiten. Wenn die erleichternden Bedingungen weniger stark vorhanden sind, so werden nur einige Menschen die Krankheit bekommen. Endlich werden, wenn starke Disposition existiert, z. B. wenn die Haut oder die Schleimhäute leicht durchgängig sind), auch nicht irritierende Substanzen, wie Eierweiß, eine allergische Sensibilisierung verursachen. In vielen von diesen Fällen ist die Ähnlichkeit mit der tierischen Anaphylaxie auffallend und Unterschiede können leicht durch die Tatsache erklärt werden, daß bei Tieren die Sensibilisierung durch die Injektionen eingeleitet wird, bei Menschen dagegen durch einen beständigen Kontakt. Wenn diese Auffassung richtig ist, so ist es weiter nicht überraschend, daß Versuche, in welchen die Sensibilisierung durch Inhalation von getrocknetem Serum, Pollen oder Pferdeschuppen bei Tieren versucht wurde, häufig keine Resultate hatten, weil die Haut und die Schleimhäute der Tiere nicht durchgängig für die Proteine waren; und ebenso wenig wird es erstaunlich sein, daß manchmal positive Resultate erhalten wurden, wie z. B. in den Versuchen von ARLOING an tuberkulösen Tieren und in unseren oben erwähnten Versuchen an kranken Meerschweinchen. Ferner muß man erwarten, daß auch mit normalen Tieren positive Resultate erreicht werden, wenn die Versuche mit einem Material gemacht werden, welches irritierende Substanzen enthält. Daß das tatsächlich der Fall ist, wird in einem späteren Kapitel dieses Buches ausführlich beschrieben werden.

Alle diese Beobachtungen lassen die Tatsache bestehen, daß Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel oder Eiweißsubstanzen manchmal kongenital ist. Sicherlich sind diese Fälle selten (trotzdem erbliche Disposition häufig ist), aber sie existieren sicher. Wenn wir bei der anfänglich gegebenen Definition der Anaphylaxie bleiben, dann muß man diese Fälle, als der Anaphylaxie unähnliche auffassen. Das beweist aber nur, daß in der Ätiologie der allergischen Krankheiten zumindest ein Hauptfaktor vorhanden ist, den wir noch nicht kennen. Aber es ist ja noch nicht einmal sicher, ob es nur einen solchen unbekanntem Faktor gibt. In den Fällen ererbter Disposition spielt zweifellos die Empfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute eine Rolle (wie das auch tatsächlich demonstriert worden ist); aber wir sind

weit davon entfernt, damit die Disposition vollständig erklären zu wollen. Es ist wohl möglich, daß bei Personen mit erblicher Disposition die Fähigkeit der Immunisierung gegen artfremdes Eiweiß zu schwach entwickelt ist; außerdem kann schließlich noch ein anderer interner Faktor existieren, welcher diese Menschen anaphylaktisch macht.

Die gegenwärtige Ansicht des Verfassers neigt also dahin (einigermaßen in Widerspruch zu seinen früher geäußerten Ansichten), daß die Allergie und Anaphylaxie in vielen Fällen so viel Gemeinschaftliches hat, daß eine Untersuchung des ersteren Phänomens unmöglich ist, ohne daß man auch das zweite betrachtet, während andererseits eine vollständige Identifizierung der beiden Phänomene nicht richtig ist, da sie den Tatsachen widerspricht.

### C. Die Feststellung des kausalen Agens der allergischen Anfälle.

Sobald erkannt wurde, daß Bronchialasthma, Urticaria usw. durch Überempfindlichkeit gegenüber Eiweiß oder Arzneimitteln verursacht sein können, wurden Versuche gemacht, diese Krankheiten mittels ähnlichen Methoden zu heilen, wie sie sich beim Heufieber bewährt haben. Nachdem sich herausgestellt hatte, daß solche Versuche manchmal erfolgreich sind, ergab sich die Notwendigkeit, die Ursache in jedem einzelnen Fall von Allergie aufzufinden, um dann mit der spezifischen Behandlung zu beginnen.

#### I. Heufieber.

Das Problem des Heufiebers lag ziemlich klar. Im großen Ganzen ist der ursächliche Faktor dieser Krankheit bekannt. Es war nur mehr einige Arbeit notwendig, um zwischen den einzelnen Fällen, die durch die Einatmung der Pollen von verschiedenen Pflanzenarten verursacht werden, zu differenzieren. Diese Differenzierung kann mit Hautreaktionen gemacht werden. Wenn auf eine kleine Hautwunde eine geringe Quantität von Pollen mit einem Tropfen etwas alkalischer Flüssigkeit gebracht wird, dann wird nach einigen Minuten eine Quaddel entstehen, falls der Patient überempfindlich gegenüber diesen Pollen ist. Eine intracutane Injektion von Pollenextrakt gibt dieselben Resultate. Normale Menschen zeigen niemals positive Hautreaktionen gegen Pollenextrakte. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß eine Differentialdiagnose dieser Pollenüberempfindlichkeit auch so gemacht werden kann, daß man kleine Quantitäten von Pollen oder Pollenextrakten auf die Conjunctiva gibt. Diese Methode ist sogar noch sicherer, als die zuerst erwähnte; denn spätere Versuche haben gezeigt, daß die Reaktion der Conjunctiva auf verschiedene Arten von Pollen mehr spezifisch ist, als die Hautreaktion. Da aber die Hautreaktionen leichter zu machen

und auch dem Patienten weniger unangenehm sind, so wurde im allgemeinen dieser Weg der Diagnose gewählt.

Die Anzahl der verschiedenen Arten von Pollen, welche fähig sind, Heufieber zu verursachen, ist verwirrend. In den meisten Fällen genügt es aber, eine kleine Anzahl von Proben zu machen. Das frühe Heufieber ist meistens von Pollen von Gräsern oder einer der Getreidearten verursacht. Eine Differenzierung ist mitunter kaum notwendig, weil diese Formen manchmal durch Anwendung kleiner Quantitäten von ein oder zwei dieser Pollenarten therapeutisch beeinflusst werden. Wir haben in diesen Frühfällen oft nur Timothee- und Roggenpollen benutzt. In vielen Fällen aber ist eine genauere Diagnose unentbehrlich, so daß der Arzt, der Heufieberpatienten regelmäßig behandeln will, über einen ziemlich großen Vorrat verschiedener Pollen (etwa 30) verfügen muß.

Für die späteren Fälle müssen die Pollen von gewissen Blumen benutzt werden und natürlich ist die Auswahl des Materials viel größer als in den Frühfällen. Trotzdem ist es nicht nötig, die Hautreaktionen mit allen Arten von Pollen zu bestimmen, die in Betracht kommen können, da die meisten Patienten gegenüber mehr als einer Pollenart überempfindlich sind und häufig die Behandlung mit einer Pollenart auch die Überempfindlichkeit gegenüber anderen Pollen beeinflusst. Gewöhnlich wird es genügen, wenn man Reaktionen mit Kreuzwurz, Goldrute, Chrysanthemum, Dahlia und Asten macht. In seltenen Fällen ist eine mehr spezifische Diagnose nötig. Dann muß man eine größere Anzahl von Pollen untersuchen und oft wird der Patient selbst angeben müssen, welche Blumen in der Nähe seiner Wohnung blühen; die betreffenden Pollen können dann geprüft werden. In den — ziemlich seltenen — Fällen, in denen die Heufieberpatienten bei uns schon Anfang April über Beschwerden klagen, kommen Zwiebelgewächse, meistens Hyazinthen, als Ursache in Betracht.

## II. Ursächliche Faktoren des Asthmas und anderer allergischer Krankheiten.

Viel komplizierter liegen die Verhältnisse für Asthma und andere allergische Krankheiten. Während manchmal das Asthma durch die Einatmung von Pollen verursacht wird, so daß die Diagnose leicht ist, ergeben sich in den meisten Fällen ziemlich große Schwierigkeiten. Der Verfasser ist der Meinung, daß in vielen Fällen von Asthma der wirkliche ursächliche Faktor überhaupt nicht gefunden werden kann. Aber der Einfachheit halber will er die Diskussion über diesen Gesichtspunkt für später verschieben und erst mitteilen, wie nach der Ansicht von zahlreichen kompetenten Kennern dieses Gebietes eine spezifische Diagnose gemacht werden kann.

Entsprechend der verbreitetsten Meinung kommen vier Gruppen von Asthmatikern in Betracht:

Gruppe 1 enthält jene Patienten, die empfindlich gegenüber Pferdeschuppen, Kaninchenhaar, Gänsefedern usw. sind. Sie bilden die Gruppe der Überempfindlichen gegenüber „tierischen Proteinen“.

Die Gruppe 2 besteht aus den an Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln wie Milch, Schweinefleisch, Erdbeeren usw. Leidenden.

Gruppe 3 enthält die Fälle von bakterieller Überempfindlichkeit und

Gruppe 4 eine kleine Anzahl, die überempfindlich gegenüber Arzneimitteln sind.

Es ist klar — trotzdem es oft vergessen wird —, daß der Patient genau ausgefragt werden sollte, ehe andere Methoden der Diagnose versucht werden. Manchmal wird das nützliche Grundlagen zu Tage fördern. Der Patient kann beobachtet haben, daß er immer in einem gewissen Zimmer, in einem gewissen Hause, an einem gewissen Orte Anfälle bekommt. Außerdem sollte man sich überzeugen, ob der Patient häufig mit Hunden, Katzen oder anderen Tieren in Berührung kommt. Er sollte ausgefragt werden, aus welcher Art von Stoffen das Material seines Bettes besteht (Matratzen aus Pferdehaar, Polster aus Federn!), welche Nahrungsmittel er für gewöhnlich zu sich nimmt. Mitunter kann man die Ursache der Asthmaanfälle auf diese Weise mit Sicherheit feststellen, während in anderen Fällen nur ein möglicher Fingerzeig zu erhalten sein wird. Im allgemeinen allerdings wird uns diese Befragung nicht helfen; dann muß man zu anderen Methoden seine Zuflucht nehmen.

### III. Hautreaktionen bei Asthmatikern.

Wenn ein Asthmatiker sehr empfindlich gegenüber Pferdeschuppen oder gegenüber anderen Proteinen ist, so wird seine Haut gewöhnlich auf die Anwendung dieser Substanzen reagieren. Diese Eigenschaft der Haut ist dazu benutzt worden, um ätiologische Faktoren des Asthmas zu finden. Vom technischen Standpunkt aus kann die Hautprobe auf zwei verschiedenen Wegen angewendet werden, nämlich als Hautskarifikationsprobe und zweitens als intradermale Reaktion.

Hautscarificationsproben wurden von SCHLOSS empfohlen und kamen durch die Arbeiten von CHANDLER-WALKER in allgemeinen Gebrauch. Die Technik ist sehr einfach. WALKER beschreibt sie wie folgt:

„Eine Anzahl von kleinen Schnitten, jeder etwa 1 cm lang, wird auf der Vorderseite des Unterarmes gemacht. Diese Schnitte werden mit einem scharfen Skalpel angelegt, sind aber nicht tief genug, um Blut ausfließen zu lassen; auch durchdringen sie die Haut nicht. Auf jeden Schnitt wird ein Protein gebracht, dazu ein Tropfen einer  $\frac{1}{10}$  normalen NaOH-Lösung gegeben, um das Eiweiß aufzulösen und seine

rasche Resorption zu ermöglichen. Nach einer halben Stunde werden die Proteine abgewaschen und die Reaktionen notiert, indem man immer den eingepfiften Schnitt mit normalen Kontrollen vergleicht, auf welche kein Protein aufgetragen worden war. Eine positive Reaktion besteht aus einer weißen Erhebung ähnlich einer Urticariaquaddel, die den Schnitt umgibt. Die kleinste Reaktion, die wir noch positiv nennen, muß einen Durchmesser von  $1\frac{1}{2}$  cm haben.“

Kleine Flöten, die das für die Anwendung dieser Proben nötige Material enthalten, können bei einigen Fabrikanten bezogen werden. Anstatt trockenen Materials kann man auch Flüssigkeiten, sogenannte „Extrakte“ von tierischem Eiweiß, Nahrungsmitteln usw. benutzen. Diese Extrakte kann man im Handel erhalten; allein zahlreiche Untersucher ziehen es vor, sie selbst herzustellen, um so mehr, als die Herstellung derselben eine relativ einfache Sache ist. Das rohe Material wird in kleine Teile zerschnitten, mit Äther behandelt, dann mit einer alkalischen Flüssigkeit extrahiert und mittels Filtration durch ein BERKEFELD- oder CHAMBERLAND-Filter sterilisiert.

Für die intradermalen Reaktionen werden die oben beschriebenen Eiweißextrakte benutzt. Gewöhnlich wird 0,1 oder 0,01 cc Flüssigkeit mit einer feinen Nadel in die Haut injiziert. Diese Injektion verursacht nahezu immer eine kleine Quaddel, die nach 15—30 Minuten verschwindet, wenn inaktives Material injiziert wurde. In Fällen von Überempfindlichkeit der Haut wird diese Quaddel größer und bleibt länger bestehen als jene, die durch die Kontrollinjektion mit gewöhnlicher NaCl-Lösung verursacht wird. Da diese Hautreaktionen durchaus nicht gefahrlos sind, muß große Vorsicht darauf verwendet werden, daß die richtige Verdünnung des Eiweißextraktes für diese Proben benutzt werde.

Manche Fabrikanten empfehlen „Lösungen für diagnostische Injektionen“ und besonders „Therapeutische Reihen“ von verschiedenen Proteinen. Wir ziehen es aber vor, wie schon oben bemerkt wurde, unsere Extrakte selbst herzustellen. Hierzu übergießen wir das Material (Hautschuppen, Nahrungsmittel, Staub usw.) mit etwas Kochsalzlösung und lassen es über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Am nächsten Tag wird durch Papier-, danach durch BERKEFELD-Filter filtriert und endlich folgt ein Zusatz von Phenol, so daß die Lösung  $\frac{1}{2}$  vH. davon enthält. Dieses einfache Verfahren genügt, weil die Allergene (welche für Eiweiß gehalten werden, deren Eiweißnatur aber keineswegs feststeht), sehr wasserlöslich sind. Wir haben auf diese Weise Extrakte erhalten, welche sich noch in der Verdünnung von 1:10 Milliarden als wirksam zeigten.

#### **Die Anzahl der Proben, die angewendet werden müssen.**

Die Anzahl der Proben, die angewendet werden können, ist eigentlich unbegrenzt. Nahezu jedes Nahrungsmittel kann als die mögliche

Ursache der Überempfindlichkeit betrachtet werden, und nahezu dasselbe gilt von jedem tierischen Haar, Bettmaterial oder jedem Anteil des Hausstaubes.

Manche Autoren benutzen 80 Proteinextrakte, andere gehen noch weiter und benutzen 120, viele begnügen sich mit 30 oder 40 Extrakten. Der Verfasser und seine Mitarbeiter haben gefunden, daß man bei jedem Asthmatiker positive Reaktionen bekommen kann, wenn man 40 Extrakte benutzt, inbegriffen einige tierische Proteine, einige Nahrungsmittel von verschiedenen Typen (Fleisch, Fisch, Grünzeug, Früchte usw.), etwas Bettmaterial und einige Arten von Hausstaub. Einige Untersucher benutzen auch Extrakte von bakteriellen Proteinen, ein Punkt, der bereits oben besprochen worden ist.

#### IV. Der Wert von Hautreaktionen in Verbindung mit den ätiologischen Faktoren der allergischen Erkrankungen.

Ist es überhaupt möglich, das ursächliche Moment der allergischen Anfälle mit Hilfe der Hautreaktionen zu entdecken? Das ist der wesentliche Punkt des ganzen hier besprochenen Problems und deshalb müssen wir es kritisch betrachten. Wenn auf die beschriebene Weise intradermale Hautreaktionen mit 0,1 cc von 40—80 Proteinextrakten verschiedener Verdünnung gemacht werden, dann wird man nahezu in allen Fällen positive Reaktionen bekommen. Die wirkliche Schwierigkeit besteht darin, und soweit ich sehen kann, herrscht in diesem Punkte allgemeine Übereinstimmung, daß gewöhnlich eine große Anzahl von positiven Reaktionen, manchmal 30 oder mehr bei ein und demselben Patienten, gefunden werden. Nachdem in solchen Fällen das Resultat der Hautproben wenig Aufklärung über die Natur des ursächlichen Faktors der allergischen Anfälle gibt, wurden Versuche gemacht, die Reaktion mehr spezifisch zu gestalten. Es sind zwei Lösungen dieses Problems vorgeschlagen worden. CHANDLER WALKER verläßt die intradermalen Reaktionen und wendet nur Scarificationen an. COOKE, COCA und deren Mitarbeiter bleiben bei intradermalen Reaktionen, verdünnen aber ihre Lösungen und injizieren geringere Flüssigkeitsmengen, nämlich 0,01—0,02 cc.

WALKERS Methode gibt viel weniger positive Reaktionen als die anderen. Es ist sehr schwer zu sagen, wieviel Prozent der Asthmafälle positive Reaktionen mit der Scarificationsmethode geben. WALKER erhält positive Reaktionen in 48 vH. der Fälle.

Der Verfasser selbst hat mit dem üblichen trockenen Material unter 50 Asthmatikern nur wenige positive Reaktionen erhalten<sup>1)</sup>. Wir sind deshalb der Meinung, daß Fälle, die spezifische Hautreaktionen

<sup>1)</sup> Bei Benutzung eigener Allergene (siehe später) finden sich auch viel mehr positive Reaktionen.

geben, in Holland relativ seltener, als in gewissen anderen Ländern sind. So hat vor einigen Jahren ROTH aus der Klinik von KORANYI (Budapest) etwa 30 Asthmafälle mit etwa 10 Nahrungsmitteln untersucht, dabei die Scarificationsmethode benutzt und hat viel mehr positive Reaktionen erhalten, als wir.

COOKE hat seine Resultate mit beiden Methoden publiziert. Er fand auch mit der Methode von WALKER wenig positive Reaktionen und glaubt, daß intracutane Reaktionen bessere Resultate geben.

Wie oben erwähnt, wurde die intradermale Methode von WALKER und anderen deshalb verlassen, weil sie zu viele positive Reaktionen gibt. COOKE hat diese Ansicht kritisiert. Nach seiner Meinung gibt die intradermale Probe nur dann zu viele Reaktionen, wenn man 0,1 cc der verschiedenen Eiweißextrakte injiziert. Er injizierte 0,01—0,02 cc und erhielt so bessere Resultate. Es will dem Verfasser scheinen, daß COOKES Kritik nicht standhält. Es ist ohne weiteres klar, daß die Injektion von größeren Mengen einer aktiven Lösung im allgemeinen eine größere Quaddel geben wird, als die Injektion von kleineren Quantitäten derselben Flüssigkeit und selbstverständlich wird man mit Injektionen von 0,01 cc eine geringere Anzahl positiver Resultate erhalten als mit 1 cc. Aber ein derartiges Vorgehen wird die Methode nicht vertrauenswerter machen.

Um die Richtigkeit dieser Behauptung voll einzusehen, ist es nötig, sich darüber klar zu werden, daß die Extrakte, die für intradermale Reaktionen benutzt werden, von vollständig unkontrollierbarer Stärke sind. Wie bereits erwähnt, werden alle diese Extrakte so gemacht, daß eine gewisse Menge von irgendeinem eiweißhaltigen Material (z. B. Pferdestaub, Kaninchenhaar, Fleisch, Eiereiweiß usw.) mit einer gewissen Menge von schwachem Alkali extrahiert wird. Man darf dabei nicht vergessen, daß niemand auch nur im Geringsten die Natur der aktiven Substanzen, die in diesen Extrakten enthalten sind, kennt, und daß auch ihre chemische Zusammensetzung vollständig unbekannt ist. Es ist möglich, daß die aktiven Substanzen Proteine sind, aber auch dieser Punkt ist durch niemand bewiesen worden<sup>1)</sup>. Bei dieser Sachlage ist

<sup>1)</sup> Die meisten dieser Allergene sind in Wasser und in Alkohol löslich, unlöslich in wasserfreiem Äther und Chloroform. Sie werden durch Ultrafilter (z. B. Kollodiummembranen) und die üblichen Dialysierhülsen zurückgehalten. Sie vertragen Erhitzen auf 100° C und manchmal sogar auf 120° C während einer halben Stunde. Einige von mir untersuchte Allergene bleiben nach Zusatz von Säure, Alkali und nach Zusatz von Formol bis zu 4 vH. wirksam. Die meisten Allergene sind bei sehr empfindlichen Personen wirksam in Verdünnungen, welche schon lange keine Eiweißreaktionen mehr geben. Es ist möglich, daß bestimmte Allergene, z. B. die, welche im Eigelb oder Pollen enthalten sind, Eiweiße sind, aber das ist äußerst schwer zu beweisen. Wie leicht können Spuren von Allergenen mit Eiweißniederschlägen mitgerissen werden! Und „Spuren“ können sehr wirksam sein.

es vollständig unmöglich, die Eiweißextrakte zu standardisieren. COOKE und andere haben versucht, annäherungsweise eine Standardisierung dadurch zu erhalten, daß sie den Nitrogengehalt der Extrakte bestimmten. Es ist klar, daß diese Methode einen gewissen Anhaltspunkt über die Stärke von zwei Extrakten aus demselben Ausgangsmaterial geben wird, aber die Methode ist nicht benutzbar, wenn die Stärke der Extrakte aus Pferdestaub zu vergleichen ist mit einem Extrakt aus Gänsefedern. Man wird sehr gut daran tun, diesen Punkt zu beachten, weil er die Basis für jede Diskussion über den Wert der intradermalen Hautreaktionen ist.

Ja, selbst wenn es bewiesen wäre, daß die aktive Substanz der sogenannten Eiweißextrakte wirklich eine Eiweißart wäre, würden die Nitrogenbestimmungen noch keine Aufklärung über die Menge der aktiven Substanz geben, da die größte Menge des Eiweißes in einem gewissen Extrakt vollständig unaktiv sein könnte. Wir haben oft außerordentlich aktive Extrakte in Händen gehabt, in denen nicht einmal mit qualitativen Eiweißreaktionen die Anwesenheit von Eiweiß demonstriert werden konnte. Andererseits gibt es Extrakte mit hohem Nitrogengehalt und sehr geringen spezifischen Wirkungen. Man darf nicht vergessen, daß die Stärke eines Eiweißextraktes viel weniger von der im Extrakt vorhandenen Nitrogenmenge, als von der Größe der Sensibilisierung des Patienten abhängt. Man kann ohne Übertreibung sagen, daß von zwei Extrakten die denselben Nitrogengehalt haben, der eine 100 000 mal aktiver sein kann als der andere.

Wenn also die chemische Standardisierung dieser Extrakte unmöglich ist, läßt sich vielleicht eine physiologische Wertbestimmung erreichen. Auch das ist unmöglich und zwar aus einem einfachen Grunde. Diese „Eiweißextrakte“ sind nur bei allergischen Patienten aktiv, sie haben keine normale Wirkung. Von zwei Extrakten kann der eine 100 mal aktiver sein, wenn man ihn an einem bestimmten Asthmatischer untersucht, und der andere viel aktiver, wenn man ihn bei einem anderen Asthmatischer prüft.

#### **Gibt es also gar kein Kriterium für die Stärke eines Eiweißextraktes?**

Nach der Ansicht des Verfassers kommt nur ein Kriterium in Frage. Diese Extrakte geben uns einen Fingerzeig bezüglich der Empfindlichkeit der Haut von normalen und allergischen Menschen. Die Stärke der Extrakte und die Herstellung sollte deshalb so gewählt sein, daß sie bei normalen Menschen niemals, wohl aber bei dafür empfindlichen Allergikern eine positive Reaktion geben. Noch eine zweite Bedingung sollte erfüllt werden: Der Extrakt muß so stark verdünnt sein, daß er für den Patienten, an dem er ausprobiert wird, unschädlich ist. Die

hier angegebenen Gründe führen demnach zu dem Schluß, daß in Fällen, in denen zahlreiche positive Reaktionen nach der Injektion von 0,1 cc Flüssigkeit gefunden werden, keine Möglichkeit besteht, zu bestimmen, welche Reaktion nun dem ursächlichen Faktor der Asthmaanfalle entspricht. Eine Verminderung der injizierten Flüssigkeitsmenge auf 0,01 cc kann nur die Zahl der positiven Reaktionen vermindern, aber da die Stärke der Extrakte unbekannt ist, macht dieses Vorgehen die Probe nicht spezifischer, sondern nur die Diagnose unvollständiger.

Hautreaktionen können uns lehren, in welcher Hinsicht ein allergischer Patient sich vom normalen unterscheidet, und wenn man sich überhaupt die Mühe nimmt, eine große Anzahl von Injektionen zu machen, dann ist es besser, die Diagnose auch so vollständig wie möglich zu gestalten. Deshalb sollte man die Quantitäten der injizierten Flüssigkeiten nicht zu stark reduzieren und der einzige Vorbehalt, an welchen man sich streng halten muß, ist der, daß der Extrakt in der Verdünnung, in welcher er benutzt wird, und in der Menge, in der er injiziert wird, negative Reaktionen bei normalen Personen geben muß.

Wir kommen nun zu der Frage: Was beweisen positive Hautreaktionen in bezug auf das ursächliche Moment der allergischen Anfälle?

Der Verfasser und seine Mitarbeiter haben diese Frage sehr eingehend und so genau wie möglich studiert und sind zu dem Schluß gekommen, daß das ursächliche Moment der allergischen Anfälle selten durch Hautreaktionen mit den üblichen „Eiweißextrakten“ gefunden werden kann. Wir haben 62 allergische Patienten und 36 Normale mit cutanen und intradermalen Injektionen von 20—50 Eiweißextrakten geprüft. Die Extrakte waren nach den Vorschriften, wie sie COOKE publiziert hat, hergestellt. Wir fanden, daß geradezu alle Asthmatiker auf mehr als einen Extrakt reagierten. 37 vH. unserer Fälle reagierten auf mehr als 10 Extrakte. 14,5 vH. der Fälle reagierten auf 5—9 Extrakte und 26 vH. auf 2—5 Extrakte.

Die Tatsache, daß ein großer Prozentsatz der Asthmatiker positive Reaktionen mit 5 oder 10 oder mehr Extrakten gibt, wenn man im Höchstmaß 50 verschiedene Extrakte untersucht, weist darauf hin, daß man noch mehr positive Reaktionen finden könnte, wenn man noch mehr Extrakte anwenden würde. Es wäre nicht schwer, die Anzahl der Eiweißextrakte auf 200 zu vermehren!

Abgesehen davon gibt es noch eine andere Tatsache, die von zahlreichen Bearbeitern dieser Frage bisher übersehen wurde, nämlich die, daß die Menge des tierischen Eiweißes, das in der eingeatmeten Luft vorhanden ist, vollständig unbekannt ist. Wer wäre fähig, überhaupt nur annähernd die Menge von Pferdeschuppen, Gänsefedern oder Kaninchenhaaren der Luft an bestimmten Orten in Holland oder in

Deutschland zu schätzen? Ein Patient könnte eine besonders hohe Hautempfindlichkeit gegenüber Kaninchenhaar und eine schwache Reaktion auf Katzenhaar zeigen; was könnte das bezüglich der ursächlichen Faktoren beweisen, wenn z. B. die Luft im allgemeinen etwa 10 000 mal mehr Katzen- als Kaninchenhaarstoff enthalten würde? Wer weiß, ob selbst ein Kaninchenzüchter jemals eine solche Menge des spezifischen Eiweißes von Kaninchenhaar eingeatmet hat, die fähig wäre, einen Asthmaanfall auszulösen.

Die Tatsache, daß manche Personen Asthmaanfälle bekommen, wenn sie in die Nähe von Pferden kommen, ist unleugbar. Es ist möglich, obzwar unbewiesen, daß diese Anfälle durch die Einatmung der Pferdeschuppen verursacht sind. Diese Patienten geben positive Hautreaktionen mit Pferdeschuppen und eventuell mit verschiedenem anderen Eiweiß. Aber das beweist nicht, daß jedermann, der eine positive Hautreaktion mit Pferdeschuppen zeigt, auch an Pferdeasthma leidet. Die Fälle des sogenannten Pferdeasthmas sind sehr selten, dagegen sind Fälle, die positive intracutane Hautreaktionen mit Pferdeschuppenextrakten geben, außerordentlich häufig, nämlich 67 vH. aller untersuchten Fälle.

In der letzten Zeit haben wir (vgl. weiter unten) einen Extrakt aus Federn des Kopfkissens eines Asthmatikers hergestellt, welcher bei sehr vielen Asthmatikern eine sehr starke Hautreaktion, sogar bei Applikation nach Hautscarification, hervorruft. Aber die meisten dieser positiv reagierenden Asthmatiker haben nicht nur kein Federbett, sondern haben auch nie eins gehabt! Wie kann man aus der positiven Hautreaktion auf den Kausalfaktor ihrer Anfälle schließen? Trotzdem meine ich, daß diese unbekannte Substanz (welche nur in ganz bestimmten Federn gefunden wird) eine große Bedeutung für die Asthmapathologie hat, nur nicht in dem Sinne, daß positive Hautreaktionen eine direkte Beziehung zu dem kausalen Agens haben (siehe weiter unten).

Eine ähnliche Kritik kann man auch auf die Fälle der positiven Reaktionen mit Extrakten von Nahrungsmitteln anwenden. Sichere Fälle einer spezifischen Überempfindlichkeit gegenüber einer Nahrungssubstanz sind in Holland sehr selten; unter 200 Asthmatikern habe ich nur einen Fall von einer echten Überempfindlichkeit gegenüber Eiern gefunden und trotzdem findet man positive Hautreaktionen gegenüber Eierextrakten in einer viel größeren Anzahl von Fällen.

### Die wirkliche Bedeutung der Hautreaktionen.

Trotzdem der Verfasser gezwungen ist, den Wert der intracutanen Hautreaktionen, als Methode für die Auffindung des ursächlichen Faktors der allergischen Anfälle, für ziemlich gering zu betrachten, ist er

auch fernerhin der Meinung, daß die Einführung dieser Reaktionen ein wichtiger Fortschritt bei der Diagnose der allergischen Krankheiten war. Alle Allergischen geben eine oder mehrere positive Hautreaktionen, während normale das nicht tun. Intradermale Hautreaktionen können demnach dazu dienen, einen allergischen Zustand zu erkennen, aber nicht, um eine spezifische Diagnose aufzustellen.

Trotzdem alle Allergischen eine oder mehrere positive Reaktionen geben, reagiert doch jeder Allergische auf die verschiedensten Eiweiße. Das würde nötig machen, eine große Anzahl von Extrakten zu benutzen, um die Diagnose des allergischen Zustandes zu stellen. Vor 2 Jahren hatten aber der Verfasser und seine Mitarbeiter gefunden, daß es einen „Eiweißextrakt“ gibt, der in fast allen Fällen von Allergie positive Reaktionen gibt. Merkwürdigerweise ist das der Extrakt aus menschlichen Kopfhautschuppen.

## V. Diagnostische Reaktionen mit menschlichen Kopfhautschuppen.

Diese Tatsache hat einige Bedeutung. In Fällen von Asthma ist die Diagnose des allergischen Zustandes meistens sehr einfach. Aber in Fällen von Urticaria, von Ekzem und anderen Hautkrankheiten, speziell in Fällen von Migräne und Ekzem, ist es oft außerordentlich schwer, das Bestehen einer allergischen Krankheit nachzuweisen. In diesen Fällen kann die Injektion eines Extraktes aus menschlichem Haarstaub sehr nützlich sein.

### Die Bedeutung der Reaktion.

Es ist bisher nicht möglich gewesen, eine genügende Erklärung von den Beziehungen zwischen der allergischen Erkrankung und der positiven Hautreaktion mit menschlichen Kopfhautschuppen zu geben. Die Reaktion ist ziemlich weitgehend spezifisch, d. h. nahezu alle Allergischen reagieren, während normale Personen es so gut wie niemals tun<sup>1)</sup>. Menschlicher Haarstaub enthält gewöhnlich eine große Menge von Bakterien und Sporen von Pilzen; es ist nicht unmöglich, daß Produkte dieser Bakterien oder Pilze die Hautreaktionen geben, wie das ebenso möglich ist bezüglich anderer „tierischer Eiweißextrakte“. Diese Frage wird gegenwärtig in unserem Institut untersucht. Ab-

<sup>1)</sup> Es muß festgestellt werden, daß nicht alle Extrakte aus menschlichen Hautschuppen benützlich sind. Es kommt manchmal vor, daß diese Extrakte auch eine Substanz enthalten, die positive Reaktionen bei normalen Menschen gibt. Diese Substanz kann gewöhnlich dadurch entfernt werden, daß der Extrakt durch eine Kollodiummembran filtriert wird, welche die spezifische Substanz der Extrakte zurückhält. Manchmal müssen die Ultrafiltrationen wiederholt werden. In einigen wenigen Fällen war es unmöglich, den Extrakt zu reinigen; in diesen Fällen wurde er nicht verwendet.

gesehen hiervon muß hervorgehoben werden, daß die Tatsache, daß alle Asthmatiker positive Hautreaktionen mit menschlichen Haarschuppen geben, die Ansicht des Verfassers sehr stützt, daß die Hautreaktionen zur Aufstellung einer spezifischen Diagnose ganz wertlos sind.

Unsere Beobachtungen über die Reaktionen der Allergiker auf intradermale Injektionen von Extrakten von Menschenhautschuppen sind vor kurzem von KELLER aus der Dermatologischen Klinik von ROST bestätigt und erweitert worden. KELLER fand unter seinen dermatologischen Patienten eine gewisse Gruppe — die er als „allergische“ Ekzematoiden bezeichnet hat — welche in 100 vH. der Fälle positive Reaktionen mit unserem Extrakt gaben.

## VI. Folgerungen bezüglich der Diagnose der allergischen Krankheiten.

Wir werden später nochmals darauf zurückkommen, daß eine entsprechende Behandlung der allergischen Krankheiten auch dann eingeleitet werden kann, wenn der ursächliche Faktor der Krankheit unbekannt bleibt. Es ist aber trotzdem durchaus notwendig, festzustellen, ob der Patient an einer allergischen Krankheit leidet oder nicht. Davon kann man sich durch eine einzige intracutane Injektion mit einem Extrakt aus Menschenhautschuppen und mittels gleichzeitiger Kontrollinjektion mit physiologischer Kochsalzlösung überzeugen.

Der Versuch einer spezifischen Diagnose soll aber immer gemacht werden. Dazu eignen sich die cutanen Proben (also Applikation von Trockensubstanz oder Extrakten auf Hautscarificationen) am besten. Ist die Cutanreaktion positiv, so hat das meistens eine kausale Bedeutung (vgl. aber die Fußnote S. 34), ist die Reaktion negativ, so sind die untersuchten Substanzen als causales Agens noch nicht ausgeschlossen (vgl. unten: Hausstaub). Will man nach den cutanen Reaktionen auch die intracutanen ausführen, so soll folgendes in Betracht gezogen werden: Die zu benützenden Extrakte müssen in solchen Verdünnungen und Quantitäten angewendet werden, daß sie keine positiven Reaktionen bei Normalen geben. Es wird richtig sein, die Verdünnungen und Mengen so zu wählen, daß eine möglichst vollständige Diagnose gemacht werden kann (über die Gefahren der intradermalen Hautscarificationen siehe unten).

## VII. Extrakte von Hausstaub.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß manche Asthmatiker an gewissen Orten mehr an Anfällen leiden, als an anderen, ja daß sogar gewisse Häuser ungünstiger für Asthmatiker sind als andere. Die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung war bis vor kurzem ganz unbekannt. Dann machten aber COOKE und seine Mitarbeiter eine wichtige

Beobachtung, die den Schlüssel zu diesem Problem geben kann. Sie nahmen Staub vom Fußboden aus Asthmahäusern, machten aus diesem Staub sogenannte Eiweißextrakte und fanden, daß viele Asthmatiker positive Hautreaktionen mit diesen Hausstaubextrakten gaben. Ja, sie erhielten sogar allgemeine Reaktionen mit diesen Extrakten. COOKE war nicht in der Lage, diesen Hausstaubextrakt mit irgendeinem der bekannten Eiweißextrakte zu identifizieren. Wir können COOKES Beobachtung vollständig bestätigen. Der Extrakt vom Staub, der aus verschiedenen Häusern gewonnen wurde, gab positive Reaktionen bei einer Anzahl von Asthmatikern. In zwei Fällen hatte eine intracutane Injektion einer sehr geringen Menge von Hausstaubextrakt bei einem Patienten, der an schweren Asthmaanfällen litt, einen sehr schweren Anfall, ja sogar einen Status asthmaticus zur Folge, der 8 Stunden lang dauerte, trotzdem merkwürdigerweise die Hautreaktion in diesem Falle negativ war. Die injizierte Menge enthielt weniger als 1/1000 mg Nitrogen, und die 200fache Menge war bei intraperitonealer Injektion ohne Wirkung auf eine normale Maus. Die Tatsache, daß Hausstaub eine Substanz enthält, die Anfälle bei Asthmatikern auslösen kann, muß als sehr wichtig betrachtet werden. Der erste Schritt, der gemacht werden muß, ist der, die Natur dieser Substanz festzustellen.

### VIII. Gefahren der Hautreaktionen.

Es muß daran erinnert werden, daß intracutane Hautreaktionen nicht gefahrlos sind. Alle Bearbeiter dieser Frage sind darin einig, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle nach der intracutanen Probe eine allgemeine Reaktion entsteht. Diese allgemeinen Reaktionen können aus einer Urticaria, einem Asthmaanfall, einer Synkope, einem Kollaps usw. bestehen. Außerdem haben der Verfasser und seine Mitarbeiter wiederholt beobachtet, daß allergische Patienten, die keine ausgesprochenen allgemeinen Reaktionen gezeigt hatten, doch im Laufe der nächsten 2 oder 3 Wochen als direkte Folge der Anwendung der diagnostischen Proben, an einer Verstärkung ihrer Symptome litten.

COOKE hat einen Fall veröffentlicht, in welchem eine diagnostische Injektion einer außerordentlich geringen Menge eines Fischextraktes (der etwa 0,002 mg Nitrogen enthielt), bei einem Kind, das an schwerem Bronchialasthma litt, den Tod zur Folge hatte. Wir sahen zwei Fälle mit sehr schweren Symptomen nach diagnostischen Injektionen. Theoretisch können solche Unglücksfälle vermieden werden, da von jedem Eiweißextrakt eine unschädliche Dosis gefunden werden kann. Nachdem aber die Empfindlichkeit von zwei Asthmatikern gegenüber einem gewissen Extrakt 10 000fach und noch mehr verschieden sein kann, ist es praktisch unmöglich, schwere Reaktionen zu umgehen, wenn man eine große Anzahl von Eiweißextrakten untersucht. Im Institut des

Verfassers wird es als strenge Regel betrachtet, daß vor der ersten intracutanen Injektion bei dem Patienten immer eine Scarificationsprobe mit derselben Substanz gemacht werden muß. Intracutane diagnostische Injektionen dürfen nur dann gemacht werden, wenn die cutane Probe negativ ausgefallen ist.

Während wir auf diese Weise hoffen, schwere Reaktionen zu vermeiden, darf nicht verschwiegen werden, daß allgemeine Reaktionen milderer Charakters in einzelnen Fällen dennoch vorkommen. Das hat uns dazu geführt, die intradermalen Hautreaktionen als allgemein anzuwendende Methode bei allergischen Patienten zu verlassen, abgesehen von den Injektionen mit menschlichen Hautschuppen, welche niemals eine allgemeine Reaktion gaben<sup>1)</sup>. Nur in bestimmten Fällen verwenden wir intracutane Injektionen mit den anderen Extrakten. Wir haben diesen Schritt ohne langes Zögern getan, nachdem wir den Eindruck gewonnen hatten, daß nahezu in allen Fällen die Behandlung der allergischen Krankheiten auch ohne dieselben wirkungsvoll in Angriff genommen werden konnte.

### IX. WIDALS hämoklastische-kolloidoklastische Krise.

Etwa zur selben Zeit, als in Amerika und in anderen Ländern diagnostische Hautreaktionen zuerst benutzt wurden, hatte WIDAL und seine Mitarbeiter eine andere Methode ausgearbeitet. Er fand, daß unter gewissen Bedingungen im Tierkörper plötzlich eine Störung im Gleichgewicht des Blutes entsteht, die vier Phänomene zur Folge hat:

1. Eine Verminderung des Blutdruckes.
2. Einen Abfall der Leukocytenzahl.
3. Eine Änderung im refraktometrischen Index des Serums.
4. Eine Änderung in der Blutgerinnungszeit.

Eine der Ursachen für diese Gleichgewichtsstörung kann dadurch gegeben sein, daß ein Allergen in den Körper eines an allergischer Krankheit Leidenden gelangt. So wird eine Krisis folgen, wenn ein Heufieberpatient Pollen inhaliert, oder wenn eine Person, die gegenüber Chinin überempfindlich ist, eine Dosis von diesem Arzneimittel erhält usw. In einer späteren Veröffentlichung haben WIDAL und seine Mitarbeiter behauptet, daß es nicht nötig ist, alle vier Phänomene der Krise zu untersuchen, um die Diagnose „kolloidoklastische Krise“ zu stellen; es genüge eine einfache Zählung der Leukocyten. Der Verfasser und seine Mitarbeiter haben aber eine Tatsache beobachtet, die auch von anderen bestätigt wurde, daß nämlich der Abfall der Leukocytenzahl sicherlich nicht genügt, um eine kolloidoklastische Krise festzustellen. Daraus folgt, daß alle Untersuchungen über eine kolloidoklastische Krise,

<sup>1)</sup> Die intracutane Injektion mit unserem Extrakt hat aber in einem Fall doch einen Asthmaanfall hervorgerufen.

die nur auf Grund einer Leukocytenzählung gemacht wurden, wenig Wert haben. Wenn man die Erscheinung der kolloidoklastischen Krise bei der Untersuchung von allergischen Patienten benutzen will, so ist es nötig, alle vier anfänglich von WIDAL beschriebenen Symptome zu untersuchen. Der Verfasser fürchtet aber, daß selbst dann, wenn gefunden wird, daß nach der Anwendung einer gewissen Substanz eine Krise entsteht, doch kein zwingender Beweis für die Bedeutung der Substanz für das Auftreten der allergischen Anfälle erbracht ist. Wenn mit demselben Material normale Menschen keine Reaktion geben, so beweist die Auslösung einer hämoklastischen Krise nur, daß das untersuchte Individuum überempfindlich ist. Demnach ist der diagnostische Wert der hämoklastischen Krise etwa derselbe, wie der Wert einer positiven Hautreaktion.

## D. Der Einfluß von klimatischen Faktoren auf allergische Krankheiten.

### Die Miasmatheorie des Verfassers.

Während der Untersuchung über die Bedeutung der diagnostischen Hautproben bei allergischen Patienten, ist es dem Verfasser und seinen Mitarbeitern aufgefallen, daß es relativ selten möglich war, irgendeines der damals bekannten Allergene als das ursächliche Moment der Anfälle nachzuweisen, trotzdem positive Reaktionen in sozusagen allen Fällen von Asthma gefunden wurden.

Ehe noch weiter auf diese Frage eingegangen wird, muß besonders ein Punkt hervorgehoben werden, nämlich die großen Unterschiede in der relativen Anzahl von Fällen typischer Allergie, die nach den Angaben von Autoren in verschiedenen Ländern, durch bekannte Allergene verursacht werden.

WALKER in Amerika fand, daß 48 vH. der Fälle durch bekannte Faktoren verursacht werden. COOKE, in demselben Land, gibt noch höhere Zahlen, während FRUGONI in Italien 10 positive Reaktionen unter 32 untersuchten Fällen und ROTH in Budapest bei der Untersuchung von 30 Asthmatikern 10 positive Fälle fand. WIDAL in Frankreich ist der Meinung, daß echte anaphylaktische Fälle von Asthma selten sind und im Institut des Verfassers waren, wie bereits oben bemerkt, die positiven Fälle außerordentlich selten (5 oder 6 unter 300 untersuchten Fällen).

Dieser Unterschied kann zum Teil durch Verschiedenheiten in der Technik oder durch Verschiedenheiten in der Deutung der Resultate begründet sein; aber es ist doch unwahrscheinlich, daß das die Sache ganz erklären könnte. Es scheint dem Verfasser unzweifelhaft, daß unter — sagen wir — 100 Asthmatikern, die man wahllos in Italien oder

Ungarn sammelt, mehr „positive“ Fälle vorhanden sind, als unter 100 Asthmatikern in Holland. Nachdem die Folgerungen, die weiter unten gezogen werden, sich hauptsächlich auf diejenigen Fälle beziehen, in denen eine Sensibilisierung gegen ein bekanntes Allergen nicht gefunden wird, muß man bedenken, daß die Wichtigkeit der hier zu besprechenden Tatsachen in verschiedenen Ländern verschieden sein muß. Die Frage ist für Holland, Norddeutschland, viele Gegenden in England, Amerika und für viele tropische Länder wichtig. In anderen Ländern ist die Bedeutung geringer; aber immerhin wird es schwerlich ein Land geben, für welches die Auffassung, über welche weiter unten gesprochen wird, überhaupt nicht gilt.

Der Ausgangspunkt für die Theorie des Verfassers war die Beobachtung, daß eine große Anzahl von Asthmatikern und anderen allergischen Patienten an einem gewissen Orte anfälliger sind, als an einem anderen. Diese Erfahrung hat jeder gemacht, der diese Patienten behandelt. Aber die Wichtigkeit der Tatsache in ihrem Verhältnisse zur Ätiologie scheint noch nicht beachtet worden zu sein. In manchen Fällen könnte der Einfluß des Ortes durch die Anwesenheit oder Abwesenheit des bekannten Allergens leicht erklärt werden. Wenn ein allergischer Patient an Anfällen leidet, welche durch die Einatmung von Hundestaub verursacht werden, dann wird er überall dort frei von Anfällen sein, wo keine Hunde gehalten werden. Aber diese Art der Erklärung gilt nur für die Minderheit der Fälle. Meistens kann man keinen überzeugenden Nachweis für die Anwesenheit eines bekannten Allergens finden. Um ein konkretes Beispiel zu erwähnen, sei der folgende Fall mitgeteilt. Ein Asthmatiker leidet in Rotterdam sehr viel an Asthma und niemals im Haag, trotzdem die Entfernung zwischen beiden Städten nur 20 km beträgt. Es ist bekannt, daß eine große Anzahl von Asthmatikern sich am Nordseestrand besser fühlt als im Inneren des Landes; aber Pferde, Hunde, Katzen, Kaninchen und Gänsefedern sind ebenso häufig in den Dörfern an der See, wie an anderen Orten.

Sehr bald nach Beginn unserer Untersuchungen über die allergischen Krankheiten beobachteten wir, daß die Häufigkeit dieser Krankheiten in verschiedenen Gegenden unseres Landes, so klein es auch sei, sehr verschieden ist. Da das Resultat unserer Untersuchungen nicht nur von lokalem Interesse ist, sondern auch im allgemeinen ein neues Licht auf die Ätiologie der allergischen Krankheiten zu werfen imstande zu sein scheint, soll dieser Punkt ausführlicher besprochen werden.

Die ersten Tatsachen, die uns auffielen und die sich auf lokale Faktoren bezogen, waren die folgenden:

1. Nahezu alle Patienten, die von Zeeland (eine Provinz, die haupt-

sächlich aus Inseln im südwestlichen Teil des Landes besteht), zu uns geschickt wurden, litten, wie sie uns selbst erzählten und wie es uns auch von ihren Hausärzten bestätigt wurde, zu Hause sehr an Anfällen, hatten aber niemals eine Attacke in Leyden. Hautproben bewiesen, daß Überempfindlichkeit vorhanden war, aber niemals konnte eine spezifische Ursache für ihre Anfälle nachgewiesen werden. Ihre Behandlung zeigte auch sehr geringe Resultate.

2. Es schien uns in Rotterdam viel mehr Fälle von allergischen Krankheiten zu geben, als in anderen Städten, und wir waren überrascht durch die Tatsache, daß diese Fälle alle viel schwerer waren, als jene vom Haag.

Dieser Befund, zusammen mit der Beobachtung, daß sogar unsere allerschwersten Fälle ihre Erkrankung an gewissen Orten in der Schweiz vollständig verloren (eine Tatsache, die auch von anderen Autoren erwähnt worden ist), hat uns dazu geführt, die Frage der Allergie von einem anderen Gesichtspunkt aus zu untersuchen, nämlich die Rolle von klimatischen Faktoren festzustellen.

Der Umstand, daß besonders die Inselgruppe Zeeland unsere schwersten Fälle liefert, während gewisse Gegenden der Schweiz tatsächlich ganz frei von Asthma sind, ließ es uns wünschenswert erscheinen, eine vergleichende Untersuchung zwischen den Bedingungen in Zeeland und in der Schweiz einzuleiten. Dementsprechend machten wir zahlreiche Ausflüge nach Zeeland und einen in die Schweiz. Die Resultate der Untersuchungen, die sich während dieser Reisen ergaben, müssen kurz besprochen werden, insofern, als sie den Schlüssel zur Erklärung der Tatsachen lieferten.

### I. Das Bronchialasthma in Zeeland.

Die Bevölkerung der Insel Zeeland gehört zu einer besonderen, schönen Rasse, die sich auffallend von der übrigen holländischen Bevölkerung unterscheidet. Das Volk ist dunkel, hat fein geschnittene Gesichter und ist intelligent. Tuberkulose ist sehr häufig, ebenso Psychosen (fast immer mit einer melancholischen Tendenz), und die Säuglingssterblichkeit ist groß, trotzdem die wirtschaftlichen Verhältnisse günstig sind.

Für unsere Untersuchungen über Asthma haben wir eine der größeren Inseln gewählt (Zuid Beveland), haben aber die Hauptstadt der Insel ausgeschlossen, da nur in Dörfern sichere Informationen über Zahl und Art der Asthmafälle erhalten werden können. Durch die Güte von Herrn Dr. FOLMER und zahlreicher anderer Kollegen waren wir imstande, eine vollständige Übersicht über alle Fälle auf der Insel (abgesehen von der erwähnten Stadt und einem ganz kleinen Landstrich) zu bekommen.

Von Interesse sind folgende Befunde, die wir kurz wiedergeben. Unter nahezu 35 000 Einwohnern konnten etwa 80 Fälle von Asthma ermittelt werden. Das gibt mehr als 2 Fälle auf 1000 Einwohner. Da die Zahl der Fälle innerhalb anderer Bevölkerungen meines Wissens unbekannt ist, geben diese Zahlen noch keinen überzeugenden Beweis dafür, daß auf dieser Insel das Asthma besonders häufig ist. Wie aus der beiliegenden Landkarte (Abb. 1) hervorgeht, ist die Verteilung der Fälle auf der Insel nicht gleichmäßig. Im Süden fanden wir Dörfer, in welchen  $\frac{1}{2}$ —1 vH. der Bevölkerung an Asthma litt. Das heißt also, daß das Asthma an diesen Plätzen tatsächlich außerordentlich häufig ist. Wir hatten ferner bemerkt, daß im westlichen Teil der Insel, in einer Gegend, die 1 km nördlich und 1 km südlich der Eisenbahn liegt,

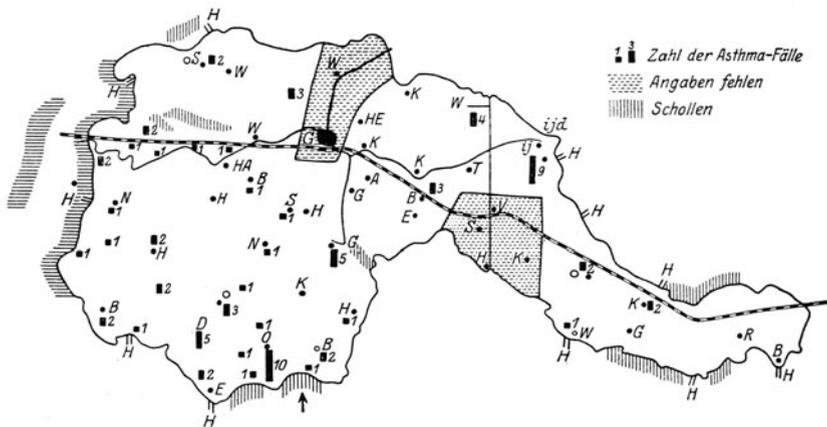


Abb. 1. Die Buchstaben bedeuten Ortschaften. H sind Häfen.  
(Erklärung im Text.)

8 Fälle von Asthma vorhanden waren, während in dieser Gegend weniger als 100 Häuser liegen. Die Ursache dieser außerordentlichen Häufigkeit des Asthmas ist unbekannt. Wir haben nur beobachtet, daß alle Zentren von Asthma in der Nachbarschaft von Scholen (holländisch Schor) gelegen sind, die meist an der seewärts gelegenen Seite der Deiche gefunden werden, welche die Insel umgeben.

Im Norden der oben erwähnten Eisenbahn liegt auch eine Schole. Diese Scholen sind immer äußerst feucht, sie sind häufig mit Seewasser bedeckt, haben eine Flora und natürlich auch eine Mikroflora, die sich durchaus von der Flora unterscheidet, die sonst in dieser Gegend gefunden wird. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß in einem Hause, das nahe der Landseite eines Deiches und dementsprechend auch nahe bei der Schole, die auf der anderen Seite liegt, innerhalb von 20 Jahren 3 Leute aus verschiedenen Familien ihre ersten Zeichen von Asthma bekamen. Es gibt auf der Insel noch zwei solche Häuser, die

auch ähnlich gelegen sind. In beiden ist einer der Bewohner asthmatisch. Diese Verhältnisse sind aus nebenstehender Abb. 1 ersichtlich.

Eine andere mögliche Erklärung für die Häufigkeit des Asthmas auf dieser Insel kann in der Tatsache gefunden werden, daß hier eine große Menge von Weizen wächst, und daß es dort, im Unterschied von anderen Gegenden, Sitte ist, daß jeder Bauer in seinem Hause so viel Weizen vorrätig hält, wie für das ganze Jahr nötig ist. Dieser Weizen enthält während des ganzen Sommers immer eine große Anzahl von Milben, und demnach haben die Bewohner während des ganzen Jahres die Produkte des mit Milben infizierten Weizens in ihrer nächsten Nachbarschaft. Es soll hier daran erinnert werden, daß nach unseren Beobachtungen Weizen unter solchen Umständen immer Allergene enthält. Näheres darüber soll weiter unten berichtet werden.

Man könnte gegen unsere Auffassung einwenden, daß die tuberkulöse und psychopathische Prädisposition dieser Inselbewohner die wirkliche Ursache ihrer Neigung zum Asthma sein kann. Aber das ist doch unwahrscheinlich; umgekehrt wird eher derselbe Faktor, der das Asthma verursacht, auch die Psychopathie veranlassen. Tatsächlich haben wir beobachtet, daß die Einwohner dieser Insel selten Asthmaanfälle außerhalb von Zeeland haben. Unter 24 dieser Leute, die die Insel gelegentlich verlassen hatten, haben uns 20 erzählt, daß sie sich viel besser fühlten oder daß sie absolut frei von Anfällen waren, sobald sie sich nicht in dieser Gegend aufhalten. Von den übrigen 4 war keiner jemals in einem fremden Lande gewesen, so daß die Möglichkeit besteht, daß sie auch zu derselben Gruppe gehören. Der folgende Fall ist charakteristisch: Eine Frau, die wir besuchten, erzählte uns spontan, daß ihre beiden Söhne, die an Asthma leiden und die gewöhnlich auf Rheinschiffen fahren, ihre Anfälle immer verlieren, sobald sie nach Deutschland, bis nach Köln kommen, und daß ihre Anfälle wieder erscheinen, sobald sie nach Hause zurückkehren. Diese Tatsache beweist mit Sicherheit, daß die Ursache der asthmatischen Anfälle nicht eine ererbte Eigenschaft der Bevölkerung ist, sondern mit dem Lande zusammenhängt. Diese Fälle beweisen aber außerdem, daß die bekannten allergischen Faktoren, wie Pferdeschuppen, Katzenhaar, Hundehaar, Gänsefedern und auch die gewöhnlichen Nahrungsmittel und bakterielle Sensibilisierung nichts mit diesen Fällen zu tun haben. Diese Asthmaanfälle entstehen infolge von Substanzen, die in der Luft vorhanden sind und deren Natur unbekannt ist, deren Vorhandensein aber ganz sicherlich an bestimmte, auf diesen Inseln vorkommende klimatische Faktoren im weitesten Sinne des Wortes gebunden ist. Diese Substanzen können mit einem Namen, der in den Zeiten vor PASTEUR oft benutzt wurde, als Miasmen bezeichnet werden.

Man hat gegen dieses Wort den Einwand erhoben, daß es nicht der heutigen Auffassung der Allergene entspricht. Ich muß DOERR recht geben, wenn er darauf hinweist, daß z. B. Pollen nicht „Miasma“ genannt werden kann. Ich würde den Ausdruck auch nicht für dieses Allergen benützen, sondern nur für diejenigen Allergene, deren Anwesenheit in der Luft vom Klima abhängig ist. Man hat ferner gegen das Wort „Miasmen“ eingewendet, daß es früher eine mehr oder weniger mystische Bedeutung hatte. Das dürfte aber im allgemeinen nicht zutreffen. In seinen berühmten: „Leçons“ definiert CLAUDE BERNARD die Miasmen als „Substances . . . . d'origine végétale ou animale“. Auch bei vielen anderen Autoren findet man ähnliche Äußerungen. Ich möchte das Wort Miasma deshalb beibehalten, weil ich meine, daß die klimatischen Allergene wirklich mit dem übereinstimmen, was früher als Miasma bezeichnet wurde.

## II. Asthma in der Schweiz.

Während des Sommers 1923 machten wir mit drei holländischen Asthmatikern, deren Krankheitsverlauf wir viele Monate vor Beginn unserer Reise zu studieren begannen, eine Fahrt nach der Schweiz. Alle drei gehörten zu einem in unserem Lande häufigen Typus. Asthmatiker von diesem Typus zeigen bei jeder Untersuchung leichte asthmatische Erscheinungen, Röcheln und Pfeifen und außerdem leiden sie auch noch an schweren Anfällen. Bei zwei von diesen Patienten (F. und B.) hängen die Attacken sehr von lokalen Bedingungen ab. F. ist ein typischer Fall von zeeländischem Asthma. Die akuten Attacken bei dem dritten Patienten (K.) sind die Folgen der Einatmung von Staub aus Korn, das mit Milben infiziert war und außerdem wahrscheinlich auch von anderen Ursachen.

Es wurden von uns in der Schweiz fünf Orte in verschiedener Höhenlage besucht, nämlich Basel (150 m), Ragaz (800 m), Vulpera (1200 m), Davos (1500 m) und St. Moritz (1800 m). Wir blieben an jedem Orte 3 Tage lang und die Patienten wurden täglich untersucht. Das Resultat war ganz klar. In Ragaz zeigten F. und B. etwas Besserung, K. war unverändert. In Vulpera befanden sich F. und B. ausgesprochen besser, K. unverändert. In St. Moritz (1800 m) hatten alle drei Patienten gar kein Zeichen von Asthma oder Bronchitis, ein Zustand, der bis zu dieser Zeit gar nicht bei ihnen vorgekommen war. In Davos war ihr Zustand noch etwa derselbe, vielleicht etwas verschlechtert. Nach der Rückkehr nach Holland hatten alle drei Patienten innerhalb 24 Stunden schwere, akute Anfälle.

Also drei Patienten, von denen zwei typische Fälle von durch das Klima bedingtem Asthma darstellten, während es im dritten Falle unsicher war, ob das Klima einen Einfluß hatte, haben die Erscheinungen

des Asthmas innerhalb 24 Stunden nach ihrer Anfunft in St. Moritz verloren. Ihre Anfälle stellten sich nach ihrer Rückkehr in niedriger gelegene Orte wieder ein. F. lebt seit dieser Zeit in Frankreich in einer Höhe von etwa 300 m, wo es ihm ganz gut geht; aber sobald er in das Tiefland zurückkehrt, erscheinen die Anfälle wieder.

Diese Tatsachen stehen in vollständiger Übereinstimmung mit Beobachtungen an zahlreichen anderen Patienten und mit denen der Ärzte in Vulpera, Davos, St. Moritz und anderen Bergdörfern. TURBAN hat festgestellt, daß in einer Höhe über 1500 bis 1800 m so gut wie kein Asthma vorkommt, daß etwa 68 vH. aller Asthmatiker, die an diese Plätze kommen, vollständig anfallsfrei sind, und 25 vH. innerhalb kurzer Zeit nach ihrer Ankunft wesentliche Erleichterung finden.

\* \* \*

Es ergibt sich die Frage, warum so viele Asthmatiker an gewissen Orten frei von Anfällen sind, dagegen an anderen Plätzen so schwer daran leiden. Die Tatsache, daß so große Unterschiede zwischen Ortschaften existieren, die so nahe beieinander liegen, wie in Holland Haag und Rotterdam (22 km) oder Haag und Zeeland (70 km), schließt es aus, daß die Temperatur, der Luftdruck oder die Feuchtigkeit der Luft eine wesentliche Rolle dabei spielen, trotzdem auch diese Faktoren gelegentlich eine gewisse Bedeutung haben können.

Es scheinen zwei Möglichkeiten zu bestehen. Entweder kann auf den Bergen in der Luft eine Substanz vorhanden sein, die das Erscheinen der Asthmaanfalle verhindert, ebenso wie der Rauch der Asthmazigaretten es tut; oder es kann eine Substanz, die in niedrigeren Regionen die Attacken verursacht, in der Gebirgsluft fehlen. Die letztere Möglichkeit stände in Übereinstimmung mit unserer Annahme, daß Asthma die Folge der Einatmung eines Miasma sei.

Um zwischen den beiden Möglichkeiten zu entscheiden, haben wir die folgenden Versuche angestellt. In St. Moritz zeigte K. keine asthmatischen Erscheinungen. Wir ließen ihn in einem Badezimmer mit unbedecktem Oberkörper niedersitzen. Die Auskultation ergab, daß keine Rasselgeräusche vorhanden waren. Wir gaben nun eine Schachtel mit Hafer, der Milben enthielt, in seine Hände, den er von seinem Gutshof zu diesem Zweck mitgebracht hatte. Diese Schachtel hielt er unter seine Nase und schüttelte sie von Zeit zu Zeit so, daß etwas Staub erschien. Nach 3 Minuten nieste er heftig und nach 8 Minuten hatte er ausgesprochene Zeichen eines bronchialen Spasmus (Rasseln, Pfeifen), während seine Brust und seine Schultern vollständig von kleinen Urticaria-Quaddeln bedeckt waren. Die Asthmaerscheinungen dauerten 24 Stunden. 2 Tage später, in Davos, war dieser Patient vollständig erholt und wir wiederholten nun den Versuch mit demselben Resultat.

Diese Versuche beweisen, daß in Höhen von 1500—1800 m unsere Asthmapatienten nur dann an Asthma leiden, wenn eine der Substanzen, gegenüber der sie empfindlich sind, in der Luft vorhanden ist (11).

### III. Weitere Belege für die Richtigkeit der Miasmentheorie.

Nachdem wir durch quantitative Angaben bewiesen hatten, daß in einem flachen Land, wie Holland, große Unterschiede in der Frequenz der Asthmafälle vorkommen (so daß die bekannten Klimaeinflüsse wie Barometerdruck, Feuchtigkeit der Außenluft, Lichtstrahlung und Temperatur ausgeschlossen werden können), haben wir versucht, auch unsere Behauptung, daß es in bestimmten Gegenden in Holland Asthmatikern im allgemeinen schlechter geht, so daß sie mehr Anfälle haben als in anderen Gegenden, durch zahlenmäßige Angaben zu bestätigen. Die Untersuchung in Zeeland hatte uns gelehrt, daß es Dörfer mit abnorm hoher Asthmafrequenz gibt; jetzt aber galt es, festzustellen, ob gewisse Gegenden überhaupt ungünstig und andere wiederum gut für Asthmatiker. Unser „Eindruck“ war, daß die Nordseeküste im allgemeinen „gut“, der niedrige Teil von Holland schlecht, und der etwas höher gelegene Sandboden in der Mitte und im Osten des Landes wieder besser sei.

Zahlenmäßige Angaben hierüber haben wir uns in folgender Weise verschafft. Wir haben eine Anzahl Patienten gebeten, anzugeben, ob es Orte in Holland gibt, wo sie mehr — und Orte, wo sie weniger Anfälle haben, als zu Hause. Diese Angaben haben wir auf eine Karte gezeichnet (Abb. 2 u. 3), und zwar ist jedesmal durch einen Punkt angegeben, wenn ein Asthmatiker an einem bestimmten Ort mehr und mit einem Kreis, wenn er weniger Anfälle hatte. Die Punkte und Kreise haben also nicht die Bedeutung „schlecht“ und „gut“ für Asthma, sondern „schlechter“ und „besser“. 160 von unseren eigenen Patienten konnten selbst bestimmte Angaben machen; außerdem haben wir durch die liebenswürdige Hilfe von 150 Kollegen noch 400 weitere Angaben gesammelt.

Bezüglich dieser Untersuchung sei folgendes bemerkt. Erstens: Die auf diese Weise erhaltenen Angaben können kein ganz klares Bild über die Klimaeinflüsse verschaffen. 1. Ist man auf zufällige Änderungen der Wohnorte oder auf zufällige Reisen der Patienten angewiesen. Gibt z. B. ein Patient, der in Rotterdam wohnt, an, es gehe ihm im Haag immer viel besser, dann haben wir Rotterdam mit Punkt und Haag mit Kreis bezeichnet. Hätte derselbe Patient statt Haag eine andere Stadt, z. B. irgendwo in Zeeland besucht, so wäre es ihm dort vielleicht noch schlechter gegangen und es würde dann Rotterdam mit Kreis und Zeeland mit Punkt angegeben sein. Man hätte eigentlich 100 willkürlich gewählte Patienten an 10 verschiedenen Orten in Holland

je eine Woche bleiben lassen und die Befunde aufzeichnen sollen, so, wie wir es im kleinen Maßstabe in der Schweiz gemacht haben; das wäre aber kaum ausführbar gewesen.



Abb. 2. Der Zustand von Asthmapatienten an verschiedenen Plätzen in Holland.

2. Die Frequenz der Anfälle wird nicht nur von Klimaeinflüssen beeinflusst, sondern auch von anderen Faktoren; letztere können überwiegen und das ganze Bild trüben. Z. B. Ein in Rotterdam wohnender Patient ist überempfindlich gegen Katzenhaar; er hat zu Hause zufällig keine Katzen, hat aber doch — durch Klimaeinflüsse — ziem-

lich frequente Anfälle. Er reist nach dem Haag und wird dort z. B. im Hause von irgendeinem Verwandten, der zwei Katzen hat, sehr viel mehr Anfälle als zu Hause haben, wiewohl sonst das Klima im Haag viel besser für ihn wäre. Es wird also — weil der Patient von

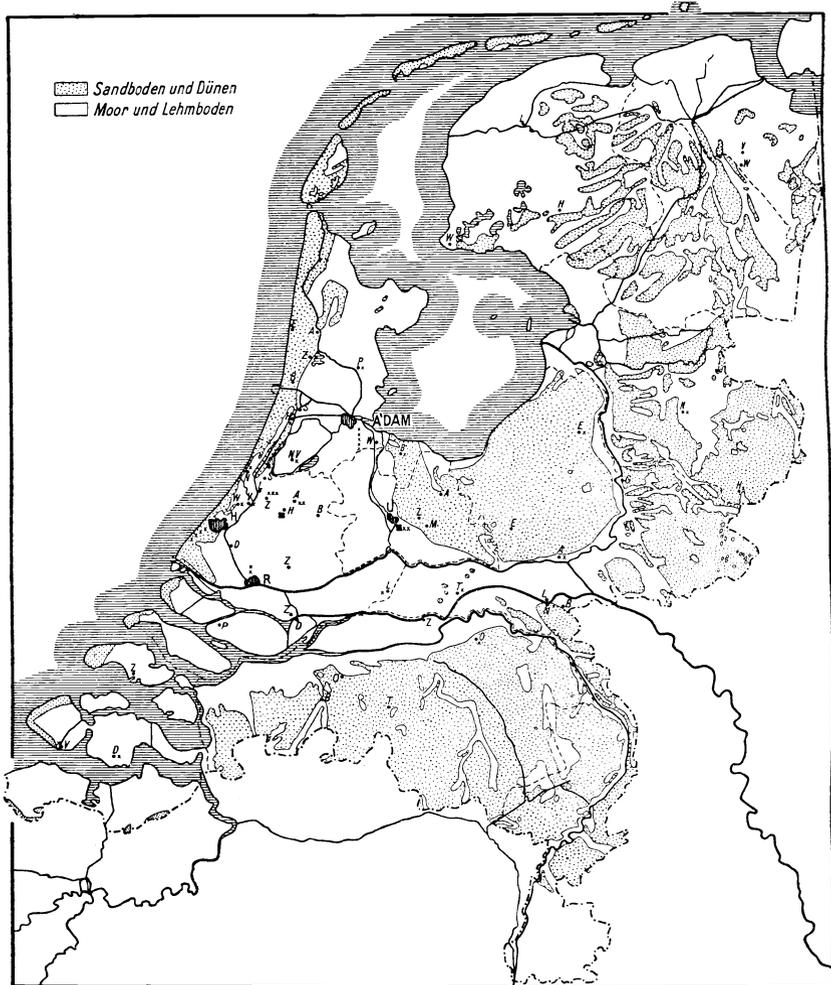


Abb. 3. Die Verteilung von Sand- und Lehm Boden in Holland.

seiner Katzenüberempfindlichkeit nichts weiß — Rotterdam mit Kreis und Haag mit Punkt angegeben werden. Gäbe es zufällig bei dem Verwandten im Haag keine Katzen, so wäre Haag mit Kreis und Rotterdam mit Punkt gezeichnet worden. Ähnliches kann natürlich

für andere Überempfindlichkeiten (z. B. gegenüber Bettzeug oder irgendeiner anderen Substanz im Hause) gelten.

3. Es ist sehr gut möglich, daß es mehrere Klimasubstanzen gibt; das ist sogar sehr wahrscheinlich. Dann könnte es sein, daß ein Patient, der in P. lebt und dort immer Anfälle durch eine Klimasubstanz P. hat, in Q. frei von Asthma ist, während ein anderer Patient, der in Q. wohnt, dort immer Asthma wegen der Q.-Substanz hat, in P. aber frei von Anfällen ist. — Ähnliches kommt in der Tat gelegentlich vor, meistens aber dauert dann die Besserung nach Änderung des Wohnortes nicht lange und der Patient sensibilisiert sich an der zweiten Stelle schließlich gegen die dortige Klimasubstanz. Jedenfalls kann hierdurch ein großer Fehler in unsere Statistik gelangen, der übrigens in der Richtung wirken würde, daß sich keine Unterschiede in Beziehung zur Frequenz der Asthmaanfalle zwischen verschiedenen Gegenden nachweisen ließen. Falls wir also deutliche Unterschiede finden, ist damit bewiesen, daß doch zwischen den verschiedenen Gegenden ein quantitativer Unterschied besteht, in dem Sinne, daß die Asthasubstanzen in der einen Gegend mehr deletär wirken, als in der anderen. In diesem Fall — d. h. beim Finden von deutlichen Unterschieden — wird gleichzeitig noch ein anderer Einwand zurückgewiesen werden können, nämlich, daß alle diese Unterschiede nur psychisch bedingt seien. Es gibt Ärzte, die meinen, jede Änderung des Wohnortes hilft gegen Asthma, nur „stelle es sich nach einiger Zeit immer wieder ein“. Wenn das richtig wäre, müßten auf der Karte ebensoviel Punkte als Kreise zu finden sein und die Verteilung über das Land müßte eine gleichmäßige sein. Übrigens spricht gegen diese Annahme folgendes: Ärzte aus einem Dorf auf Sandboden berichten meistens, daß es ihren Patienten an anderen Plätzen schlechter geht als zu Hause, Ärzte aus den Niederungen berichten meistens über Patienten, denen es besser geht, wenn sie das Dorf verlassen.

Wie aus den Karten der Abb. 2 und 3 ersichtlich ist, hat sich unsere Annahme, daß Dünen und Sandboden besser sind als Moor und Lehm, im allgemeinen bestätigt. Wir kennen übrigens sehr viele Fälle, welche Jahrzehnte lang von Asthma „geheilt“ waren, nachdem sie nach einer anderen Gegend Hollands gezogen waren, und die sofort wieder dauernde Anfälle bekamen, sowie sie in den ursprünglichen Wohnort zurückkehrten.

#### IV. Asthmaerscheinungen durch Injektionen mit der Klimasubstanz bei Asthmatikern.

Ausgehend von der Annahme, daß in Gegenden, welche „schlecht“ für Asthma sind, in der Außenluft Allergene. (Miasmen) anwesend sein müssen, haben wir folgende Untersuchung angestellt. Es wurde in

Rotterdam — zu einem unten zu erwähnenden Zweck — während 14 Tagen mittels eines großen Ventilators pro Stunde mehrere Kubikmeter Außenluft durch eine dicke Schicht Watte geblasen. Es wurde angenommen, daß ein Teil der Miasmen in der Watteschicht stecken geblieben sein müsse. Von dieser Watte wurde ein wässriger Extrakt gemacht (30 g Watte lieferte 300 cc Extrakt) und mit Verdünnungen von diesem Extrakt wurden in der Hoffnung, damit eine Verbesserung zu erreichen, etwa 50 Asthmatiker, welche in ambulanter Behandlung waren, behandelt; später wurden noch 15 klinische Fälle ebenfalls mit diesem Extrakt, welchen wir kurz R. nennen, injiziert.

Für die ambulante Behandlung wurden 50 Patienten gewählt, welche schon längere Zeit in Behandlung waren, die alle noch mehr oder weniger schwere Asthmaerscheinungen hatten und deren Zustand sich in den letzten Monaten nicht geändert hatte. Diese Patienten bekamen jede Woche eine R.-Injektion, wobei jedesmal die Dosis etwas erhöht wurde. Als Anfangsdosis wurde erst die Verdünnung 1 : 100,000, später die Verdünnung 1 : 1,000,000 gewählt; es wurde davon 1 cc subcutan injiziert. Wir hofften nämlich, in dieser Weise eine weitere Besserung in dem Zustand unserer Patienten zu erhalten. Das Resultat der Untersuchungen war folgendes (10).

Bei einer Anzahl der Patienten hatten die Injektionen gar keinen Einfluß auf den Zustand. Bei etwa 15 Patienten hatten wir den Eindruck, daß es nach den Injektionen schlechter ginge, ohne daß wir das ganz sicher feststellen konnten; bei einigen schienen die niedrigen Dosen günstig zu wirken.

13 Patienten zeigten nach einigen R.-Injektionen eine sehr deutliche Verschlechterung, bei einigen wurde der Zustand sogar sehr schlecht. Von diesen 13 Patienten wohnten 12 auf niedrigem Lehmboden, nur einer auf Sandboden. Die Verschlechterungen nach R.-Injektionen dauerten meistens lange, manchmal drei Monate hindurch. Beinahe immer folgte dann eine sehr gute Periode. Wir waren durch diese schlechten Erfolge genötigt, diese Behandlung zu unterbrechen.

Bei dieser Untersuchung fiel uns auf, daß die R.-Substanz sich in bestimmter Hinsicht von anderen Allergenen unterscheidet. — 1. Kann eine Injektion mit dieser Substanz allgemeine Erscheinungen (d. h. sehr schwere Asthmaanfänge) hervorrufen, ohne daß an der Injektionsstelle eine lokale Reaktion sich zeigt. Bei anderen Allergenen, Pollen, Pferdehautschuppen und dergleichen geht immer einer allgemeinen Reaktion eine heftige lokale Reaktion voraus. Die Wirkung einer R.-Injektion zeigt sich nicht — wie bei anderen Allergenen — innerhalb einiger Minuten nach der Injektion, sondern erst später, d. h. in derselben Zeit, in der sonst die Anfänge auftreten, also meistens in der Nacht. Die schädliche Wirkung dauert lange — gelegentlich Monate — während

die Wirkung anderer Allergene in höchstens 2 oder 3 Tagen abklingt. Es macht den Eindruck, als ob das R. nicht selbst die Anfälle hervorrufe, sondern nur andere allergische Reaktionen im Körper verstärke. —

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung wäre die Tatsache, daß die Patienten, welche in der Klinik mit R. behandelt wurden, die Injektionen (mit einer Ausnahme), viel besser vertrugen als die ambulanten. — Von den 15 klinisch mit R. behandelten Fällen zeigten 7 gar keine Erscheinungen, obgleich bis zu 1 cc unverdünntes R. eingespritzt wurde; 3 Patienten zeigten in der Periode, in der R. injiziert wurde, einige Anfälle; es war aber nicht sicher, ob sie durch R. hervorgerufen waren; bei 5 Patienten war ein Einfluß von R. deutlich zu bemerken. Ein Patient reagierte besonders stark auf R. Dieser Patient hatte zu Hause (in Delft) jede Nacht schwere Anfälle; zwei Tage nach der Aufnahme in die Klinik hörten, ohne jede Behandlung, die Anfälle auf und blieben 3 Wochen weg. Dann wurde R. gespritzt und nach 8 Tagen zeigten sich Anfälle, welche jeden Tag schlimmer wurden. Psychische Einflüsse sind in diesem Fall ausgeschlossen, weil der Patient vorher schon mit vielerlei Substanzen injiziert worden war und nicht wußte, daß etwas neues ausprobiert werden sollte. Er fragte spontan (obgleich ihm unsere Absicht nicht bekannt sein konnte), ob es möglich wäre, daß er nachts einen Anfall bekäme, nachdem er morgens eine Injektion erhalten hatte. Zu den anderen Fällen sei noch bemerkt, daß (mit einer Ausnahme) alle 7 Patienten, die auch von den höchsten Dosen R. nicht beeinflußt worden waren, aus einer ziemlich weit von Rotterdam entfernt gelegenen Gegend kamen, während von den 5 positiven Fällen 4 aus der Umgebung von Rotterdam stammten. Natürlich hatten wir auch hier dafür gesorgt, daß weder die Patienten noch die Krankenschwestern eine Ahnung davon hatten, was eingespritzt wurde.

Es gelang also auch bei einigen klinisch behandelten Patienten, durch R.-Injektionen, Anfälle hervorzurufen; jedoch waren die R.-Dosen höher und die Erscheinungen viel geringer als bei den ambulatorisch behandelten. Wir erklären dies damit, daß in der Klinik die meisten üblichen Allergene fehlen, so daß die Wirkung von R., (eine Erhöhung der Empfindlichkeit) sich nicht äußert.

Mit der Auffassung, daß R. nicht selbst als Allergen wirkt, sondern nur andere allergische Reaktionen steigert, steht noch das Folgende in Einklang: Wir haben einige Patienten mit deutlicher Überempfindlichkeit gegen Nahrungsmittel behandelt. Unter diesen Patienten gab es zwei, bei welchen wir mit großer Deutlichkeit beobachten konnten, daß eine Substanz, welche in der Klinik gut vertragen wurde (im einen Fall Reis, im anderen Milch), zu Hause, in einer anderen Gegend, Asthmaerscheinungen hervorrief.

### V. Das miasmenfreie Zimmer<sup>1)</sup>.

Wenn unsere Auffassung über die Klimaeinflüsse richtig ist, so muß man erwarten, daß es gelingt, einen Asthmatiker auch in einem für ihn als schlecht geltenden Ort frei von Anfällen zu halten, wenn man ihn in ein hermetisch geschlossenes Zimmer bringt, in das nur Luft, welche frei von Allergenen oder Miasmen ist, gelangt.

Dieser Versuch ist uns wiederholt gelungen. Ehe weiter darauf eingegangen wird, muß erst die Frage der vom Klima abhängigen Allergene etwas näher präzisiert werden.

Wir haben schon öfters auf die — altbekannte — Tatsache hingewiesen, das bestimmte Gegenden für Asthmatiker „schlecht“ sind. Es muß in diesen Gegenden eine Gruppe von Allergenen — Miasmen — in der Luft vorkommen, welches wir A. nennen. (Das oben besprochene R. ist also ein A.-Stoff.)

Es gibt aber noch eine zweite, viel bekanntere Tatsache: viele Asthmatiker verlieren ihre Anfälle unmittelbar nach der Aufnahme in eine Klinik, auch wenn diese Klinik in demselben Orte (sogar in derselben Straße) gelegen ist, in dem der Patient wohnt. Dieser Einfluß der Klinik besteht nicht vorwiegend in Bettruhe, Behandlung usw., die Hauptsache ist die, daß der Patient in der Klinik schläft. — Es gibt (wie weiter unten noch ausführlicher betont werden wird) ein Allergen B., welches in Privathäusern vorhanden ist, in der Klinik dagegen nahezu fehlt. Für 52 vH. unserer Asthmatiker ist das B. von sehr großem Einfluß. Sie sind ohne Anfälle, solange sie nur in der Klinik schlafen; für weitere 28 vH. der Fälle hat B. auch einen Einfluß, aber dieser überwiegt nicht. (Diese Patienten befinden sich in der Klinik besser als zu Hause, sind aber nicht ganz frei von Anfällen.) Bei etwa 20 vH. ist ein B.-Einfluß nicht nachweisbar. — B. ist also ein Allergen, welches in unseren Gegenden in Privathäusern vorkommt; es fehlt aber in den Häusern bestimmter anderer Gegenden (z. B. im Hochgebirge), ist also vom Klima abhängig und kann als Miasma betrachtet werden. — Unten wird zu zeigen sein, daß wir zwei wichtige Vertreter der B.-Substanzen tatsächlich haben nachweisen können.

Je nachdem ein Asthmatiker vorwiegend für A. oder für B. empfindlich ist, müssen für ihn andere Anforderungen an ein miasmenfreies Zimmer gestellt werden.

---

<sup>1)</sup> Unsere erste Veröffentlichung über das „miasmenfreie“ und „staubfreie“ Zimmer geschah im April 1924 in einem Vortrage in der »Royal Society of Medicine« in London. (Proceedings of the Royal Society of Medicine 1924, Vol. XVII, p. 19.)

**a) Das einfache miasmenfreie Zimmer. Typus I.**

Für diejenigen Asthmatiker, welche in einem Krankenhaus in derselben Stadt, in der sie wohnen, sofort ohne Anfälle sind (etwa 50 vH. unserer Fälle), genügt ein einfaches Zimmer.

Der schädliche Faktor (B) für diese Patienten befindet sich im Hause, während sie den Faktor, welcher in der Außenluft vorkommt (A), offenbar vertragen können. Es genügt also für diese Patienten, zu Hause in einer Atmosphäre zu atmen, welche der Atmosphäre im Krankenhaus gleich ist. Das ist eine einfache Aufgabe. Man stellt im Schlafzimmer ein Metallzimmer auf, welches 2 m lang, 2,50 m hoch und 2 m breit ist. Es wird dafür gesorgt, daß die Wände gut schließen. Das Zimmer hat zwei oder drei Glasfenster. Im Zimmer befindet sich ein eiserner Stuhl, ein eisernes Bett mit neugekaufter und sterilisierter Matratze. Das Bettzeug wird alle 2 Monate von neuem sterilisiert, so daß keine Schimmelpilze während längerer Zeit darin wachsen können. Die Luftzufuhr wird durch einen elektrischen Ventilator besorgt, der durch Röhren die Luft direkt von außen ansaugt. Die Röhren werden möglichst hoch am Dach angebracht. Ehe die Luft in das Zimmer eintritt, wird sie durch Watte filtriert. Die Watte muß regelmäßig erneuert werden. Im Winter erhitzt man die Luft, ehe sie in das Zimmer eintritt, was am einfachsten durch elektrische Glühkörper geschieht. Die Luftzufuhr ist so geregelt, daß pro Minute etwa  $1\frac{1}{2}$  cbm Luft eintritt. Eine Vorrichtung sorgt dafür, daß automatisch eine elektrische Klingel läutet, wenn der Luftstrom aus irgendeinem Grunde (Störung in der elektrischen Leitung) unterbrochen wird.

Es muß dafür gesorgt werden, daß sich im Zimmer kein Staub ansammelt; Boden und Wände müssen regelmäßig mit karbolhaltigem Wasser gereinigt werden; es dürfen nie unnötige Kleider, Tücher usw. in das Zimmer gebracht werden und es sollen niemals Nahrungsreste im Zimmer gelassen werden.

Wenn es sich um einen Patienten handelt, der regelmäßig jede Nacht Anfälle hat und auch in der anfallsfreien Periode Erscheinungen von „Bronchitis“ (Pfeifen, Rasseln) zeigt, so läßt man ihn während der ersten 3 oder 4 Tage bei Tag und Nacht im Zimmer. Sind alle Erscheinungen verschwunden, so erlaubt man ihm, das Zimmer auf einige Stunden zu verlassen; jeden Tag dehnt man diese Periode etwas länger aus, bis der Patient nach 1–2 Wochen den ganzen Tag auf ist und seine Arbeit verrichten kann. Nur muß er nachts immer im Zimmer sein. Wir haben eine Reihe von Patienten in dieser Weise behandelt und ein vollständiges Sistieren der Anfälle und Arbeitsfähigkeit bei vorher Invaliden erreicht. — Allerdings muß dafür gesorgt werden, daß die richtige Wahl getroffen wird. Nur diejenigen Patienten, welche

die Anfälle nach der Aufnahme in ein Krankenhaus (das sich in einer Gegend befindet, die für Asthma an sich nicht besser ist als der Wohnort) innerhalb 1—2 Tagen vollständig und ohne jede Behandlung verlieren, kommen für ein Zimmer des Typus I in Betracht.

Es ist klar, daß man die Resultate einer derartigen Behandlung noch besser voraussagen kann, wenn man über Probezimmer verfügt.

Der Aufenthalt in diesem Zimmer Typus I wird von den Patienten nicht als unangenehm empfunden, sie sind im Gegenteil gern darin, nur müssen sie damit rechnen, daß die Anfälle wiederkehren, wenn sie nicht mehr in diesem Zimmer schlafen. Natürlich wird man sie außerdem auch antiallergisch behandeln und auf diese Weise zu erreichen suchen, daß der Patient später auch in einem gewöhnlichen Schlafzimmer bleiben kann.

#### **b) Das komplizierte miasmenfreie Zimmer. Typus II.**

Denjenigen Patienten, die im Krankenhaus nicht sogleich ihre Anfälle verlieren, so daß angenommen werden muß, daß auch andere Faktoren eine Rolle spielen, wird das einfache Zimmer Typus I nicht oder nur unvollkommen nützen. — Bei solchen Patienten wird natürlich erst nach Nahrungseinflüssen gefahndet werden (siehe unten). Fällt diese Untersuchung negativ aus, so ist es (falls nicht einer der selten vorkommenden rein psychischen Fälle vorliegt) wahrscheinlich, daß der Außenluft-Klimafaktor A im Spiele ist. Solche Patienten (die sich dadurch auszeichnen, daß sie im Hochgebirge ganz frei von Anfällen sind) werden ihre Anfälle verlieren, wenn sie in ein geschlossenes Zimmer gebracht werden, in dem die Luft so gereinigt ist, daß sie gar keine organische Substanzen mehr enthält. Diese Aufgabe ist ziemlich schwer zu lösen und vorläufig wird man das nur in einer Spezialklinik für allergische Krankheiten erreichen können. Näheres über die Einrichtung eines derartigen Zimmers und über die damit erhaltenen Resultate wird später ausführlich publiziert werden. Hier sei nur so viel mitgeteilt, daß die technischen Schwierigkeiten überwunden sind, so daß es jetzt möglich ist, jeden Patienten, der Anfälle von Asthma, Ekzem oder Bronchitis hat, welche von Klimaeinflüssen abhängig sind, im Zimmer Typus II innerhalb einiger Tage von diesen Erscheinungen zu befreien. Hier sei auf die theoretisch wichtige Tatsache hingewiesen, daß es gelingt, eine große Reihe von Kranken, die sonst nur im Hochgebirge frei von Erscheinungen sind, auch im Tiefland dadurch von ihren Anfällen zu befreien, daß man sie in ein geschlossenes Zimmer bringt und nur Luft zuführt, die einen bestimmten Grad von Reinheit (bezüglich Miasmen) hat, ohne daß irgendeine andere Behandlung nötig ist.

Es sei noch bemerkt, daß die Kosten des Zimmers Typus I relativ niedrig sind, so daß die meisten Patienten sich ein derartiges Zimmer verschaffen können. Typus II ist jetzt noch ziemlich kompliziert und teuer; wir sind bestrebt, es zu vereinfachen.

## VI. Die Natur der Klimaallergene oder Miasmen.

Die Natur der Klimaallergene ist noch nicht bekannt; doch ist es durch Untersuchungen der letzten Jahre gelungen, die Art und Herkunft der Miasmen im allgemeinen zu klären.

Die älteren Untersuchungen über das „anaphylaktische“ Asthma gingen von der Voraussetzung aus, daß besondere Eiweiße, wie etwa Pferde-, Eier- und Nahrungsmittelleiweiß als die wichtigsten Allergene zu betrachten sind. Jetzt aber wissen wir, daß zersetztes eiweißhaltiges (oder auch andersartiges kolloidales?) Material eine viel größere Rolle spielt. Oben haben wir schon erwähnt, daß ANCONA eine Epidemie von Asthma beobachtet hat, hervorgerufen durch parasitenhaltiges Getreide. Später haben wir gefunden (5), daß Getreide, welches mit Milben infiziert ist, stark wirkende Allergene enthält, welche bei Menschen und bei Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen) deutliche allergische Erscheinungen hervorrufen können, während reines Getreide ganz wirkungslos ist. Da milbenhaltiges Getreide in bestimmten (feuchten) Gegenden sehr viel häufiger vorkommt, als in anderen Gegenden, so daß das Klima also einen Einfluß hat, kann man das darin enthaltene Allergen als ein Miasma betrachten.

Später haben wir (9) eine Frau erwähnt, die überempfindlich gegen bestimmte Traubensorten war und nicht gegenüber anderen Sorten. Wenn aber zu der letzteren Sorte, eine Traube der ersten Sorte hinzugegeben wurde, entstand darin ebenfalls die allergische Substanz.

ANCONA und FRUGONI (1) haben Fälle von Überempfindlichkeit gegenüber Fleisch und Fisch beschrieben, die, ohne verdorben zu sein, nicht mehr ganz frisch waren, während ganz frisches Fleisch oder ganz frische Fische vertragen wurden. Wir haben einen Fall von Überempfindlichkeit gegenüber altem Käse beobachtet, während junger Käse vertragen wurde.

FRUGONI und ANCONA fanden, daß die Federn aus bestimmten Kopfkissen von Asthmatikern stark allergisch wirkende Substanzen enthalten, während Federn aus anderen Kissen frei von dieser Substanz waren. Das haben wir in Holland vollkommen bestätigen können. Überdies haben wir beweisen können, daß im Kapok (das in Holland am häufigsten vorkommende Füllungsmaterial für Matratzen) sehr oft ein Schimmelpilz wächst — *Aspergillus fumigatus* —, der Anlaß zu der

Entstehung von stark wirkenden Allergenen gibt. Auch diese Allergene kann man als Miasmen betrachten<sup>1)</sup>.

Es sei darauf hingewiesen, daß diese oder ähnliche Schimmelpilze wahrscheinlich dafür verantwortlich sind, daß so viele Patienten zu Hause Asthma haben und in der Klinik (und im miasmenfreien Zimmer Typus I) nicht. Die Matratzen aus den Kliniken enthalten diesen Pilz nur sehr selten und können auch keine lebenden Pilze enthalten, weil sie so oft sterilisiert werden.

Ich neige zu der Auffassung, daß die erwähnten Beispiele von Miasmen alle zu Typus B (in Häuser entstehende Miasmen) gehören. Die Natur von Typus A (in feuchten Gegenden in der Außenluft vorkommend) bleibt noch unbekannt. Man kann nur annehmen, daß zersetztes Material pflanzlicher oder tierischer Herkunft in niedrig gelegenen feuchten Gegenden (besonders dort, wo größere Flüsse in das Meer einmünden) reichlich in der Luft vorkommt. Derartiges Material wird wahrscheinlich das Miasma Typus A liefern.

Es folgt aus diesem Gedankengang, daß überall in der Welt, wo größere Flüsse in das Meer einmünden und Niederungen durchströmen, und besonders, wenn die Außentemperatur hoch ist, viel Asthma vorkommen wird, wobei es charakteristisch sein müßte, daß diese Patienten ihre Anfälle sogleich verlieren, wenn sie in höhere und trockenere Gegenden kommen.

Das trifft nun tatsächlich zu. Erstens in Holland, dann in Spanien, wo in Valencia ziemlich oft Asthma vorkommt, das verschwindet, sobald die Patienten 20 oder 30 km tiefer in das Land hineingehen. In Tanger herrscht — wie Dr. REMLINGER mir freundlichst mitteilte — sehr viel Asthma, und es gibt dort sehr viel zersetztes, sogar übelriechendes Material. Die Asthmapatienten sind in höheren Gegenden frei von Asthma; die Anfälle stellen sich in Tanger sogleich wieder ein. Ähnliches gilt für Kairo und Konstantinopel, wie mir von Kollegen, welche diese Gegenden besucht haben, mitgeteilt wurde. Für die holländischen Kolonien gilt dasselbe, Auftreten von Asthma nahe der Meeresküste, während die Anfälle im Gebirge verschwinden.

\* \* \*

Es wurde schon oben betont, daß die Klimafaktoren nicht für jedes Land gleich wichtig sind. Am schwersten wirken diese Faktoren in feuchten Niederungen; aber auch in anderen Ländern gilt, wenn auch in etwas geringerem Maße, Ähnliches. Nur im Hochgebirge oberhalb

<sup>1)</sup> Weiteres hierüber findet man in der Arbeit von STORM VAN LEEUWEN, BIEN, KREMER und VAREKAMP, Über die Bedeutung kleinsporiger Aspergillusarten (Typus *Aspergillus fumigatus*) für die Ätiologie des Asthma bronchiale. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 44, 1. 1925.

1500 oder 1800 m und in sehr trockenen Gegenden ist der Klimafaktor zu vernachlässigen, sonst ist er überall wichtig<sup>1)</sup>.

Jedermann, der allergische Patienten behandelt und die Klimafaktoren nicht beachtet, wird große Enttäuschungen und scheinbar unerklärliche Änderungen in dem Zustand seiner Patienten erleben. Die Klimaeinflüsse zeigen sich am deutlichsten bei Asthma, Rhinitis und Ekzemen. Wir werden in einer späteren Arbeit darauf hinweisen, daß auch für andere Krankheiten (z. B. für chronische Bronchitis und für Tuberkulose) ähnliche Faktoren von großer Bedeutung sind.

## E. Die Ätiologie des Asthma bronchiale.

Der Verfasser möchte eine Theorie vorschlagen, welche zu einem besseren Verständnis der Ätiologie des Asthma bronchiale und ebenso der anderen allergischen Erkrankungen führen kann. Aber ehe das geschieht, soll noch eine andere Frage berührt werden. Warum bekommen manche Personen eine allergische Erkrankung, während andere, die ebenso den allergischen Substanzen ausgesetzt sind, sie nicht bekommen? Diese Frage braucht nur ganz kurz diskutiert zu werden, nachdem die hauptsächlichsten Gründe dafür bereits in einem früheren Kapitel besprochen worden sind.

Es besteht kein Zweifel, daß die meisten Asthmatiker eine ererbte Prädisposition für die Aquirierung einer allergischen Erkrankung haben. Alle Autoren sind einstimmig der Meinung, daß die Zahl jener allergischen Patienten, die erbliche Faktoren zeigen, etwa 50 vH. beträgt. Andererseits können zweifellos auch Leute von vollständig normaler Disposition bei genügend langem Kontakt mit dem Allergen eine allergische Erkrankung bekommen. Die Beobachtungen von ANCONA über epidemisches Asthma lassen hierüber keinen Zweifel bestehen.

Wir sind der Meinung, daß einer der wesentlichen Faktoren der Erblichkeit und anderer Prädispositionen in einer vermehrten Permeabilität oder Vulnerabilität bzw. Empfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute und vielleicht auch der anderen Körperzellen liegt. Wie oben erwähnt, haben wir gefunden, daß 50 vH. unserer Asthmatiker während ihrer Kindheit an einer spezifischen Form von Ekzem des Gesichtes gelitten haben, während 30 vH. Bronchitis hatten, ehe die asthmatischen Anfälle auftraten. Von den übrigen 20 vH. hatten manche eine Periode überstanden, in welcher die Darmwand jedenfalls mehr als normal permeabel war (Typhus, gastrische Ulcera usw.).

<sup>1)</sup> Einige Patienten, welche sehr empfindlich für Klimaeinflüsse sind, teilten mir mit, daß auch in den nördlichen Teilen von Schweden — an tiefgelegenen Orten — ihre Anfälle ganz weggeblieben sind, während sie auf der Rückreise sich schon in Dänemark wieder einstellten. Vielleicht verhält sich ein sehr kaltes Klima — auch wenn das Land flach ist — ähnlich wie ein Hochgebirgsklima.

Ausgehend von diesen Tatsachen und unter Berücksichtigung auch der anderen oben angeführten Gründe und Versuche, kann man die folgende Theorie über die Ätiologie der allergischen Krankheiten aufstellen:

Allergische Krankheiten sind verursacht durch die Inhalation oder Ingestion von Substanzen, die für den Patienten toxisch sind. Diese Substanzen können schon bei der ersten Gelegenheit toxisch sein oder sie können gewöhnliche Allergene sein, d. h. sie sind nur aktiv nach einer vorherigen Sensibilisierung.

Normale Menschen sind nicht empfindlich für die Wirkung von reinen Allergenen, sie können aber unter gewissen Umständen sensibilisiert werden. Diese Sensibilisierung kann durch eine Injektion stattfinden, wie z. B. im Fall von Serumbehandlung oder Bluttransfusion (wie in einem Fall von RAMIREZ); sie kann aber auch eingeleitet werden durch eine lange Berührung mit den Allergenen, wenn andere reizende Substanzen vorhanden sind, durch die die Haut oder die Schleimhäute permeabler geworden sind. Die auffallendsten Beispiele dieser Möglichkeit sind die Fälle von epidemischem Asthma, die ANCONA beschrieben hat, manche Fälle von CURSCHMANN (Asthma, das durch das Fellfärbungsmittel Ursol verursacht wurde), die Fälle von Ipecacuanhaasthma, wobei Emetin als reizende Substanz wirken kann, ferner Fälle, in welchen die allergische Erkrankung erst nach einem Darmulcus oder nach einer Darmoperation auftritt.

Prädisponierte Menschen (inbegriffen auch die erblichen Fälle) werden durch das Allergen selbst dann sensibilisiert, wenn die reizende Substanz nur eine leichte Wirkung hat oder vollständig fehlt. Die meisten dieser Patienten haben an Krankheiten gelitten, die die Haut oder Schleimhäute permeabler machen (Eczema faciei, Bronchitis); deshalb werden sie leichter sensibilisiert<sup>1)</sup> und werden durch reizende Substanzen auch stärker gereizt als normale Leute; das ist ein anderer Grund, warum sie leichter sensibilisiert werden.

Der folgende Punkt ist auch von Interesse. Wenn ein Kind an Eczem des Gesichtes leidet, so werden viele Proteine, die in der Luft sind, fähig sein, durch die Haut zu dringen, und wenn sie das ein-

<sup>1)</sup> Bezüglich der Tatsache, daß so oft dem ersten allergischen Anfall eine akute Krankheit voranging, ist eine Arbeit von JULIA PARKER bemerkenswert. Sie konnte zeigen, daß Meerschweinchen auf Injektion mit Pollenextrakten leichter Antikörper bilden, wenn gleichzeitig mit dem Pollen irgendeine Substanz eingespritzt wird (z. B. Pferdeserum oder eine Staphylokokkenkultur), die an sich leicht zur Bildung von Antikörpern Anlaß gibt. Hieraus wird begreiflich, daß eine Sensibilisierung leichter gegenüber einem der bekannten Antigene auftritt, wenn irgend ein Immunitätsprozeß im Körper vor sich geht. Die Versuche von JULIA PARKER bilden gewissermaßen einen experimentellen Beweis für unsere oben ausgesprochene Vermutung.

mal getan haben, können sie das Kind sensibilisieren. Je nach der Art der Proteine, die in der Luft vorherrschen, wird das Kind gegenüber Pferdestaub, Kaninchenhaar usw. sensibilisiert werden. Wenn aber das Kind in einer Gegend lebt, in der die unbekanntes oben erwähnten Substanzen, die wir als „Miasma“ bezeichnet haben, immer in der Luft vorhanden sind, dann ist es gar nicht anders möglich, als daß es auch gegenüber diesen Miasmen sensibilisiert wird. Damit ist auch erklärt, warum in solchen Gegenden reine Fälle einer einfachen Sensibilisierung so selten sind. Der klimatische Faktor spielt immer noch außerdem die Rolle eines Verstärkers.

Es darf nicht vergessen werden, daß es nicht möglich ist, eine scharfe Grenze zwischen den irritierenden Substanzen und zwischen den sogenannten eigentlichen Allergenen zu ziehen. Die Substanzen, die in dem durch Milben oder gewisse Pilze infizierten Getreide vorkommen, sind sicherlich Allergene; denn Tiere und Menschen, die gegen diese Substanzen bei der ersten Berührung unempfindlich sind, werden nach und nach sensibilisiert. Aber diese Substanzen werden jedenfalls auch eine primäre reizende Wirkung haben; denn schon 8 Tage alte Meerschweinchen (die von einer nicht sensibilisierten Mutter stammen) können bei ihrer ersten Berührung mit solchen Substanzen ausgesprochene Symptome zeigen. Es ist auch leicht zu begreifen, daß solche Menschen, deren Schleimhäute durchgängiger als gewöhnlich sind, mehr unter der primären Wirkung dieser Substanzen zu leiden haben. In vielen Fällen muß man die Allergene nicht mit Anaphylaktogenen (wie z. B. Eiereiweiß), sondern mit Toxinen vergleichen. Sie haben eine primäre toxische Wirkung, aber auch eine allergische.

Eine andere Frage ist, was geschieht, wenn das Allergen durch die Haut oder die Schleimhaut gedrungen ist?

Es sind zwei Möglichkeiten vorhanden: das Individuum wird entweder sensibilisiert oder es wird immunisiert.

In unseren Tierversuchen haben wir regelmäßig beide Prozesse beobachtet. Manche Tiere sind unempfindlich bei ihrer ersten Berührung, aber nach einigen Tagen werden sie sensibilisiert und nach einigen Wochen immunisiert; dann kommen abwechselnd Perioden von Sensibilisierung und Immunisierung. Manche Tiere sind bei ihrer ersten Berührung empfindlich; diese Empfindlichkeit nimmt anfangs zu, später aber nimmt sie wieder ab und kann dann von einer zweiten Periode der Sensibilisierung oder Immunisierung gefolgt sein. Einzelne Tiere, die nicht immunisiert werden und deren Symptome zunehmen, gehen ein.

Wahrscheinlich entstehen dieselben Prozesse auch beim Menschen, aber gewöhnlich in einer milderer Form. Die meisten Menschen werden immunisiert, einzelne nicht, und diese zeigen dann allergische Erkrankungen; sie können sogar daran sterben.

Es folgt also hieraus, daß die Annahme einer vermehrten Verletzbarkeit der Haut oder der Schleimhäute nicht genügt, um die Ätiologie der allergischen Krankheiten zu erklären. Sie zeigt nur, wie die Allergene in den Kreislauf der Allergischen gelangen können. Damit ist aber noch nicht erklärt, warum das allergische Individuum nicht immunisiert wird, während das mit vielen anderen Menschen geschieht. Demnach ist es notwendig, anzunehmen, daß den allergischen Personen eine immunisierende Fähigkeit des Körpers fehlt. Es ist bereits oben gezeigt worden, daß zahlreiche Allergische auch einen Mangel der Schutzwirkung gegenüber abnormen idiosynkratischen Wirkungen von Chemikalien bzw. Drogen zeigen. Dieser Mangel an Schutzmechanismen kann so weit gehen, daß Eiweißarten, die für normale Menschen vollständig gefahrlos sind, gefährlich werden; das sind die Fälle von angeborener Überempfindlichkeit gegenüber Eiereiweiß, Kuhmilch usw.

So weit ich es überblicken kann, erklärt diese Anschauung, welche die Gegenwart von zwei Faktoren annimmt, nämlich erstens die erhöhte Haut- oder Schleimhautdurchlässigkeit, und zweitens den Mangel einer immunisierenden Fähigkeit, alle bekannten Tatsachen der Allergie. Außerdem ist gerade vom Verfasser gezeigt worden, daß der erstere Faktor in den meisten Fällen von Allergie vorkommt, während vom zweiten bewiesen ist, daß er in manchen Fällen von Drogenüberempfindlichkeit vorhanden ist. Trotzdem die Gegenwart von beiden Faktoren notwendig zu sein scheint, um gewisse Fälle der Allergie zu erklären, zeigen doch die Beobachtungen von ANCONA (epidemisches Asthma unter normalen Menschen), daß der erstere Faktor, nämlich die vermehrte Hautempfindlichkeit, schon allein genügen kann.

### Psychische Faktoren.

Es ist angebracht, hier eine Frage zu besprechen, die wiederholt mit Bezug auf das Asthmaproblem erörtert worden ist, das ist die Frage der psychischen Beeinflussung des Asthmas.

Es liegt uns fern, die Bedeutung von psychischen Momenten beim Zustandekommen von Asthmaanfällen zu leugnen. Jedermann, der Asthmafälle behandelt hat, muß diesbezügliche Erfahrungen gesammelt haben. Wenn derartige Einflüsse stark einwirken, können sie das ganze Krankheitsbild beherrschen und jede antiallergische Therapie illusorisch machen. Asthmatiker sind oft (bei weitem nicht immer) Menschen mit neurotischer Veranlagung und auch ohne das kann man bei einem derartigen qualvollen Leiden sich kaum denken, daß psychische Faktoren nicht hineinspielen würden. Es sei auch zugegeben, daß der Psychiater, der Psychoanalytiker, jeder Arzt und jeder Quacksalber, der seinen Patienten psychisch richtig zu beeinflussen weiß, auf psychischem Wege Besserungen und mitunter „Heilungen“ hervorrufen kann. Damit hat

man aber noch nicht das Recht erhalten, das Asthma als eine Neurose zu bezeichnen, ebensowenig wie das unendlich oft zitierte Beispiel des Aufhörens der Zahnschmerzen, wenn man beim Zahnarzt angeklingelt hat, dazu führen darf, die Zahnkaries als eine Neurose zu betrachten. — Psychische Einflüsse spielen bei der Gicht, bei dem Magenulcus, bei der Basedowschen Krankheit, bei der Tuberkulose und bei vielen anderen Krankheiten mit organischer Unterlage eine ebenso große Rolle wie bei den allergischen Krankheiten. Will man alle diese Krankheiten, weil sie psychisch beeinflussbar sind, als Neurosen betrachten, so ist das eine Geschmackssache, die nur den Nachteil hat, daß sie die Aufmerksamkeit von den wirklichen ätiologischen Faktoren ablenkt. — Der Ausdruck „Asthma nervosum“ ist deshalb verwerflich, weil er den Patienten mit dem Stempel der „Nervenkrankheit“ belastet und den Arzt, falls die psychische Therapie nicht hilft, dazu verleitet, als einzige weitere therapeutische Maßnahme das Adrenalin oder — was schlimmer ist — die Morphiumspritze anzuwenden. — Schon weil um der Diagnose „Asthma nervosum“ willen, Tausende und Abertausende von Menschen jahrzehntelang gelitten haben, ohne daß wirklich behandelnd eingegriffen wurde, sollte diese unglückselige Bezeichnung endlich einmal verschwinden. Es gibt keine nervöse Zahnkaries, keine nervöse Tuberkulose, warum sollte es ein nervöses Asthma geben?

Eine bestimmte Gruppe von Ärzten spricht von Asthma nervosum unter einer anderen Voraussetzung und sieht im nervösen Element nur eine Überempfindlichkeit des sympathischen Nervensystems, speziell des Vagus. Das Asthma wird dann als Vagusneurose bezeichnet. Dazu ist folgendes zu bemerken. Es fehlt jeder Beweis, daß beim Asthma wirklich eine isolierte Überempfindlichkeit des N. vagus vorliegt. Injektionsversuche mit Pilokarpin, Atropin, Adrenalin, weisen — wenn sie überhaupt etwas beweisen können — ebensogut in der Richtung einer Sympathicusneurose. Auffallend ist auch, daß neuerdings als Therapie für das Asthma die Durchschneidung des Halssympathicus vorgeschlagen worden ist, was für eine Vagusneurose — mit schon überempfindlichem Vagus — wohl die merkwürdigste Therapie wäre, die es überhaupt gibt. Will man schließlich den Standpunkt einnehmen, daß bei Asthmatikern — durch unbekannte Ursachen — das richtige Zusammenarbeiten der verschiedenen Teile des sympathischen Nervensystems gestört ist, so ist nicht viel dagegen einzuwenden; aber diese Annahme wendet sich nicht gegen die Theorie der allergischen Entstehung des Asthmas, sondern steht daneben. Die allergische Theorie sucht zu erklären, warum ein bestimmter Asthmatiker an einem bestimmten Zeitpunkt Asthmaanfalle bekommt (wobei wie oben erwähnt wurde, zugegeben wird, daß psychische Momente dabei gelegentlich eine wichtige Rolle spielen können); die Theorie der gestörten sympa-

thischen Innervation versucht zu erklären, warum Patient A ein Asthmatiker ist und B nicht. — Nur sei dabei noch einmal ausdrücklich hervorgehoben, daß der Asthmatiker nicht ein Mensch ist, der auf alle Reize leichter anspricht. Er ist nur überempfindlich gegen ganz bestimmte und für jeden Patienten charakteristische Substanzen.

Zurückkehrend zu dem ursprünglichen Thema sei darauf hingewiesen, daß vielfach der günstige Einfluß der Klinik einfach der Ruhe und den psychischen Einflüssen zugeschrieben wird. Dazu ist zu bemerken, daß der Faktor „Ruhe“ ausgeschlossen werden kann, weil erstens sehr oft Patienten zu Hause monatelang mit Anfällen zu Bette lagen und in der Klinik nach 2 Tagen frei waren, und zweitens sehr viele unserer Patienten in der Klinik auch dann ganz anfallsfrei waren, wenn sie den ganzen Tag ihrer Beschäftigung in der Stadt nachgingen und nur in der Klinik schliefen. Das Schlafen in der Klinik ist das wichtigste Moment. Kann das psychisch bedingt sein?

Die Möglichkeit gelegentlicher psychischer Beeinflussung muß zugegeben werden und kann in einem bestimmten Fall nicht ausgeschlossen werden. Daß aber psychische Einflüsse als Regel bestimmend sein würden, dagegen spricht folgendes:

1. Die Anfälle verschwinden fast nie sofort nach Eintritt in die Klinik, aber genau so wie im Hochgebirge nach 1—2 mal 24 Stunden.

2. Die Besserung tritt auch bei ganz kleinen Kindern auf, auch wenn sie — gerade während der ersten Tage — sich gegen diesen Aufenthalt in der Klinik sträuben.

3. Es verschwinden nicht nur die Asthmaanfalle, sondern auch die anderen allergischen Erscheinungen, wie z. B. die Ekzeme, die Urticaria.

4. Es wäre zu auffallend, daß in der Klinik immer eine Besserung, nie eine Verschlechterung vorkommt. Warum würden psychische Einflüsse immer nur in einer Richtung wirken?

## F. Therapie der allergischen Krankheiten.

Da die allergischen Krankheiten sich in Anfällen äußern, die oft durch Perioden vollkommenen Wohlbefindens voneinander getrennt sind, ist es notwendig, zwei Phasen der Therapie zu besprechen, nämlich die Behandlung der akuten Anfälle und die Behandlung der Krankheit selbst. Die Behandlung des einzelnen Anfalles ist die leichtere Sache; viel schwieriger ist, die zweite Frage zu lösen.

### I. Die Behandlung der akuten Anfälle von Bronchialasthma.

Eine große Anzahl von Arzneimitteln und Methoden sind angegeben worden, um den asthmatischen Anfall zu bekämpfen. Es ist nicht nötig, eine Übersicht über sie alle zu geben, da ein Arzneimittel vorhanden ist, welches alle anderen weit übertrifft, und das ist das

Adrenalin. Wenn es richtig angewendet wird, mißlingt die Verhütung einer schweren Attacke nur in sehr seltenen Fällen. Zahlreiche Ärzte injizieren das Adrenalin erst dann, wenn der Anfall bereits seinen Höhepunkt erreicht hat. Das ist falsch. Wenn Adrenalin benutzt wird, dann soll es gegeben werden, sobald sich die ersten Symptome eines beginnenden Anfalles zeigen. Die anzuwendenden Dosen werden dann fast immer viel niedriger sein als jene, die gewöhnlich gegeben werden; 0,2—0,4 cc der gewöhnlichen  $\frac{1}{1000}$  Lösung von Adrenalin werden meist genügen. Die beste Methode der Zufuhr ist die subcutane Injektion. Per os gegeben, hat es nur sehr geringe oder keine Wirkung. Der Vorschlag, das Adrenalin schon zu Beginn des Asthmanfalles zu geben, hat zur Folge, daß die Injektionen in allen ambulanten Fällen im allgemeinen von den Patienten selbst oder durch einen der Angehörigen gegeben werden müssen, da der Arzt fast immer zu spät kommen wird. Zahlreiche Ärzte sehen die Pravazspritze ungern in der Hand der Patienten; aber nach der Meinung des Verfassers ist hier keine andere Lösung möglich. Übrigens besteht keine sehr große Gefahr. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, daß nur wenige Leute zu unintelligent sind, um die richtige Handhabung der Spritze zu lernen. Wir haben Hunderte von Patienten gesehen, die sich häufig selbst Injektionen gaben, und nur in zwei Fällen haben wir dabei eine leichte durch unvollkommene Asepsis verursachte Infektion entstehen sehen. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit virulenten Kokken in einem Privathaus viel geringer als in einer Klinik. Abgesehen von der Gefahr einer Infektion besteht noch die Möglichkeit, daß der Patient die Spritze mißbraucht und sich zu häufig Injektionen gibt; aber Mißbrauch kann schließlich auch mit jedem anderen Arzneimittel, das die Anfälle hemmt, getrieben werden. Wir haben sehr oft Patienten gesehen, die Asthmazigaretten bei Tag und Nacht in ungezählter Menge rauchten, und wir haben andere gekannt, die nahezu jede Stunde Asthmapulver verbrannten.

Die Meinung des Verfassers über diese Sache kann etwa folgendermaßen zusammengefaßt werden: Jedes Arzneimittel, welches beständig genommen wird, kann dem Patienten schaden; andererseits ist es aber für die Gesundheit des Patienten nicht wünschenswert, daß er mehrere Stunden, Tage oder gar Wochen lang asthmatische Anfälle habe. Gefährliche Folgen, wie Bronchitis oder Bronchopneumonie und spätere Komplikationen, wie Emphysem, Deformation des Thorax usw. folgen. So muß von zwei Möglichkeiten die weniger gefährliche gewählt werden, und das ist das Adrenalin. Außerdem wird der Patient ein anderes Arzneimittel nehmen, wenn ihm Adrenalin nicht gegeben wird. Man wird ihm zwar raten, es nicht zu tun; aber Tatsache ist, daß er doch aus praktischen Rücksichten dazu greifen wird. Trotzdem wir durchaus

zugeben, daß es besser wäre, wenn überhaupt kein Arzneimittel anzuwenden nötig wäre, glauben wir doch feststellen zu müssen, daß man verständigen und vertrauenswürdigen Patienten erlauben muß, sich selbst Adrenalininjektionen zu geben (oder sie durch Angehörige geben zu lassen). Wieviel Adrenalin muß gegeben werden? Trotzdem wir häufig unseren Patienten, die in das Spital aufgenommen werden, größere Mengen injizieren, erlauben wir unseren Patienten außerhalb der Klinik niemals mehr als 0,4 cc pro Injektion zu geben, und betonen immer, daß sie so wenig wie möglich und die geringste Dosis nehmen sollen, die überhaupt wirksam ist. Diese Dosis kann dann dreimal, in Ausnahmefällen viermal täglich gegeben werden. Diese Mengen werden sehr lange Zeit hindurch gut vertragen. Während dieser Zeit wird alles mögliche versucht, um eine wirkliche Behandlung der Krankheit durchzuführen, so daß weitere Injektionen dann überflüssig werden.

Im Zusammenhang mit der Frage über die Größe der zuzuführenden Dosis von Adrenalin kann bemerkt werden, daß jeder vernünftige Patient eine Überdosierung vermeiden wird, weil sich unerwünschte Nebenerscheinungen einstellen, wenn er mehr Adrenalin injiziert als im gegebenen Moment unbedingt nötig war. Nach Adrenalininjektion fühlen sich viele Leute krank und schwach und leiden an Zittern; dieser Zustand dauert 10 Minuten, eine Viertelstunde, manchmal sogar länger; aber wir haben bemerkt, daß Asthmatiker sehr selten an diesen Symptomen leiden, wenn die injizierte Dosis, die für diesen Anfall geeignete Höhe hatte. Zum Beispiel wird ein Asthmatiker während eines schweren Anfalles sehr leicht 1 cc Adrenalin vertragen, werden jedoch nach einigen Tagen die Anfälle leicht, dann kann schon 0,4 cc sehr unangenehme Symptome verursachen. Während der Anwendung der therapeutischen Maßnahmen, die in dem nächsten Kapitel besprochen werden, ist oft beobachtet worden, daß das erste Zeichen einer Änderung des Zustandes des Patienten sich darin äußert, daß eine Dosis von Adrenalin, die vorher nicht geschadet hat, jetzt unangenehme Symptome macht.

Diese Tatsache zusammen mit dem Umstand, daß die Empfindlichkeit von Asthmatikern gegenüber Adrenalin nach lange fortgesetztem Gebrauch sich sehr wenig ändert, (abgesehen von der Änderung der Empfindlichkeit, die durch die Änderung der Schwere der asthmatischen Anfälle verursacht wird, wie oben ausgeführt wurde), zeigt, daß Adrenalin nicht als Arzneimittel betrachtet werden muß, das zur Gewöhnung führt. Es gibt zweifellos Leute, die zuviel Adrenalin nehmen; aber sie nehmen es immer nur, weil sie an Anfällen leiden; sobald die Anfälle aufhören, wird auch die Anwendung des Adrenalins aufgegeben. Ich habe niemals einen Patienten gesehen, der Adrenalin

genommen hat, ohne daß er dyspnoisch war. Es besteht keine Sucht nach diesem Mittel, so wie etwa nach Morphin oder Cocain.

Außer Adrenalin ist eine große Anzahl anderer Arzneimittel im Gebrauch; in manchen Fällen kann Atropin nützlich sein, aber es hat den Nachteil, daß es gelegentlich den Zustand verschlechtert. Auch kommt Überempfindlichkeit gegenüber Atropin vor. Trotzdem geben wir es mitunter und dann gewöhnlich, wie PETRÉN das auch angibt, in großen Dosen von 3—4 mg täglich, und zwar in Fällen, in denen Adrenalininjektionen unmöglich oder von einem gewissen Gesichtspunkt aus unerwünscht sind.

Coffein, subcutan gegeben, kann in jenen seltenen Fällen von Nutzen sein, in denen Adrenalin die schweren asthmatischen Anfälle nicht hemmen kann. Wir beginnen dann häufig mit Injektionen von 100 bis 200 mg Coffein.

Abgesehen von den eben genannten, haben alle anderen Arzneimittel weniger Wert als das Adrenalin; sie werden manchmal helfen; aber wenn Adrenalin nicht hilft, so werden sie auch wirkungslos sein.

Es gibt aber eine Ausnahme von dieser Regel. Morphin und Chloralhydrat können asthmatische Anfälle selbst dann hemmen, wenn Adrenalin wirkungslos ist; doch diese Fälle sind außerordentlich selten, und da die Gefahr der Gewöhnung stets außerordentlich groß ist, sollen sie bei der Behandlung der asthmatischen Anfälle vermieden werden.

Die Behandlung von Attacken anderer allergischer Erkrankungen unterscheidet sich nicht wesentlich von der der asthmatischen Anfälle. In allen Fällen ist Adrenalin das wirkungsvollste Arzneimittel. Starke Anfälle von Urticaria, zum Beispiel, verschwinden in wenigen Minuten nach der Injektion von 0,3—0,5 cc Adrenalin. In bestimmten Fällen scheint intravenöse Injektion von Calciumchlorid (Afenil) ebenfalls einen Anfall coupieren zu können. FRUGONI und CURSCHMANN sahen davon sogar Dauererfolge, ersterer bei Heufieber, letzterer bei dem Asthma der Fellfärber. Ich habe über diese Therapie keine große Erfahrung. Im allgemeinen vermeide ich möglichst alle intravenösen Injektionen bei Allergikern.

## II. Die Therapie des allergischen Zustandes.

Es ist ohne weiteres klar, daß man in jedem Fall von allergischer Krankheit, in dem das ursächliche Moment bekannt ist, versuchen wird es zu vermeiden (vgl. oben). Wenn das nicht oder nicht vollständig möglich ist, muß eine antiallergische Behandlung eingeleitet werden. In jenen Fällen, in denen das ursächliche Moment des Anfalles bekannt ist, stehen zwei therapeutische Methoden zur Verfügung, nämlich die spezifische und die unspezifische. Wenn das spezifische Agens unbekannt bleibt, was, wie oben ausgeführt wurde, meist der Fall ist,

dann kann man nur die unspezifische Behandlung benutzen. Die Prinzipien, auf welchen sowohl die spezifischen, als auch die unspezifischen Methoden gründen, sind dieselben und es wird sich lohnen, diese Grundlagen zu besprechen, nämlich die Antianaphylaxie und die Skeptophylaxie.

#### a) Antianaphylaxie.

Wenn ein durch vorherige Injektion eines gewissen Eiweißes sensibilisiertes Meerschweinchen mit demselben Protein reinjiziert wird (aber nicht früher als 14 Tage nach der ersten Injektion), dann wird es eine Reihe von Erscheinungen, wie starke Dyspnoe, Krämpfe usw. zeigen, die als anaphylaktischer Schock bekannt sind. Der Ausbruch dieser anaphylaktischen Symptome kann durch die Benutzung einer zuerst von OTTO beschriebenen und später von BESREDKA ausgearbeiteten Methode verhindert werden. Diese Methode besteht in der Desensibilisierung des Tieres durch die Injektion von mehreren Dosen des Proteins (Antigen); man beginnt mit sehr kleinen Quantitäten und steigert nach und nach langsam die Dosen. Auf diese Weise wird das Tier in einen Zustand von sogenannter Antianaphylaxie gebracht. Es hat keinen Zweck, hier tiefer auf die theoretische Seite dieses Problems einzugehen; aber es ist notwendig, zwei Tatsachen hervorzuheben, aus denen sich ergibt, daß die Antianaphylaxie nicht identisch mit der Immunität ist. Der eine Unterschied besteht darin, daß das Tier in sehr kurzer Zeit (etwa 1—2 Stunden) in den antianaphylaktischen Zustand gebracht werden kann, während Immunität nur innerhalb einiger Wochen entstehen kann. Der einmal erreichte antianaphylaktische Zustand bleibt nicht bestehen; er geht im Laufe von einigen Wochen vorüber.

#### b) Skeptophylaxie.

Wir haben gesehen, daß die Antianaphylaxie die Tiere einige Wochen lang schützt; die Skeptophylaxie dagegen gibt nur für einige Stunden einen Schutz. Schon 1880 hat ALBERTONI gezeigt, daß der toxische Effekt von großen intravenösen Gaben von Pepton bei Tieren durch eine vorherige Injektion einer kleinen Quantität derselben toxischen Substanz verhindert werden kann. Später haben FANO und GLEY und LE BAS diesen Befund bestätigt und auch für andere Gifte erweitert. 1911 haben LAMBERT, ANCEL und BOUIN, die mit Organextrakten gearbeitet haben, gezeigt, daß dieses Phänomen auch in diesen Fällen besteht. Soweit mir bekannt, waren sie die ersten, die den Namen Skeptophylaxie benutzten; heute wird dieser Name oft angewendet, um eine Behandlungsmethode zu bezeichnen, die darin besteht, daß man dem Patienten eine kleine Dosis des Giftes oder Nahrungsmittels gibt, kurze Zeit bevor eine größere Quantität, die eine giftige Wirkung haben kann, gegeben werden muß.

Die Erscheinung der Skeptophylaxie ist demnach zuerst mit Pepton demonstriert worden (es ist möglich, daß die Methode in Fällen von Arzneimittel-Idiosynkrasie schon früher benutzt wurde) und Pepton wurde injiziert, um die Folgen der nachträglichen Injektion derselben Substanz zu verhüten. Später aber zeigte es sich, daß das Pepton auch dazu dienen kann, die durch andere Substanzen hervorgerufenen anaphylaktischen Symptome zu verhindern. Das hat dazu geführt, daß die skeptophylaktische Therapie mit Pepton in einem größeren Kreise benutzt wurde; die Anwendung der Methode wurde noch weiter verbreitet, als französische Autoren zeigten, daß selbst per os genommenes Pepton die anaphylaktischen Symptome verhindern kann.

PAGNIEZ und PASTEUR VALLERY-RADOT gaben Pepton per os in Fällen von sogenannter alimentärer Anaphylaxie (Urticaria, Migräne), und WIDAL und seine Mitarbeiter gaben es bei Asthma bronchiale. AULD machte subcutane und intravenöse Peptoninjektionen bei Asthmatikern. JOLTRAIN gab es per os und CORDIER per rectum. Die Technik und die Resultate dieser Methode werden später besprochen werden.

Es ist möglich, daß auch andere Methoden der Behandlung von allergischen Krankheiten, wie die Milchinjektionen, die von WEIL bei der alimentären Anaphylaxie der Kinder benutzt wurden, und die Injektion von Schwefel und Autoserum in Zusammenhang mit der Skeptophylaxie gebracht werden müssen, trotzdem gewisse Unterschiede sicherlich vorhanden sind. Die zuletzt erwähnte Methode, die sogenannte Autohämotherapie, wurde, soweit ich weiß, von RAVAUT und von ACHARD und FLANDRIN eingeführt.

Die skeptophylaktische Therapie der Arzneimittel-Idiosynkrasie wird auf verschiedene Weise angewendet. Manchmal wird ein Versuch gemacht, den Patienten zu desensibilisieren, indem man ihm sehr kleine, aber nach und nach täglich zunehmende Dosen des Arzneimittels gibt. In diesem Falle ähnelt die Methode mehr der antianaphylaktischen Behandlung. Häufig wird jedoch die wirkliche skeptophylaktische Methode benutzt. Der Patient wird aufgefordert, eine sehr kleine Quantität des Arzneimittels eine Stunde, ehe die wirksame Dosis gegeben wird, einzunehmen. Häufig wird dann die letztere gut vertragen.

Die skeptophylaktische Behandlung der Arzneimittel-Idiosynkrasie ist nicht neu, aber dank der Arbeit der französischen Forscher hat sie ein erneutes Interesse bekommen. Insbesondere wurde einer der Fälle, den WIDAL und seine Mitarbeiter (3) beschrieben haben, weit bekannt. Es war ein Fall von Überempfindlichkeit gegenüber Antipyrin, in welchem nach Belieben sensibilisiert und durch Skeptophylaxie desensibilisiert werden konnte.

Das Wesentliche an der Skeptophylaxie ist der Umstand, daß sie wie oben erwähnt, nur einen vorübergehenden Schutz gibt. PAGNIEZ

und NAST beschrieben einen Fall von Überempfindlichkeit gegenüber Schokolade bei einem Mann, der Schokolade sehr gut vertrug, wenn er vorher etwas Pepton genommen hatte. Dieser Zustand bestand seit Jahren. Ließ er das Pepton weg, dann verursachte die Schokolade schwere allergische Erscheinungen. Es gibt aber auch Fälle, in welchen die Überempfindlichkeit nach einer lange fortgesetzten Anwendung dieser Therapie nach und nach verschwindet.

Es ist bekannt, daß die Produktion des Anaphylatoxins in vitro durch Hinzufügen von Salzen gehemmt werden kann. SICARD und PARAF scheinen die ersten gewesen zu sein, die diese Art von Skeptophylaxie angewendet haben, indem sie Bicarbonatlösungen injizierten, um den Salvarsan- oder Serumschock zu vermeiden. WIDAL gab große Quantitäten von NaCl-Lösung in Fällen von Asthma; später gab er auch andere Salze, und auch hypertonsche Lösungen von Glukose sind in ähnlichen Fällen angewendet worden.

### c) Spezifische Behandlung.

Alle Methoden von spezifischer Behandlung der allergischen Erkrankungen sind auf dasselbe Prinzip gegründet, nämlich darauf, daß die Injektion einer sehr kleinen Menge von Allergen den Ausbruch eines Anfalles, der durch das Allergen bewirkt wurde, verhindern kann. So werden bei einem Heufieberpatienten die Symptome an Intensität abnehmen oder innerhalb der nächsten 2—4 Tage vollständig verschwinden, wenn ihm während der Jahreszeit, in welcher er seine Anfälle zu bekommen pflegt, kleine Quantitäten von Pollen injiziert werden. Wenn dann eine zweite Injektion gemacht wird, folgt eine weitere freie Periode von 3 oder 4 Tagen. Die Menge von Allergen, die auf diese Weise injiziert werden muß, ist sehr gewissenhaft zu wählen, da eine zu große Dose einen allergischen Anfall auslösen kann. Wenn eine Serie von Injektionen auf diese Weise gemacht wird, kann man oft bemerken, daß die Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem Allergen nach und nach abnimmt. Trotzdem die erste Dosis eine leichte Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle verursacht, haben spätere Dosen das nicht zur Folge; zur selben Zeit kann auch die allgemeine Empfindlichkeit des Patienten abnehmen; man kann dann die Dosis vergrößern, ohne dem Patienten zu schaden. Diese Verminderung der Empfindlichkeit des Patienten ist eine Nebenwirkung und wertvolle Folge der therapeutischen Injektionen.

Wenn in der beschriebenen Weise eine Reihe von Injektionen mit nach und nach zunehmenden Dosen des Allergens gegeben werden, dann wird die Empfindlichkeit des Patienten manchmal so weit vermindert werden, daß die Quantität von Allergen, die in Berührung mit ihm kommt (durch die Einatmung in der Luft, in der Nahrung oder auf

andere Weise), ungenügend ist, um Anfälle auszulösen. Man kann ihn dann als geheilt betrachten, trotzdem der Überempfindlichkeitszustand sicherlich nicht ganz verschwunden ist. Intracutane Injektionen von Allergen werden dann immer noch eine Quaddel verursachen; aber sie wird nun kleiner sein als vorher. Wenn große Mengen von Allergen injiziert werden oder wenn eine abnorm große Quantität von Allergen in der Luft, die der Patient atmet, erscheint, dann wird er wieder einen allergischen Anfall bekommen, der allerdings schwächer sein wird als die früheren. Der Patient ist noch immer nicht in einen Zustand gebracht, den man in irgendeiner Weise mit der Antianaphylaxie vergleichen kann, noch ist er immunisiert; sein allergischer Zustand hat sich jedoch soweit verringert, daß er nun ein normales Leben führen kann.

COOKE und VAN DER VEER, sowie FREEMAN diskutieren diesen Punkt in Zusammenhang mit dem Heufieber. Während der Periode der Pollenbehandlung in Fällen dieser Krankheit vermindert sich die Empfindlichkeit der Conjunctiva und auch der Haut; aber einige Monate, nachdem die Behandlung aufgehört hat, wird die Conjunctiva ihre vorherige Empfindlichkeit wieder zurückgewinnen. Während der nächsten Heufiebersaison muß mit der Pollenbehandlung wieder begonnen werden, jedoch mit dem Unterschied, daß die Behandlung bei dieser Gelegenheit leichter ist. Wenn die Behandlung während dieses Jahres ausgesetzt wird, dann zeigt der Patient wahrscheinlich im nächsten Jahre denselben Zustand von Überempfindlichkeit, wie vor der Behandlung. Es muß aber noch bemerkt werden, daß Fälle beschrieben worden sind, in denen schon nach Behandlung während einer einzigen Saison eine vollständige und dauernde Heilung erreicht wurde.

Aus diesen Betrachtungen gehen die Möglichkeiten und Grenzen der antiallergischen spezifischen Therapie hervor. Nahezu immer wird es möglich sein, durch Einführung einer spezifischen Behandlung die Empfindlichkeit des Patienten in einem gewissen Grade zu vermindern. Wie weit diese Verminderung gehen wird, hängt aber von der Größe seiner vorherigen Überempfindlichkeit und von der Menge von Allergen ab, mit welcher er in Berührung kommt, und von diesem zweiten Punkt hängt dann wieder ab, wie weit diese Verminderung seiner Empfindlichkeit ihm überhaupt nützen wird.

Daß die antiallergische Therapie nicht nur aus therapeutischen Injektionen, sondern auch, wenn möglich auf der Vermeidung des Allergens in der Umgebung des Patienten besteht, ist selbstverständlich.

Dieser Beschreibung der spezifischen antiallergischen Behandlung muß noch ein sehr wichtiger Punkt hinzugefügt werden. Subcutane Injektionen von Allergen, die einem allergischen Patienten gegeben werden, vermindern nicht nur seine Empfindlichkeit, sondern können

sie im Gegenteil manchmal noch vergrößern. Das wird der Fall sein, wenn zu hohe Dosen benutzt werden; die erhöhte Empfindlichkeit kann einige Wochen dauern und kann in manchen Fällen so ausgesprochen sein, daß ganz gefährliche Situationen entstehen. Es ist klar, daß die größte Möglichkeit, zu schaden, in der ersten therapeutischen Dosis liegt. Diese Gefahr, eine erhöhte Empfindlichkeit zu verursachen, ist eine der Schwierigkeiten der spezifischen allergischen Behandlung.

Der folgende Fall ist ein lehrreiches Beispiel für diese Möglichkeit.

Am 30. März 1923 erschien bei uns ein Apotheker zur Behandlung, der an sogenanntem Ipecacuanhaasthma schwer litt. Es war dies ein sehr charakteristischer Fall. Der Apotheker hatte früher Ipecacuanha sehr gut vertragen, aber nachdem er während einer Periode von 2 Jahren in einem Geschäft gearbeitet hatte, in welchem große Mengen von Ipecacuanha aufgearbeitet wurden, wurde er nach und nach durch diese Droge in einem derartigen Maße sensibilisiert, daß seine Asthmaanfänge schon begannen, wenn im Nachbarraum seines Arbeitszimmers Doverpulver hergestellt wurde. Er hatte niemals irgendwelche Zeichen von Asthma, wenn er sich nicht in der Nähe von Ipecacuanha befand.

Als wir die Empfindlichkeit seiner Haut prüften, zeigte dieser Patient durch intracutane Injektion einer Verdünnung von 1:10 Milliarden von Ipecacuanha positive Reaktionen, dagegen wurden positive Reaktionen mit Emetin nur in einer Verdünnung von 1:10000 erhalten. Es bestand in diesem Falle eine Überempfindlichkeit gegenüber einer im Ipecacuanha vorhandenen wasserlöslichen kolloidalen Substanz. Vom 5. April bis zum 5. September wurde der Patient mit subcutanen Injektionen von verschiedenen Verdünnungen von Ipecacuanhalösung behandelt. Wir begannen mit 0,1 cc einer Verdünnung von 1:10 Milliarden und erreichten 1 cc von 1:10000. Während dieser Behandlung war die Überempfindlichkeit des Patienten so weit vermindert, daß er fähig war, in dem Zimmer sich aufzuhalten, in welchem mit Ipecacuanha gearbeitet wurde und er konnte sogar die Droge selbst berühren. Seine Hautreaktion war in dieser Zeit mit einer Verdünnung von 1:10000000 positiv, während die therapeutischen Injektionen, die angewendet wurden, nur in 1 oder 2 Fällen keine lokale Reaktion zur Folge hatten. Da wir eine vollständige Desensibilisierung zu erreichen hofften, setzten wir die Behandlung mit größeren Konzentrationen fort. Als wir aber die Verdünnung von 1:1000 erreichten, bekam der Patient erneute Anfänge, sobald er sich mit Ipecacuanha beschäftigte. Die Anfänge wurden immer schlimmer, solange wir bei diesen hohen Dosen blieben. Dadurch wurden wir veranlaßt, die Injektionsdosis wieder herabzusetzen. Dieser Fall ist demnach ein klares Beispiel einer typischen Überempfindlichkeit gegenüber einem einzelnen Allergen. Man

hätte deshalb erwarten können, daß dieser Fall einer Behandlung leicht zugänglich sein würde. Dennoch trat erneute Sensibilisierung ein, nachdem wir 19 Wochen lang Injektionen gegeben und die injizierten Quantitäten sehr gewissenhaft gewählt hatten. Der Fall ist auch deshalb sehr lehrreich, weil er zeigt, wie viele Schwierigkeiten in Fällen zu erwarten sein werden, in denen das ursächliche Moment der Krankheit unbekannt ist, oder in denen eine mehrfache Sensibilisierung besteht.

#### Die Technik der spezifischen Behandlung.

Die Hauptschwierigkeit der spezifischen Behandlung liegt in der Wahl der ersten Dosis. Wenn die erste Dosis zu hoch ist, können ihr unerwünschte Symptome folgen. Ist die Dosis zu niedrig, so ist sie erfolglos. Die meisten Autoren probieren das auf folgende Weise: Eine Reihe von intracutanen Injektionen mit verschiedenen Verdünnungen des Allergens werden gemacht und die Dosis, die gerade keine positive Reaktion mehr gibt (oder die Dosis, die gerade eine leichte Reaktion gibt), wird für die erste subcutane Injektion benutzt. Aber diese Methode vermeidet nicht alle Schwierigkeiten.

1. Die intracutane Injektion kann eine allgemeine Reaktion bei dem Patienten auslösen.

2. Es gibt kein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Effekt einer subcutanen und einer intracutanen Injektion derselben Substanz. Ich habe Asthmafälle gesehen, in welchen eine subcutane Injektion mit einer Menge des Allergens, die 100mal kleiner war als die Menge, die keine positiven Hautreaktionen gegeben hat, schwere Symptome verursacht hat.

Deshalb bevorzugen Verfasser und seine Mitarbeiter eine andere Methode. Wir geben als erste Dosis meistens eine solche Allergenmenge, die niemals lokale oder allgemeine Reaktionen bei irgendeinem Patienten verursacht hat. Ausgehend von dieser ersten Dosis, werden immer größere Quantitäten gegeben, indem man im allgemeinen jeden 2. Tag spritzt, bis die aktive Dosis gefunden ist. Nur bei der Heufieberbehandlung bestimmten wir die erste subcutane Dosis durch intracutane Proben, weil sich gezeigt hat, daß in diesem Falle die Methode zuverlässig ist<sup>1)</sup>.

#### Das Intervall zwischen zwei Injektionen.

Solange sehr kleine Dosen des Allergens gegeben werden, ist es erlaubt, täglich zu injizieren; trotzdem geben wir in der Regel nur jeden 2. Tag eine Injektion. Sobald die aktive Dosis gefunden worden

<sup>1)</sup> In der letzten Zeit hat sich auch hiergegen eine Ausnahme gezeigt. Wahrscheinlich ist es am besten auch bei der Heufieberbehandlung die erste Dosis so klein zu wählen, wie sie noch nie einen schädlichen Erfolg gehabt hat.

ist, geben wir die Injektionen zweimal in der Woche, ohne die injizierte Menge weiter zu vergrößern; später wird einmal in der Woche, und dann einmal in 14 Tagen injiziert; eventuell wird die Dosis dann etwas erhöht werden müssen.

Eine Dosis wird als aktiv betrachtet, wenn die allergischen Symptome günstig beeinflußt werden; es ist dann eine weitere Vergrößerung weder notwendig, noch erwünscht.

Es ist falsch, zu versuchen, eine vollständige Desensibilisierung zu erreichen, weil das meistens unmöglich sein wird und man dann Gefahr läuft, den Patienten empfindlicher zu machen. (Siehe den oben erwähnten Fall von Ipecacuanhasensibilisierung.)

Wenn nach einer Injektion allgemeine Reaktionen erscheinen (allergische Anfälle, Kollaps), war die Dosis zu hoch. Dann muß man mit den Injektionen 2 oder 3 Wochen lang aussetzen, und die erste Dosis der neuen Serie sollte  $\frac{1}{1000}$  von der zuletzt gegebenen betragen. Es ist immer möglich, daß der Patient nach einer zu starken Dosis mehr oder weniger desensibilisiert worden ist. Tatsächlich schlagen manche vor, große Dosen zu geben, und hoffen, auf diese Weise eine rapide Desensibilisierung zu erreichen; doch muß ich bemerken, daß man das als ein unrichtiges Verfahren bezeichnen muß, weil es gefährlich ist und zu einem Resultat führen kann, das dem erwarteten entgegengesetzt ist. (Siehe den oben erwähnten Fall.) Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Anfälle auch während der Behandlung nach vorhergehender Besserung allmählich und ohne daß von einer „Allgemeinreaktion“ gesprochen werden kann, frequenter oder heftiger werden können. Es kann dann sein, daß die Dosis nicht mehr genügt (weil der Patient weniger empfindlich geworden ist); meistens aber wird sie zu groß gewesen sein. Wenn man das vermutet, so ist es wünschenswert, die Injektionen 3 Wochen lang ganz weg zu lassen. War die vorher injizierte Menge zu groß, so wird während dieses Intervalles eine Besserung eintreten.

#### Die Dauer der Behandlung.

Auch in Fällen, in denen die Injektionen den Zustand des Patienten zuerst nicht zu verbessern scheinen, sollte die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis endgültig bewiesen ist, daß auf diese Weise keine Besserung erzielt werden kann. In allen jenen Fällen, in denen sich ausgesprochene Zeichen der Besserung zeigen, sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, bis alle Symptome verschwunden sind. Dieser Zustand wird manchmal in 2 Wochen erreicht sein; gelegentlich muß man die Injektionen aber auch 1 Jahr lang oder noch länger fortsetzen. In allen Fällen, in denen die Injektionen nur zu einer gewissen Zeit eine ausgesprochene Besserung gegeben haben, sollte

man die Behandlung fortsetzen, indem man die Dosen und die Intervalle wechselt, ohne die Geduld zu verlieren, bis das erwünschte Resultat erreicht ist. Ja, selbst wenn alle Symptome schon verschwunden sind, sollte man noch etwa ein halbes oder ein ganzes Jahr lang weiter Injektionen einmal in der Woche, später einmal in 14 Tagen und endlich einmal im Monat geben.

Diese Indikationen gelten für Fälle, die während des ganzen Jahres Symptome zeigen. Bei periodischen Fällen (Heufieber) kann dieselbe Methode benutzt werden, indem man vor der Saison anfängt, die Empfindlichkeit des Patienten zu bestimmen, so daß die aktive Dosis noch vor dem Ausbruch der Anfälle bekannt ist und man mit den therapeutischen Injektionen beginnen kann sobald sich die ersten Heufiebersymptome zeigen. Manche Autoren ziehen es vor, die Behandlung vor dem Anfang der Saison zu beginnen; sie versuchen, den Patienten zu immunisieren, ehe noch Pollen in der Luft erscheinen. Diese Methode ist weniger anzuraten, da (siehe oben) eine wirkliche Immunisierung niemals oder fast niemals erreicht wird. Außerdem ist die Methode gefährlich, denn es kann leicht geschehen, daß am Anfang der Heufieberperiode oder später mit Bezug auf die in der Luft vorhandenen Pollen zu große Dosen gegeben werden, so daß durch eine Überdosierung ein Anfall ausgelöst wird.

Es folgt daraus, daß, wenn die Immunisierungsmethode überhaupt benutzt wird, die Injektionsdosen am Anfang der Saison nur gering sein dürfen.

In periodischen Fällen, wie beim Heufieber, wird es gewöhnlich nicht genügen, die Behandlung nur während einer Saison durchzuführen, sondern man wird sie auch im nächsten Jahr wiederholen müssen. In dieser Beziehung stimmt unsere Meinung mit der von COOKE und VAN DER VEER und FREEMAN überein, auf welche wir früher hingewiesen haben. Das heißt, die Heufieberbehandlung muß alljährlich gemacht werden. Das ist ein Nachteil der spezifischen Behandlung.

Über einen unserer sehr wenigen Fälle von typischer Überempfindlichkeit gegenüber einem der bekannten Allergene, in welchem eine spezifische Behandlung sehr erfolgreich war, wird im folgenden berichtet:

15 Jahre alter Knabe. Zwei Brüder leiden an Asthma. Auch der Patient hat seit seiner frühesten Kindheit an schweren Asthmaanfällen gelitten. Während der letzten Jahre war er immer in der Nacht zwischen Samstag und Sonntag sehr unwohl und ist dann für zwei oder mehrere Tage im Bett geblieben. Die PIRQUET-Reaktion ist bei ihm negativ; alle Reaktionen mit Proteinen sind negativ, nur Hundehaar gibt ausgesprochene Hautreaktionen.

26. VI. 1921.	Anfang der Behandlung	1,0 c. c.	Hundehaar	1:100 000	keine Anfälle
30. VI. 1921.	„	5,0 c. c.	„	1:100 000	„
3. VII. 1921.	„	0,5 c. c.	„	1:100 000	„
6. VII. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:100 000	„
9. VII. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:100 000	„
13. VII. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:100 000	„
16. VII. 1921.	„	1,5 c. c.	„	1:100 000	leichte Anfälle
23. VII. 1921.	„	1,5 c. c.	„	1:100 000	„
30. VII. 1921.	„	2,5 c. c.	„	1:100 000	keine Anfälle
6. VIII. 1921.	„	3,0 c. c.	„	1:100 000	„
13. VIII. 1921.	„	3,0 c. c.	„	1:100 000	„
20. VIII. 1921.	„	3,0 c. c.	„	1:100 000	„
27. VIII. 1921.	„	0,5 c. c.	„	1:10 000	„
3. IX. 1921.	„	0,5 c. c.	„	1:10 000	„
10. IX. 1921.	„	0,5 c. c.	„	1:10 000	leichte Anfälle
17. IX. 1921.	„	0,5 c. c.	„	1:10 000	keine Anfälle
24. IX. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	„
2. X. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	„
8. X. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	„
22. X. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	„
5. XI. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	leichte Anfälle
12. XI. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	keine Anfälle
26. XI. 1921.	„	1,0 c. c.	„	1:10 000	„
17. XII. 1921.	Keine Injektion	—	keine Anfälle		
4. I. 1922.	„	—	„		
11. I. 1922.	„	—	„		
13. V. 1922.	„	—	„		

Dieser Fall zeigt, daß man gelegentlich ausgezeichnete Resultate mit der spezifischen Behandlung erhält; aber es muß bemerkt werden, daß die Methode auch versagen kann. In 10 Fällen einer sehr ausgesprochenen Überempfindlichkeit gegenüber einem Allergen, welches in einem der vorigen Kapitel erwähnt wurde, nämlich der Substanz, die in dem mit Milben infizierten Getreide enthalten ist, haben wir mit spezifischen Injektionen nur in wenigen Fällen eine (teilweise) Desensibilisierung erreicht, während andere Fälle ganz refraktär geblieben sind.

Wir können nicht umhin, auf die Tatsache hinzuweisen, daß vielleicht alle spezifischen Fälle mit spezifischen Methoden desensibilisiert werden könnten, wenn die richtige Methode gefunden würde. In den Fällen, in denen das bis jetzt noch nicht gelungen ist, kann man annehmen, daß diese richtige Methode noch nicht gefunden ist. Daraus läßt sich folgern, daß in Zukunft eine spezifische Therapie wahrscheinlich in größerem Umfang möglich sein wird als jetzt.

#### d) Die unspezifische Behandlung.

Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß der eigentliche Mechanismus der antiallergischen Behandlung unbekannt ist. Der leitende Faktor ist die Tatsache, daß Injektionen einer kleinen Menge

eines Allergens die Überempfindlichkeit gegenüber diesem Allergen vermindern. Wenn die Therapie hier still stehen müßte, dann wären wir nicht fähig, die große Anzahl von allergischen Erkrankungen zu behandeln, in welchen das ursächliche Moment unbekannt ist. Das ist aber nicht der Fall. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Überempfindlichkeit gegenüber gewissen Ursachen auch durch die Injektion von geringen Quantitäten von anderen Allergenen vermindert werden kann, falls der Patient auch gegenüber diesen letzteren Allergenen empfindlich ist. Ist demnach ein Patient überempfindlich gegen Pferdeschuppen und noch neun anderen Eiweißarten, dann wird die Behandlung mit Pferdeschuppen günstig sein, ganz nebensächlich, ob Pferdeschuppen in irgendeinem Zusammenhang mit den allergischen Anfällen stehen oder nicht.

Nach der Meinung des Verfassers ist in vielen Fällen die angeordnete spezifische Behandlung in Wirklichkeit eine unspezifische.

Man kann hier daran erinnern, daß bei den sogenannten Fällen von bakterieller Sensibilisierung oft eine Behandlung mit Autovaccine empfohlen wird. COOKE hat unlängst in einer Literaturübersicht die günstigen Resultate dieser Behandlung zugegeben, jedoch geäußert, daß in diesem Fall eine spezifische Wirkung vorhanden sei. Ich stimme mit COOKE ganz überein, aber ich möchte seine Ansicht noch verallgemeinern und auf zahlreiche Fälle der sogenannten „spezifischen Eiweißbehandlung“ anwenden.

Wenn bei einem allergischen Patienten zahlreiche positive intradermale Hautreaktionen gefunden werden, dann sollte man natürlich versuchen nachzuweisen, welches Protein das ursächliche Moment darstellt; falls das nicht gelingt, soll aber doch die Behandlung mit irgendeinem der Proteine begonnen werden. Wir wollen nicht behaupten, daß es vollständig gleichgültig ist, welches Protein gewählt wird. Manche Fälle können besser auf Pferdeschuppen reagieren, andere wieder mehr auf Hundehaar und wieder andere auf eine gewisse Autovaccine usw. Da alle Allergiker auf Extract von Menschenschuppen reagieren, würde eine Behandlung mit einem solchen Extrakt in allen diesen Fällen rationell sein. Der Verfasser hat diese Behandlung auch angewendet, aber unsichere Resultate erhalten. Schon lange aber, ehe uns die Reaktion auf Menschenschuppen bekannt war, hatte eine andere Überempfindlichkeit, die nahezu bei allen Allergikern zu beobachten ist, unsere Aufmerksamkeit erregt, nämlich die Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin.

Eine Behandlungsmethode mit diesem Allergen wurde damals bereits eingeleitet. Anfänglich wurde das Tuberkulin nur in jenen Fällen benutzt, in welchen kein ursächliches Moment gefunden werden konnte. Aber die Resultate dieser Behandlung waren so gut, daß es auch in den Fällen angewendet wurde, in denen eine spezifische oder sogenannte

spezifische Behandlung eingeleitet worden war, ohne entsprechende Resultate zu geben. Während der letzten Jahre wurden alle unsere Fälle von Allergie, die Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin zeigten, mit dieser Substanz behandelt. Es muß daran erinnert werden, daß die Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin nicht immer durch eine positive PIRQUET-Reaktion bewiesen wird, sondern daß sie sich, auch wenn diese Reaktion negativ ausfällt, in einer Erhöhung der Körpertemperatur als Folge der Injektion äußern kann.

Man hat schon wiederholt einen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Asthma angenommen und ebensooft auch geleugnet. Die große Empfindlichkeit vieler Asthmatiker und anderer Allergischer gegenüber Tuberkulin hat auf uns einen großen Eindruck gemacht. Immerhin haben wir auch einige Fälle gesehen, die auf große Dosen von Tuberkulin nicht reagierten. Wir sind überzeugt, daß im allgemeinen die Asthmatiker nicht als Tuberkulosekranke betrachtet werden können; andererseits neigen wir zu der Ansicht, daß in den meisten Fällen irgendein noch unbekannter ätiologischer Zusammenhang zwischen der Überempfindlichkeit gegenüber Tuberkulin und der Allergie vorhanden ist. Es wird Aufgabe zukünftiger Arbeit sein, zu untersuchen, welcher Natur dieser Zusammenhang ist.

Abgesehen von diesen theoretischen Bedenken ist es ganz unleugbar, daß zahlreiche Allergische nach Tuberkulinbehandlung bedeutende Besserung der Symptome zeigen. Zahlreiche Autoren in Deutschland, PONDORFF, RANKE, LIEBERMEISTER, in Italien PIETROFORTE, in Frankreich BOUYEYRON, BONNAMOUR und DUQAIRE und in Belgien DE KEERSMAECKER, stimmen hierin überein.

Vereinzelte Fälle von Tuberkulinbehandlung bei Asthma können auch in der älteren Literatur gefunden werden.

So hat 1897 BUSSENIUS seine Versuche mit Tuberkulinbehandlung von Patienten, die an Tuberkulose litten, mitgeteilt. Der erste Fall war eine Tuberkulose gepaart mit Asthma. Nach der Tuberkulinbehandlung hörten die Anfälle, die sonst jeder anderen Behandlung trotzten, auf. FRANKFURTER hat im Jahre 1913 8 Fälle von Asthma mitgeteilt, die mit Tuberkulin behandelt worden waren; alle Fälle hatten Erfolg.

Im allgemeinen aber wurde das Tuberkulin in diesen älteren Fällen nur Tuberkulosekranken gegeben, die gleichzeitig auch an Asthmaanfällen litten. Die allgemeine Tuberkulinbehandlung, als Standardmethode einer antiallergischen Behandlung, mit dem ausgesprochenen Bestreben eine verminderte Überempfindlichkeit bei Allergischen zu erreichen, hat erst in den letzten Jahren begonnen. Unsere erste Mitteilung über diese Frage (16) wurde 1921 publiziert. Es muß allerdings erwähnt werden, daß die Arbeiten von PIETROFORTE und RANKE ein

Jahr vorher erschienen waren. BOUVEYRON hat seine Arbeiten nur einige Monate nach der unsrigen, aber von uns ganz unabhängig, veröffentlicht und kam beinahe zu genau denselben Resultaten.

#### Die Technik der Tuberkulinbehandlung von allergischen Erkrankungen.

Ehe man mit therapeutischen Tuberkulininjektionen beginnt, ist es ratsam, die PIRQUETSche Hautreaktion mit 100 vH. Tuberkulin zu machen, um ein annäherndes Bild von der Empfindlichkeit des Patienten zu gewinnen. Doch beweist eine negative Hautreaktion nicht, daß der Patient unempfindlich gegen Tuberkulin ist, noch schließt sie die Möglichkeit eines Erfolges der Tuberkulinbehandlung aus. Überempfindlichkeit der Haut und allgemeine Überempfindlichkeit des Patienten gehen weder bei Anwendung von Tuberkulin, noch bei Benutzung zahlreicher anderer Allergene parallel. Wenn die PIRQUET-Reaktion sehr stark ist oder wenn irgendein Verdacht dafür vorhanden ist, daß der Patient an Tuberkulose leidet, dann wird für die erste therapeutische Injektion eine sehr schwache Dosis angewendet; es wird 1 cc einer 1:10 000 000 Verdünnung benutzt. Ist dagegen die Hautreaktion mäßig und scheint keine Tuberkulosegefahr zu bestehen, so beträgt die erste Dosis 1:1 000 000. Bei Fällen mit negativer oder fast negativer PIRQUET-Reaktion kann die erste Injektion mit 1:100 000 gemacht werden. Später injizieren wir 2mal pro Woche, indem wir bei jeder Injektion 0,1 cc mehr geben. Wir setzen diese Injektion so lange fort, bis

- a) alle Symptome der Allergie verschwunden sind oder
- b) eine starke lokale Reaktion oder
- c) eine allgemeine Reaktion erscheint.

In diesen Fällen wird die Behandlung fortgesetzt, aber die Dosis bleibt konstant auf der zuletzt gegebenen Menge. Eventuell kann man sie dann später noch verstärken.

Die Behandlung muß ziemlich lange, bis zu einem Jahr und manchmal noch länger fortgesetzt werden. Anfänglich werden die Injektionen zweimal, später einmal in der Woche, und noch später einmal in 14 Tagen gegeben. Selbst in erfolgreichen Fällen kann es vorkommen, daß die allergischen Symptome 3 Wochen nach Einstellung der Injektionen wieder auftreten. BOUVEYRON, der — wie gesagt — ganz unabhängig von uns gearbeitet hat, sah bei einem ähnlichen Fall dieselben Resultate. Bei solch einem Patienten muß erneut mit der Tuberkulinbehandlung begonnen werden.

Alle therapeutischen Tuberkulininjektionen werden subcutan gegeben.

PONNDORFF wendet Tuberkulin cutan an, indem er zuerst eine Reihe von großen Hautscarificationen macht. Wir sind in einigen Fällen dieser Methode gefolgt, haben aber den Eindruck gehabt, daß auch

die PONNDORFF-Methode keine Resultate gibt, wenn die subcutane Injektion unwirksam ist. Da die PONNDORFF-Reaktion außerdem den Nachteil hat, daß sie eine genaue Bestimmung der wirksamen Quantitäten nicht erlaubt, und da wir gefunden haben, daß bei dieser Methode allgemeine Reaktionen ebenso auftreten können wie bei subcutanen Injektionen, so haben wir uns nicht berechtigt gefühlt, sie auch weiter anzuwenden.

Wenn die Tuberkulinbehandlung in der beschriebenen Weise gemacht wird, dann ist sie vollständig harmlos. Trotzdem muß immer an zwei Punkte gedacht werden. Erstens daran, daß eine negative Hautreaktion nicht dazu führen soll, große therapeutische Dosen subcutan zu geben, da allgemeine Reaktionen (allergische Anfälle, hohe Temperatur) plötzlich erscheinen können.

Der andere Punkt ist der, daß die angegebenen Regeln nur für jene Fälle gelten, in welchen keine aktive Tuberkulose besteht. Diese Möglichkeit sollte durch eine sehr gründliche Untersuchung vorher ausgeschlossen werden. In Fällen von Asthma kann die Auskultation noch besonders dadurch erleichtert werden, daß man dem Patienten eine kleine Dosis Adrenalin subcutan gibt; das führt häufig zum Verschwinden der Lungengeräusche und anderer Lungenerscheinungen, falls diese nur durch den asthmatischen Zustand verursacht worden sind.

#### Die Wahl der Tuberkulinpräparate.

Wir haben bis jetzt immer das KOCHSche T. O. A. benutzt. Dieses gab stets gute Resultate. Vielleicht haben andere Tuberkuline auch dieselbe Wirkung; aber solange das nicht bewiesen ist, empfehlen wir nur das von uns benutzte oder ein ähnliches Präparat.

#### Die Resultate der Tuberkulinbehandlung.

Die Mehrzahl unserer allergischen Patienten leidet an Asthma. Demnach können die Erfolge unserer Tuberkulinbehandlung am besten an dieser Krankheit beurteilt werden. Bis heute umfaßt unsere Statistik die Tuberkulinbehandlung von mehr als 300 Asthmafällen, von welchen 15—20 vH. vollständig unbeeinflusst blieben. Ungefähr 50 vH. wurden ganz oder fast ganz geheilt, während etwa 28—30 vH. merklich bzw. bedeutend gebessert wurden.

Diese Zahlen beziehen sich auf alle Fälle von Asthma, die im Laufe der letzten 3 Jahre in unsere Behandlung gelangten, abgesehen von nur 3 Patienten, die einige Tage nach ihrem Eintreffen und ehe noch irgendeine antiallergische Behandlung begonnen werden konnte, starben. Trotzdem es endgültig bewiesen ist, daß Bronchialasthma durch subcutane Tuberkulininjektionen allein geheilt werden kann, wandten wir doch in vielen Fällen vorübergehend Aushilfsmethoden an.

Der Erfolg der Tuberkulinbehandlung wird sich mitunter schon nach den ersten, wenigen Injektionen oder aber erst nach einigen Monaten zeigen. Wir teilen das immer, ehe wir beginnen unseren Patienten mit und legen großes Gewicht darauf, sie so zu beeinflussen, daß sie geduldig warten und die Behandlung nicht unterbrechen, bevor sich ein Erfolg zeigt.

Wenn wir auch nicht bei allen unseren Patienten Besserung erreichen konnten, möchten wir doch ausdrücklich betonen, daß die Behandlung (außer in 3 Fällen) unseren Patienten niemals geschadet hat. Bei Beginn unserer Tätigkeit haben wir nämlich in 2 Fällen zu hohe Tuberkulindosen gegeben, mit dem Resultat, daß ihnen ein schwerer Asthmaanfall folgte. Nach 2 Wochen verschwand dieser Zustand, und es trat Besserung ein. Ähnliche Fälle sind schon früher in der Literatur beschrieben worden, lange, ehe die Tuberkulinbehandlung der Asthmatiker rationell durchgeführt wurde.

Bei einem dritten Patienten wurde die Tuberkulinbehandlung durch einen Kollegen, der unsere Anweisungen mißverstanden hatte zu weit getrieben, indem er die Tuberkulindosen fortwährend steigerte, trotzdem bereits alle asthmatischen Erscheinungen vollkommen verschwunden waren. Als Folge der Überdosierung bekam der Patient neue Asthmaanfälle und war bis zu einem solchen Grad überempfindlich für Tuberkulin geworden, daß Asthmaanfälle schon nach der Injektion von Tuberkulindosen auftraten, die 1000—10000 mal kleiner waren, als die Anfangsdosen. In dieser Periode waren wir genötigt, einige Asthmaanfälle auszulösen, ehe wir die Grenze der Empfindlichkeit wieder fanden. In allen 3 Fällen, in welchen der Zustand der Patienten durch die Tuberkulininjektionen sich verschlechterte, dauerte diese Periode nicht länger als 14 Tage.

Unsere ersten Patienten mit Bronchialasthma haben wir, ehe wir mit den Injektionen begannen, immer in ein Spital aufgenommen. Das war nötig, weil die Art und Weise unseres Vorgehens damals vollständig neu war, die wirksamen Dosen bestimmt werden mußten usw., so daß wir uns nicht berechtigt fühlten, anders zu handeln. Aber im Laufe unserer Arbeit wurde es uns klar, daß es einen Nachteil hat, die Patienten in die Klinik aufzunehmen. In einem vorhergehenden Teil dieses Buches ist die Tatsache ausführlich besprochen worden, daß bei den meisten unserer Asthmatiker lokale Einflüsse eine wichtige Rolle als ätiologischer Faktor spielen. Als Folge davon hörten bei vielen von unseren Kranken die Anfälle auch ohne Behandlung einige Tage nach der Aufnahme in die Klinik auf. Dadurch wurde es uns erschwert, solange als sie bei uns waren, die genaue therapeutische Dosis zu bestimmen. Wir mußten uns darauf beschränken festzustellen, ob sie überhaupt Tuberkulininjektionen vertragen; wenn das entschieden war, haben wir sie nach Hause geschickt und die

Behandlung dort fortgesetzt. Da aber in vielen Fällen die wirksame Dosis noch nicht erreicht worden war, erschienen die Anfälle zu Hause wieder, und häufig zeigte sich eine Besserung erst nach einer langen Reihe von Injektionen. Wir haben sogar manchmal bemerkt, daß die ersten Anfälle nach der Heimkehr noch schwerer waren, als vorher. Die Ursache hierfür ist uns jetzt ganz klar. Diese Patienten, die meistens an einem durch klimatische Einflüsse bedingten Asthma litten, zeigten keine Anfälle im Spital, weil dort die Miasmen ganz oder teilweise fehlten. Aber während ihres Aufenthaltes bei uns verloren diese Patienten einen Teil ihrer Widerstandskraft, so daß die Symptome zunahmen, nachdem sie nach Hause zurückgekehrt waren. Infolge dieser Beobachtungen sind wir im Laufe der letzten 2 Jahre in vollständig anderer Weise vorgegangen. Wir nehmen nun den Patienten nur dann ins Spital auf, wenn das nicht zu umgehen ist; in nahezu allen Fällen jedoch ist die Behandlung von Anfang an ambulatorisch. Der Patient kommt einmal wöchentlich zur Injektion in die Klinik und später einmal in jeder zweiten Woche. Manchmal bitten wir den Hausarzt, die Injektionen in der Zwischenzeit mit von uns angegebenen Mengen auszuführen. Auf diese Weise können alle Schwierigkeiten umgangen werden und unsere Resultate sind besser als früher<sup>1)</sup>.

Vor einiger Zeit hat CHEINISSE mit Bezug auf unsere früheren Publikationen angegeben, daß der Einfluß unserer Tuberkulininjektionen nicht bewiesen sei, weil wir die Patienten ins Spital aufnahmen und auch noch andere Mittel gaben. Diese Kritik war teilweise berechtigt, nur hat die Krankenhausaufnahme nie einen Erfolg, der die Periode der Aufnahme überdauert. Jedenfalls haben wir jetzt den günstigen Einfluß der T.O.A.-Injektionen dadurch bewiesen, daß wir eine Reihe von Kranken ambulatorisch und nur mit Tuberkulin behandelt haben und auch damit sehr gute Resultate erzielten.

Es ist schon oben festgestellt worden, daß nicht alle Patienten durch die Tuberkulintherapie beeinflußt werden. Eine gewisse Anzahl bleibt refraktär, so daß bei jenen Fällen, die zwar reagieren, aber nicht genügend rasch gebessert werden, während der ersten Periode der Tuberkulinbehandlung noch Hilfsmethoden nötig werden. Diese Hilfsmethoden sollen nun besprochen werden.

#### Hilfsmethoden.

Es ist notwendig, alle schweren Anfälle mit Adrenalin zu hemmen. Wir gehen in diesen Fällen (wie oben beschrieben) so vor, daß wir dem Patienten erlauben, Adrenalin in Mengen von 0,2—0,4 cc per

<sup>1)</sup> Wenn man über eine Spezialklinik für allergische Krankheiten mit miasmenfreien Zimmern verfügt, dann sind die Indikationen für die Aufnahme natürlich ganz andere. (Vgl. S. 94.)

Injektion zu benutzen. Gewöhnlich werden täglich maximal nur 3—4 solche Injektionen erlaubt. Wir möchten darauf hinweisen, daß wir bei älteren Patienten öfters vorzügliche Resultate hatten, wenn wir monatelang täglich 3 mal 0,2 cc Adrenalin nehmen ließen, unabhängig davon, ob diese Injektionen im Augenblick erforderlich waren oder nicht. Es kann noch hinzugefügt werden, daß dieses Vorgehen auch in Fällen von Bronchitis ohne Asthma bei älteren Personen sehr nützlich sein kann.

Neben Adrenalininjektionen verschreiben wir oft Calciumchlorid in großen Dosen (10 gm täglich während 10 Tagen) und manchmal Atropin in Dosen von 1—3 Milligramm. Früher gaben wir oft Benzoylbenzoat per os und hatten den Eindruck, daß es manchmal die Asthmaanfälle lindert. Später allerdings haben wir das Benzoylbenzoat nahezu immer nur zur Inhalation verschrieben. Das folgende Rezept scheint sich bewährt zu haben:

Rp. Benzoylbenzoat 10 g  
 Gummi arabicum 8 g  
 Aqu. ad 100 g  
 Fiat emulsio pro inhalatione.

Inhalationen mit 5 ccm 4—5 mal täglich.

Diese Inhalationen von Emulsionen von Benzoylbenzoat können vorteilhaft sein und viele Patienten schätzen sie hoch; häufig jedoch klagen sie, daß die Emulsion ihre Schleimhäute irritiert und Husten verursacht; dann muß sie in stärkerer Verdünnung verordnet werden. Manchmal ersetzen wir in dieser Vorschrift das Wasser durch 50 proz. CaCl<sub>2</sub>-Lösung. SNAPPER und GRÜNBAUM haben auf Grund von experimentellen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen eine Benzylverbindung — das Akineton — empfohlen, das den Vorteil hat, nicht im Körper gespalten oder oxydiert zu werden. Wir haben über dieses Mittel noch keine eigenen Erfahrungen sammeln können.

Wenn die Patienten an Husten leiden, verschreiben wir oft Codein; zweckmäßig war es, dieses Arzneimittel mit Kaliumjodid zu kombinieren nach dem folgenden häufig angewandten Rezept:

Rp. Kalii jodati 15 g  
 Codeini hydrochlorici 0,75 gm  
 Aqu. ad 300 g  
 M d s  
 3 mal täglich 10 cc.

In bestimmten Fällen wird ein Versuch mit Arsenmedikation gemacht. Wir geben Liquor Fowleri oder Arsen-Strychninpillen. Es gibt auch Patienten, deren Anfälle durch Lobelintinktur gelindert werden.

Alle diese Maßnahmen können einen gewissen Nutzen bringen, aber sie werden nur sehr selten einen dauernden Erfolg haben. Letzterer kann nur durch eine der antiallergischen Methoden erreicht werden. Andererseits hat sich gezeigt, daß eine antiallergische Behandlung allein

auch ohne jede Hilfsmethode vollständige Heilung bringen kann. Wir haben eine Reihe von Patienten ambulant nur mit Injektionen von Tuberkulin, ohne Hilfsmaßnahmen, behandelt. Das gibt uns die Überzeugung, daß die Tuberkulininjektionen der wesentliche Faktor in der Behandlung der Allergie sind. Die anderen Mittel können nützlich sein, können meistens aber auch weggelassen werden. Es ist Tatsache, daß die Anzahl der Rezepte, die wir unseren Patienten geben, von Jahr zu Jahr immer mehr abnimmt.

Um die Erfolge einer Tuberkulinkur zu illustrieren, erwähnen wir zwei typische Beispiele einer sehr erfolgreichen Tuberkulinbehandlung. Es ist bereits erwähnt worden, daß die Tuberkulindosen, die injiziert werden müssen, je nach dem Individuum sehr verschieden sind und daß die eigentliche Schwierigkeit bei der Anwendung dieser antiallergischen Therapie darin besteht, daß die wirksame Dosis gefunden werden muß, da es absolut unmöglich ist, Regeln aufzustellen, die für die Behandlung aller Asthmatiker passen. Deshalb wird ein Arzt, der sich für diese Behandlung spezialisiert, viel erfolgreicher arbeiten, als der allgemeine Praktiker. Aber auch letzterer wird fähig sein, gute Resultate zu erreichen, wenn er und sein Patient genug Geduld haben. Wird am Anfang Tuberkulin in Verdünnungen von 1:10 Millionen injiziert und die Dosis so erhöht wie oben beschrieben, dann kann es eventuell viele Monate dauern, ehe die aktive Dosis erreicht wird, und es kann vorkommen, daß während dieser Monate überhaupt keine Besserung zu bemerken ist; das sollte weder den Patienten, noch den Arzt entmutigen. Sie sollten fortfahren, bis die aktive Dosis gefunden ist. Erst wenn die Injektionen von aktiven Dosen kein Resultat geben, kann die Methode als nutzlos bezeichnet werden. Hier muß noch auf einen Punkt aufmerksam gemacht werden. Wenn die Dosis kontinuierlich vergrößert wird, kann es geschehen, daß die wirksame Dosis nach und nach überschritten wird, ohne daß der Arzt es merkt. Es ist schwer, solche Fälle zu erklären; aber sie kommen manchmal vor. Unter solchen Umständen muß man auf sehr geringe Dosen zurückgehen. Diese können eine lokale Reaktion hervorrufen, auch wenn größere Dosen es nicht mehr taten und inzwischen den allergischen Zustand der Patienten verbessern. In einem der unten angeführten Behandlungsbeispiele ist dieser Fall eingetreten.

Wir hielten es für notwendig, nicht nur Beispiele von erfolgreichen Fällen zu beschreiben, sondern auch solche, die mit geringem oder gänzlich negativem Resultat behandelt wurden. Die letzteren werden größtenteils unter jenen Allergischen gefunden, die durch klimatische Faktoren so stark beeinflußt sind, daß jede Behandlung so lange mißglückt, bis man die klimatischen Faktoren ausschließt.

Diese Frage wird noch später besprochen.

## Tuberkulinbehandlung. Krankengeschichten.

## A. Erfolgreicher Fall.

M. H. Alter 5 Jahre. Asthma seit 3 Jahren. PIRQUET ++. Hat regelmäßig asthmatische Symptome (Pfeifen) und manchmal schwere Anfälle.

Kommt 22. VI. 1923 in Behandlung. Purinfreie Diät und Tuberkulinbehandlung, weiter überhaupt keine Medikamente. Nur ambulatorisch behandelt.

23. VI. 1923. T.O.A. 1:1 000 000.  
 19. VII. 1923. T.O.A. 2:1 000 000.  
 21. VII. 1923. T.O.A. 5:1 000 000, hat leichte Anfälle gehabt.  
 23. VII. 1923. T.O.A. 6:1 000 000, keine Anfälle.  
 25. VII. 1923. T.O.A. 5:1 000 000, leichte Anfälle.  
 28. VII. 1923. T.O.A. 6:1 000 000, keine Anfälle  
 31. VII. 1923. T.O.A. 8:1 000 000, nur etwas „Pfeifen“.  
 2. VIII. 1923. T.O.A. 1: 100 000, keine Anfälle.  
 4. VIII. 1923. T.O.A. 1½:100 000 „ „  
 6. VIII. 1923. T.O.A. 2:100 000, lokale Reaktion, keine Anfälle.  
 8. VIII. 1923. T.O.A. 2:100 000 „ „ „ „  
 10. VIII. 1923. T.O.A. 1½:100 000, keine Anfälle.  
 13. VIII. 1923. T.O.A. 2:100 000, etwas „Pfeifen“.  
 15. VIII. 1923. T.O.A. 2:100 000, etwas „Pfeifen“, starke lokale Reaktion, leichtes Fieber.  
 17. VIII. 1923. T.O.A. 1:100 000, keine Anfälle.  
 20. VIII. 1923. T.O.A. 1½:100 000 „ „  
 22. VIII. 1923. T.O.A. 1½:100 000 „ „  
 25. VIII. 1923. T.O.A. 2:100 000 „ „  
 28. VIII. 1923. T.O.A. 5:100 000 „ „  
 31. VIII. 1923. } T.O.A. 5:100 000 { einmal proWoche. Nur 31. VIII.1923 einAn-  
 19. IX. 1923. } fall, sonst nur gelegentlich etwas „Pfeifen“.  
 19. IX. 1923. } T.O.A. { allmählich gestiegen bis 1:10 000. Gar keine Anfälle  
 22. I. 1924. } { mehr, wiewohl Patientin am 6. XII. 1923 einen  
 { Schnupfen durchmachte.  
 22. I. 1924. Aus der Behandlung entlassen. Der Hausarzt spritzt während der ersten Monate noch einmal pro Woche 1:10 000 T.O.A.

Im Jahre 1924 war der Zustand vorzüglich.

Epikrise: Ziemlich schwerer Asthmafall bei einem 5jährigen Kinde. Schon nach den ersten Injektionen Besserung. In den Perioden, in denen eine starke lokale Reaktion hervorgerufen wird (durch 2:100 000), etwas Pfeifen; dann mehr als 1 Jahr lang ganz ohne Beschwerden; nimmt an Gewicht stark zu und fühlt sich bedeutend besser.

L. v. d. V., Schüler, 9 Jahre alt.

Asthmatische Anfälle seit dem Alter von 2½ Jahren, die in den letzten 3 Jahren schwerer geworden sind. In jedem Wintermonat ein Anfall, der einige Tage dauert. Im Sommer alle 2—3 Monate ein Anfall.

Großvater, Großmutter und die drei Tanten väterlicher Seite hatten Asthma. Anfang der Behandlung am 18. VIII. 1921; zuerst wurde er nur mit 3 g Calciumchlorid pro Tag behandelt, Tuberkulininjektionen wurden nicht gegeben. Im Winter 1921—1922 hatte er 5 Anfälle, die weniger schwer und von kürzerer Dauer als zuvor waren. Im Sommer 1922 hatte er einzelne Anfälle. Es wurde die Calciumchloridbehandlung fortgesetzt. Im Winter 1922—1923 fühlte er sich aber schlechter denn je.

Storm van Leeuwen, Asthma.

Im März 1923 wurde die Tuberkulinbehandlung begonnen, zuerst zusammen mit kleinen Milchdosen, später nur mit T.O.A. wie folgt:

26. März	T.O.A. 2:1 000 000.
30. „	T.O.A. 3:1 000 000, keine Anfälle.
4. April	T.O.A. 4:1 000 000 „ „
11. „	T.O.A. 2:1 000 000, leichter Anfall.
18. „	T.O.A. 3:1 000 000, keine Anfälle.
23. „	T.O.A. 4:1 000 000 „ „
2. Mai	T.O.A. 5:1 000 000 „ „
9. „	T.O.A. 2:1 000 000, kein Anfall.

Vom 9. Mai bis zum 27. Juni 1923 wurde die Dosis langsam erhöht bis auf 1:100 000. In dieser Zeit hatte der Patient 2mal einen Anfall. Dann wurde die Dosis rasch erhöht. Am 8. August wurde 1:10 000 gegeben, und dann wurden alle 14 Tage Injektionen gemacht. Die Dosis wurde langsam gesteigert bis zum 1. März 1924; an diesem Tage wurde 1:1000 gegeben. Diese Dosis wurde einmal in jeder 3. Woche wiederholt. Seit dem 6. Juni 1923 hatte der Patient keine weiteren Anfälle:

Epikrise: Dieser Knabe mit hereditärem Asthma hatte von Jahr zu Jahr häufigere und schwerere Anfälle. Diät und Calciumchlorid verbesserten den Zustand vorübergehend. Dann trat wieder Verschlimmerung ein. Nach kleinen Dosen von Tuberkulin zeigt sich eine auffallende Besserung. Später wurden größere Dosen gegeben und dann sind die Anfälle ganz verschwunden.

#### B. Nur teilweise erfolgreicher Fall.

Nr. 146. Frau eines Hausmeisters. 47 Jahr alt. Hat Bronchialasthma seit ihrem 21. Lebensjahre. Sie hat alle Arten von Arzneien versucht, inbegriffen Morphin. Während der letzten Jahre war ihr Zustand sehr schlecht. Sie hat täglich viele Anfälle und „brennt“ sehr oft Asthmadrogen. Bevor sie die Treppe hinaufgehen kann, muß sie eine Kerze „anbrennen“.

Die Tuberkulinbehandlung wurde mit 0,5 ccm von 1:100 000 angefangen, und die Dosis wurde nach und nach bis auf 0,5 ccm von 1:10 000 erhöht.

Sie erhielt ferner purinfreie Diät und es wurde Jodkali und Kodein verschrieben. Nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten hat sich ihr Zustand gebessert. Sie hat oft 1—2 Anfälle täglich, aber diese können durch eine Injektion von 0,5 cc Adrenalinlösung sofort gehemmt werden. Manchmal ist sie 1 oder selbst 2 Wochen lang frei von Anfällen. Die Patientin ist mit dem Resultat zufrieden und ihr Leben ist nun viel leichter und erträglicher als vorher; aber eine vollständige Heilung ist immer noch nicht erreicht.

#### C. Ein Fall, der ohne jeden Erfolg behandelt wurde.

Nr. 121. Verheiratete Frau, keine Kinder. Keine erblichen Faktoren und kein Ekzem in der Kindheit. Das Asthma begann vor 7 Jahren nach einer Bronchitis. Die Asthmaanfälle, die anfangs selten waren, häuften sich später. Während des letzten Jahres hatte Patientin täglich 6—8 Anfälle, gegen die Adrenalin gegeben werden mußte oder Asthmapulver verbrannt wurde.

Patientin wurde am 29. IX. 1921 zur Behandlung ins Spital aufgenommen, wo sie 2 Monate lang blieb; dann wurde sie ambulatorisch weiter behandelt. Eine Tuberkulinbehandlung mit wechselnden Dosen wurde 1 Jahr lang fortgesetzt. Zur selben Zeit und später wurde Pepton- und Vaccinebehandlung (Auto- und Handelsvaccine), Milchtherapie und Diätverordnung versucht, aber der Zustand konnte überhaupt nicht verändert werden. Sie hatte immer 6 bis 7 Anfälle täglich.

Dieser Patientin wurde zu diagnostischen Zwecken ein Extrakt von Hausstaub injiziert, der nur 0,00004 Milligramm Nitrogen enthielt. Sie kam in einen Status asthmaticus, während dessen Adrenalin ohne jede Wirkung war und der uns 24 Stunden lang für ihr Leben fürchten ließ. Während einer Periode von 2 Wochen war ihr Zustand schlechter als vorher. Dann kehrte der vorherige Zustand zurück.

Es sei noch hinzugefügt, daß die Injektion, die dieses Resultat hatte, eine negative Hautreaktion gab. Alle anderen intracutanen Proben sind bei dieser Patientin negativ; auch die PIRQUET-Reaktion ist fast negativ.

#### e) Skeptophylaktische Therapie.

Injektionen von Milch oder Schwefel. Peptonbehandlung usw.

Da die wirksame Tuberkulindosis in verschiedenen Fällen stark variiert und da zu große Dosen gefährlich sind, wird es nahezu immer nötig sein, die Tuberkulinbehandlung mit einer unwirksamen Dosis zu beginnen, die nach und nach bis zu einer aktiven erhöht wird. Das heißt, daß oft einige Wochen vorübergehen werden, ehe man von dieser Behandlung einen Erfolg erwarten kann. Während dieser Zeit kann man oft eine sofortige Besserung des Zustandes durch Anwendung einer skeptophylaktischen, z. B. Milch-, Schwefel- oder Peptontherapie bekommen. Diese Behandlung muß auch in jenen Fällen versucht werden, welche durch eine Tuberkulinbehandlung nicht gebessert werden.

Milchinjektionen, als eine Form der unspezifischen Proteintherapie, sind bei zahlreichen Krankheiten verschiedenster Herkunft angewendet worden. Es schien uns ratsam, diese Methode auch bei allergischen Patienten auf Grund der folgenden Überlegungen zu versuchen. Abgesehen von allen Unterschieden in der Erklärung der Ursache und Behandlung von Asthma und ähnlichen Krankheiten sind doch für diese Krankheiten gewisse Eigenschaften charakteristisch. Häufig wird während einer akuten Infektionskrankheit ein Patient, der vorher an schweren allergischen Anfällen litt, vollständig frei von allen Symptomen. Diese Periode des Wohlsens kann noch 3—4 Wochen nach der Heilung der intermediären Krankheit andauern. Dann kehrt der frühere Zustand mit den allergischen Anfällen wieder zurück.

Die Krankheit, die eine Besserung verursachen kann, kann eine Bronchopneumonie (ich kenne einige Asthmatiker, die sich während solcher Perioden von Bronchopneumonie sehr glücklich fühlen) oder auch eine Influenza sein. Es kann ebenso auch eine Tonsillitis oder irgendeine andere akute Krankheit sein. Andererseits ist bekannt, daß Krankheiten der Atmungsorgane den Zustand auch verschlechtern können.

Wenn man das weiß, dann kann es nicht überraschen, daß die Injektion einer Substanz, die eine Reaktion, d. h. eine lokale, aseptische Entzündung und eine allgemeine Reaktion mit Fieber, Kopfweh usw. auslöst, den allergischen Zustand bessern oder verschlechtern kann. Nach

der Meinung des Verfassers zeigen sich hier die Möglichkeiten und Grenzen der sogenannten Skeptophylaxie. Die Injektion von Milch, Schwefel oder Pepton verursacht eine Reaktion, die „gut“ oder „schlecht“ für den Patienten sein kann. Das wird man in jedem gegebenen Fall ausprobieren müssen. Ich neige zu der Ansicht, daß die Vaccinebehandlung, inbegriffen die Autovaccinebehandlung, im Grunde auch nur eine nicht spezifische Proteintherapie darstelle. Möglicherweise liegt hier auch die Erklärung für den Erfolg der Tuberkulinbehandlung. Eine Erklärung für die Tatsache, daß eine Besserung der Anfälle während einer Erkrankung oder nach Injektion von Proteinen auch fehlen kann, läßt sich nicht finden.

Diese Frage wird durch die jüngsten Untersuchungen von GOTTLIEB und FREUND etwas beleuchtet. Vor einigen Jahren hatte STORM VAN LEEUWEN und VAN DER MADE (14) demonstriert, daß intravenöse Injektionen von Pepton bei Tieren unter gewissen Bedingungen die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin vergrößern können. Später haben dann GOTTLIEB und FREUND diese Tatsache bestätigt; auch zeigten sie, daß nach einer Injektion von Milch oder anderem Eiweiß bei Kaninchen die Empfindlichkeit für Adrenalin noch einige Wochen lang erhöht bleibt (in unseren Versuchen hat die Wirkung von Pepton nur einige Stunden gedauert). Jedenfalls zeigen diese Versuche uns einen Weg, der zur Erklärung der Heilwirkung der Eiweißinjektionen bei Allergischen führen kann; aber keinesfalls kann das Problem derzeit als gelöst bezeichnet werden.

Die Auffassung, daß der menschliche Körper eben zwei Reaktionen nicht zur selben Zeit im Gange halten kann, so daß also die eine, künstlich eingeleitete, die andere ausschließt, erklärt die Frage nicht, und scheint nicht einmal sehr wissenschaftlich zu sein, wenn sie auch die Tatsachen so beschreibt, wie sie zweifellos sind.

#### Milchtherapie.

Unsere Methode, Milchinjektionen zu machen, ist im allgemeinen die folgende:

1. Tag 0,1 cc sterilisierte Milch subcutan und 6 Stunden später eine Injektion von 1 cc,
2. „ 2 „ subcutan,
3. „ 5 „ intramuskulär,
4. „ 10 „ „
5. „ 2 „ subcutan,
6. „ 2 „ „
7. „ 0,2 „ „
8. „ 0,1 „ „
9. „ 0,1 „ „
10. „ 0,1 „ „
11. „ „ und in den nächsten Tagen je 0,1 cc subcutan.

Im allgemeinen werden die ersten Injektionen und weitere kleinere Dosen ohne Beschwerden ertragen; aber nach den größeren Injektionen von 5 oder 10 cc wird der Patient gewöhnlich allgemeine Reaktionen zeigen, die in Kopfweg, Unruhe und Temperaturerhöhung (manchmal bis auf 40° C) bestehen. Gleichzeitig mit diesen Reaktionen tritt Besserung oder — in seltenen Fällen — Verschlechterung des allergischen Zustandes ein. Ist letzteres der Fall, dann sollte man mit den Milchinjektionen aufhören oder nur kleinere Dosen anwenden. Wenn der asthmatische Zustand auf der Höhe der Allgemeinsymptome wesentlich gebessert ist, wie das oft in überraschender Weise der Fall ist, so werden die Injektionen so, wie eben angegeben, fortgesetzt. Es braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden, daß je nach Bedürfnis Änderungen an diesem Schema gemacht werden müssen.

Wird die Milchbehandlung bei allergischen Fällen angewendet, dann sollten die folgenden Punkte beachtet werden:

a) Es ist immerhin möglich, daß der zu behandelnde Patient überempfindlich gegenüber Milch ist; dementsprechend kann die Dosis von 10 cc, die gewöhnlich bei nicht allergischen Fällen am Anfang der Behandlung gegeben wird, tödlich sein. Deshalb sollte man die einleitenden Injektionen von 0,1 und 1 cc nie auslassen.

b) Nach der ersten Serie von Milchinjektionen kann der Patient sensibilisiert worden sein, trotzdem er vorher nicht überempfindlich war. Deshalb muß man eine zweite Serie von Injektionen wieder mit 0,1 cc beginnen. Nichtbeachtung dieser Regel verursachte, nach einer Mitteilung von LUBLINER, den Tod eines Patienten, der nicht einmal eine allergische Erkrankung zeigte:

Ein kräftiges Mädchen, das an Gonorrhöe ohne jede andere Krankheit litt, wurde mit einer Reihe von intramuskulären Milchinjektionen behandelt, die sehr gut vertragen wurden. 8 Tage nach der letzten Injektion dieser Serie wurde neuerdings injiziert. Sie starb einige Minuten nach der Injektion unter allen Zeichen des anaphylaktischen Schocks. Auch andere ähnliche Fälle sind bekannt.

c) Wenn nach Injektion von 5—10 cc Milch eine Besserung der asthmatischen Erscheinungen eintritt, werden weitere Injektionen von kleineren Mengen oft auch günstig wirken. In diesen Fällen kann man tägliche Injektionen von 0,1 cc 2—3 Wochen lang geben. Wenn nach dieser Zeit die Asthmaerscheinungen wiederkehren, kann es nötig werden, die Dosis vorübergehend zu steigern, es kann aber auch nötig werden, sie bis auf 0,01 cc herabzusetzen.

d) Bald nachdem die Milchtherapie empfohlen worden war, kamen Handelspräparate von Milcheiweiß auf den Markt und sind jetzt weit verbreitet. Es wird behauptet, daß Caseinpräparate, wie Caseosan, mildere Erscheinungen machen und den gleichen therapeutischen Wert

haben als Milch. Es ist aber gezeigt worden, daß Milch nach Entfernung des Caseins immer noch eine Wirkung hat, so daß es sicher ist, daß Caseinpräparate nicht identisch mit Milch sind. Außerdem ist es überhaupt nicht sicher, daß die allgemeinen Reaktionen, die durch Milchinjektionen verursacht sind, schädlich wirken. Vielleicht sind sie ein wesentlicher Teil der Behandlung. So lange das nicht entschieden ist, bevorzugen wir die Milch, die immer und überall zu erhalten und viel billiger ist, als die Handelspräparate. Will man wegen der Gefahr einer Anaphylaxie eiweißhaltige Präparate vermeiden, so empfiehlt es sich, Schwefel zu wählen.

#### Erfolge der Milchbehandlung.

Einer der Vorteile der Milchbehandlung der allergischen Krankheiten ist der, daß die Entscheidung, ob die Therapie erfolgreich ist oder nicht, in 2 oder 3 Tagen gefällt werden kann. Wenn die allergischen Symptome sich nach Injektion von 5 oder 10 cc nicht auffallend bessern, dann hat es keinen Zweck, diese Therapie noch weiter fortzusetzen. In den meisten Fällen werden die Milchinjektionen die Symptome vermindern oder ganz zum Verschwinden bringen. Die Besserung hält 2 Tage bis 3 Wochen an. Deshalb ist es oft notwendig, später von neuem Injektionen zu geben; denn selbst, wenn die Milchtherapie während einer ziemlich langen Periode angewendet wurde, stellen die Symptome sich wieder ein, sobald die Behandlung ausgesetzt wird. Deshalb benutzen wir die Milchtherapie gewöhnlich nur, um dem Patienten über eine schwere Periode hinwegzuhelfen. Muß z. B. ein Patient, der sich an einem bestimmten Orte wohl befindet, dorthin reisen, wo er voraussichtlich Anfälle haben wird, so geben wir ihm vor seiner Abreise zwei große Injektionen und lassen ihn in der ersten Zeit an seinem neuen Wohnort mit kleinen Dosen weiter behandeln. Außerdem geben wir oft Milchinjektionen während der ersten Periode der Tuberkulintherapie, wenn die aktive Tuberkulindosis noch nicht erreicht ist. Sobald die Tuberkulininjektionen wirksam werden, hören wir mit den Milchinjektionen auf. Gelegentlich verschlechtern die Milchinjektionen den Zustand des Patienten. Es besteht dann Überempfindlichkeit gegen Milch und man muß mit diesen Injektionen ganz aufhören oder zu ganz kleinen Dosen übergehen.

Der nächste Fall illustriert sehr gut, was man von einer Milchtherapie erwarten kann.

Patient Nr. 181, 48 Jahre alt, seiner Beschäftigung nach Grünzeughändler, mit sehr schwerem Asthma, nahezu niemals frei von Anfällen; zahlreiche Anfälle jeden Tag. Bei der Aufnahme in die Klinik war die PIRQUET-Probe positiv. Er wurde 6 Wochen lang mit Tuberkulin behandelt mit dem Resultat, daß er sich subjektiv bedeutend besserte und die Anfälle seltener und weniger heftig wurden. Während er sich bisher stets unruhig und krank fühlte, geht

er nunmehr den ganzen Tag umher, trotzdem er zwei oder drei Anfälle hat. In den Zwischenzeiten fühlt er sich ganz wohl. Demnach war die Tuberkulintherapie teilweise erfolgreich. Der Patient hatte einen Anfall von Angina, mit einer Temperatur von 39° C und hatte nun 2 Tage lang nicht einen einzigen Asthmaanfall. Nachdem diese Krankheit vorüber war, wurde die Milchtherapie in der folgenden Weise versucht:

1. Tag 0,1 cc Milch, 5 Stunden später 1 cc subcutan, Temperatur 37,3° C,
2. „ 5 „ „ intramuskulär, Temperatur 39,1° C,
3. „ 10 „ „ „ „ 38,5° C,
4. „ 10 „ „ „ „ 38,7° C,
5. „ keine Milchinjektionen, Temperatur 37,4° C.

Nach der Injektion von 5 cc blieben die Anfälle aus, kehrten aber nach etwa 2 Monaten wieder, so daß er dann im gleichen Zustande war, wie vor der Milchbehandlung; nach beständig fortgeführten Tuberkulininjektionen hat sich sein Zustand immer mehr gebessert.

### Peptoninjektionen.

Unsere Indikationen für Peptoninjektionen sind dieselben, wie die für Milchinjektionen. Die meisten Patienten reagieren besser auf Milch, einige besser auf Pepton. Wir sind bisher nicht in der Lage gewesen, vorauszusagen, welches von beiden der Fall sein wird, so daß man es bei jedem Patienten ausprobieren muß. Für gewöhnlich benutzen wir eine 5 proz. Lösung von WITTE-Pepton in physiologischer Kochsalzlösung. Die erste Dosis beträgt 0,1 cc; sie wird so lange gesteigert, bis 5 cc erreicht sind. Kleine Dosen werden subcutan, große intramuskulär gegeben; es werden täglich Injektionen gemacht. Mitunter werden die allergischen Erscheinungen nach den Peptoninjektionen zunehmen, dann muß man mit letzteren aufhören.

So weit mir bekannt, war AULD der erste, der die Anwendung von Peptoninjektionen in der Therapie des Bronchialasthma empfohlen hat. Er hat intravenöse und intramuskuläre Injektionen angewendet und gibt an, sehr gute Erfolge gehabt zu haben. Er bevorzugt das Pepton II von ARMOUR gegenüber dem WITTE-Pepton, da ersteres angeblich weniger toxische Substanzen enthalte. Unsere Resultate mit Peptoninjektionen sind nicht so gut, wie die von AULD, wir haben es allerdings auch nicht ebenso eingehend geprüft, da wir es nur dann benutzt haben, wenn die Tuberkulinbehandlung nicht erfolgreich war. Wir neigen zu der Ansicht, daß in diesen Fällen Pepton ebenso wertlos ist.

### Schwefelinjektionen.

Während des letzten Jahres haben wir fast immer Injektionen von Schwefel anstatt von Milch gemacht. Die Schwefelinjektionen haben den Vorteil, daß man keine Anaphylaxie zu fürchten hat. Außerdem geben sie regelmäßigere Reaktionen.

Als Standarddosis haben wir 1 cc einer 1 proz. Schwefelsuspension in Olivenöl gewählt. Wenn man diese Dosis intramuskulär injiziert,

so wird sie bei den meisten Patienten in etwa 12 Stunden eine schmerzhaft, lokale Reaktion auslösen, die von einer allgemeinen Reaktion mit Fieber, Kopfweh usw. begleitet ist. Diese Reaktion dauert gewöhnlich 24 Stunden lang. Falls die allergischen Symptome sich während dieser Periode vermindern, ist es ratsam, diese Therapie fortzusetzen; aber wir bemühen uns dann immer, eine Dosis zu finden, die wenig oder gar kein Fieber macht und trotzdem noch den Zustand des Patienten bessert. Man wird hierfür etwa 0,2—0,5 cc von der 1 proz. Lösung geben müssen.

Wir haben auch andere Schwefelpräparate versucht. Darunter auch eine vollständig klare kolloidale Lösung, aber wir hatten den Eindruck, daß die einfache Suspension die bessere ist.

Diese Behandlung gibt manchmal bemerkenswerte Resultate und ist dagegen in anderen Fällen wertlos. In einigen Fällen von Asthma zusammen mit Gesichts- und Körperexzem, das jeder anderen Behandlung trotzte, erhielten wir in einer auffallend kurzen Zeit eine erstaunliche Besserung. Doch müssen wir hinzufügen, daß die Dosis von 1 cc der 1 proz. Suspension die allergischen Symptome auch verstärken kann, wie wir das in einem Fall gesehen haben. Später angewendete kleinere Mengen haben dann nachher vorzügliche Resultate gegeben.

Früher haben wir manchmal auch Injektionen mit Natriumnucleinat benutzt. Sie können gute Resultate geben. Wir ziehen aber den Schwefel vor.

#### Die Behandlung mit einem Extrakt aus menschlichen Hautschuppen.

Nachdem nahezu alle Allergische auf die Injektion eines Extraktes aus menschlichen Hautschuppen positiv reagieren, könnte angenommen werden, daß eine Behandlung mit diesen Extrakten sich erfolgreich erweisen wird. Wir haben einige Versuche in dieser Richtung gemacht, aber unsere Erfahrung erlaubt uns bisher noch nicht, endgültige Folgerungen zu ziehen.

#### Peptonbehandlung per os.

Französische Autoren haben gezeigt, daß bei einer Anzahl von Fällen allergischer Erkrankungen, in denen Nahrungsfaktoren für das Auftreten der Anfälle verantwortlich sind, Besserung oder sogar Aufhören der Anfälle erreicht werden kann, wenn die Patienten  $\frac{3}{4}$  Stunden vor jeder Mahlzeit  $\frac{1}{2}$  gm Pepton einnehmen. Diese Behandlung gibt mitunter bemerkenswerte Resultate, häufig aber absolut gar keine. Da sie gefahrlos ist, sollte man sie in jedem Falle, in dem Nahrungsfaktoren eine Rolle spielen können, versuchen. Doch haben wir 2 Fälle gesehen, in denen  $\frac{1}{2}$  gm Pepton (in einem Fall WITTE-Pepton, im anderen

ARMOURS-Pepton) einen Asthmaanfall innerhalb einer halben Stunde verursachte. In der letzten Zeit verordnen wir nur 250 mgm pro dosi. Das Pepton muß genau  $\frac{3}{4}$  Stunden vor jeder Mahlzeit eingenommen werden. Es sollte zwischen den Mahlzeiten keine Nahrung zugeführt werden. Wenn die Behandlung erfolgreich ist, so zeigt sich das schon nach einigen Tagen. 1–2 Monate lang muß fortgesetzt behandelt werden; dann kann man nach und nach aufhören. Falls nach den ersten Tagen keine Besserung der Symptome erreicht wird, erübrigt sich eine Fortsetzung der per os Gaben von Pepton.

#### Diät bei allergischen Erkrankungen.

In allen Fällen von allergischen Erkrankungen hat man danach zu forschen, ob nicht möglicherweise ein spezifischer Nahrungsfaktor vorhanden ist. Es gibt sicherlich echte Fälle von sogenannter „Anaphylaxie alimentaire“, aber sie sind sehr selten. Trotzdem spielen in den meisten Fällen von allergischer Erkrankung Nahrungsfaktoren eine Rolle. Nachdem wir gefunden hatten (siehe oben), daß beinahe alle Asthmatiker eine Störung des Harnsäure-Stoffwechsels zeigen, haben wir es uns zur Regel gemacht, unseren allergischen Patienten eine purinfreie Diät zu verschreiben (Fleisch, Fisch und Hülsenfrüchte sollen weggelassen werden). In den meisten Fällen hatten wir den Eindruck, daß diese Diät genützt hat und ließen sie dann mindestens ein Jahr lang einhalten. In gewissen Fällen muß man allerdings eine ganz andere Diät verordnen. Wir fanden, daß eine Anzahl von Patienten empfindlich gegen Milchprodukte sind, die man dann fortlassen muß; manchmal werden auch Eier schlecht vertragen. In diesen Fällen wird es natürlich nötig sein, Fleisch und Fisch als Nahrung zu erlauben, weil es sonst unmöglich wäre, die entsprechende Menge Eiweiß in der Nahrung zuzuführen.

Abgesehen von der Tatsache, daß purinreiches Fleisch von allen Allergischen gemieden werden muß, daß ferner eine bestimmte Gruppe Milchprodukte nicht verträgt und daß endlich in manchen seltenen Fällen eine spezifische Nahrungssubstanz die einzige Ursache der allergischen Anfälle ist, muß man noch einer Gruppe von Asthmatikern gedenken, die an den von uns als „Nutritive Form“ des Bronchialasthmas bezeichneten Anfällen leiden.

#### Nutritive Form des Bronchialasthmas.

In diesen Fällen spielen Nahrungsfaktoren in der Auslösung der Anfälle eine wichtige Rolle. Nur ist es nicht ein Nahrungsmittel oder eine Gruppe von Nahrungsmitteln, die schädlich sind, sondern nahezu alle Nahrungsmittel können Anfälle in größerem oder geringerem Grade hervorrufen.

VAREKAMP und der Verfasser haben eine Anzahl dieser Fälle als die „nutritive Form des Bronchialasthmas“ beschrieben. Nach unserer Erfahrung umfaßt diese Gruppe etwa 10 vH. aller Asthmatiker; doch spielen Nahrungsfaktoren noch in vielen anderen Fällen von Bronchialasthma und von anderen allergischen Erkrankungen eine weniger wichtige Rolle.

Jene Patienten, die an der nutritiven Form des Bronchialasthmas leiden, zeigen beständig leichte Symptome von Asthma mit mehr oder weniger häufigen Ausbrüchen schwerer Anfälle.

Wenn man diesen Patienten 24 Stunden lang alle Nahrung entzieht, kann man eine leichte Besserung ihres Zustandes erzielen. Die Entziehung aller Nahrung für weitere 24 Stunden wird vollständiges oder fast vollständiges Verschwinden aller asthmatischer Symptome verursachen. Jede Nahrung, die dann später gegeben wird, hat die Neigung, die Symptome wieder zur Erscheinung zu bringen; glücklicherweise sind aber manche Nahrungsmittel weniger schädlich, als andere. Gewöhnlich wird eine einfache Diät aus gekochtem Reis und Tee am besten vertragen. Gegessen sollte in kleinen Portionen und in häufigen Intervallen werden. Nach einigen Tagen sind Ergänzungen dieser einfachen Diät notwendig. Jedes neue Nahrungsmittel sollte dabei gewissenhaft gewählt und sein Einfluß auf den Zustand des Patienten genau beobachtet werden. Viele Patienten vertragen Milch, Butter, Gemüse und Brot, während andere nur mit Fleisch, Fisch, Eiern und Gemüse auskommen. Eine kleine Zahl von Patienten wird auf diese Weise leicht geheilt werden können; gewöhnlich aber erscheinen die asthmatischen Erscheinungen wieder, wenn man einen oder mehrere Tage lang wieder die vorige Nahrung gegeben hat. Dann ist es nötig, 1 oder 2 Fasttage einzuschalten und dann nochmals zu beginnen.

Weitere Einzelheiten können hier nicht besprochen werden. Es soll nur so viel bemerkt werden, daß es in nahezu allen Fällen glückte, die entsprechende Diät zu finden. Doch mißglückte es auch in einigen Fällen, trotzdem wir Gelegenheit hatten, sie während mehrerer Monate gründlich zu beobachten.

Das Vertragen oder Nichtvertragen eines gewissen Nahrungsmittels ist keinesfalls an feste Regeln gebunden. Ein Nahrungsmittel kann an einem Tage gut vertragen werden und an einem anderen Tage Anfälle verursachen. Man vergleiche diesbezüglich die schon oben zitierte interessante Arbeit von HAJÓS. In einem früheren Kapitel haben wir den Einfluß von klimatischen Faktoren besprochen. Es mag bemerkt werden, daß solche Faktoren auch die Diätkomponente beeinflussen können. Patienten, die bestimmte Nahrungsmittel an einem Orte sehr gut vertragen, waren gegen dieselben Nahrungsmittel an einem anderen, manchmal nicht mehr als 50 Meilen entfernten Orte überempfindlich.

### f) Die Therapie der allergischen Krankheiten im Zusammenhang mit dem Klima.

Im Laufe unserer Ausführungen wurde wiederholt die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß in vielen Fällen ein an allergischer Krankheit Leidender vollkommen anfallsfrei wird, sobald er an einen Ort mit anderem Klima geht oder selbst dadurch, daß er in das Spital kommt. Das gilt nicht nur für die holländischen Fälle, sondern auch für die Mehrzahl der Fälle in England, Norddeutschland, Amerika und den englischen und holländischen Kolonien. Wahrscheinlich besteht in beinahe allen anderen Ländern dieselbe Erscheinung.

Es ist nahezu sicher, daß jeder Patient, der im Spital anfallsfrei ist, auch an allen höher als 1500—1800 m liegenden Orten ganz normal und ohne jede Spur von allergischen Anfällen sein wird. Daraus ergibt sich die Frage, wie man diese Tatsache für die Therapie des allergischen Zustandes benutzen könnte. Es soll gleich hier bemerkt werden, daß eine Behandlung, die darin besteht, daß man den Patienten für einige Monate in die Berge schickt, gewöhnlich nur Enttäuschung bringen wird. Der Patient wird dort jedenfalls sehr glücklich sein und wird sich so wohl wie ein gesunder Mensch fühlen, solange er oben in den Bergen ist; aber nach seiner Heimkehr wird er in sehr kurzer Zeit in genau demselben Zustande, wie vor seiner Abreise sein. In vielen Fällen wird die Besserung nicht einmal so lange dauern, bis der Patient seine Heimat erreicht hat, sondern seine Anfälle können schon unterwegs auf der Heimreise beginnen. In einigen Fällen mußten wir sogar feststellen, daß sein Zustand während der ersten Wochen nach der Heimkehr schlechter war, als vor der Reise. Das ist ganz gut verständlich. Sobald der allergische Patient an einen Ort kommt, in dem die Luft frei von jenen, für ihn schädlichen Allergenen ist, wird er frei von Anfällen sein; aber er wird keinesfalls geheilt sein, insofern, als er seine Überempfindlichkeit nicht verliert. Diese Überempfindlichkeit, dieser allergische Zustand, bleibt unverändert während vieler Monate oder selbst vieler Jahre, trotzdem während der ganzen Zeit keine Anfälle vorgekommen sind. Der Verfasser hat zahlreiche Fälle gesehen, in denen die Überempfindlichkeit sich unvermindert selbst nach 6 oder 10 Jahren wieder gezeigt hat. Umgekehrt kann ein vollständiger Mangel an Allergenen sogar eine vorübergehend erhöhte Überempfindlichkeit verursachen, da mangels jeder Reaktion eine gewisse Widerstandskraft verloren werden kann.

Ein kurzer Aufenthalt im Gebirgsklima wird also im allgemeinen keine dauernde Veränderung im Zustand des Patienten mit sich bringen. Er wird ihm nur eine vorübergehende Frist gewähren. Wenn ein Patient finanziell und auch sonst unabhängig ist, spricht nichts dagegen, daß er ein- oder auch mehrmals im Jahre eine Erholung von den Anfällen genießt.

Wenn aber keine solche Unabhängigkeit besteht und ein vorübergehender Aufenthalt im Gebirge nur unter großen Schwierigkeiten und schweren Geldopfern erreicht werden kann, dann widerrät der Verfasser sehr ausdrücklich diesen Schritt. In solchen Fällen sollte alles daran gewendet werden, den Patienten zu Hause zu behandeln, und man sollte (wie oben besprochen) sogar vermeiden, den Patienten vorübergehend während der Behandlung ins Spital aufzunehmen. Nur in sehr schweren Fällen, bei Todesgefahr, muß man von dieser Regel abweichen. Solche Fälle können zur Spitalsbehandlung zugelassen oder ins Hochgebirge zur Behandlung gesandt werden.

Die ganze Frage bekommt aber eine andere Form, wenn es dem Patienten möglich ist, seinen Aufenthaltsort endgültig zu ändern. Für viele Leute ist das unmöglich; aber andererseits gibt es eine Anzahl von Allergischen, denen durch einen Wohnungswechsel ganz gut geholfen werden könnte, wenn sie nur wüßten, an welchen Ort sie gehen sollten. Ein Arzt, der schon eine Reihe von Allergiefällen behandelt hat, wird leicht in der Lage sein, allgemeine Ratschläge über Orte zu geben, die meistens „schlecht“, und über andere, die meistens „gut“ für Allergische sind. In jedem Falle wird aber der Patient selbst ausprobieren müssen, ob ein bestimmter Ort für ihn wirklich geeignet ist. Ehe er Schritte unternimmt, sich endgültig in einer bestimmten Stadt niederzulassen, sollte er sich vorübergehend, zumindest einige Wochen lang an dem Orte und außerdem so nahe wie möglich an dem Hause aufhalten, in welchem er voraussichtlich später leben wird, um auszuprobieren, ob er dort wirklich anfallsfrei ist oder nicht.

Ein wichtiger Punkt mit Bezug auf die Wahl eines ständigen Wohnortes soll hier erwähnt werden. Der Patient muß einen Ort wählen, in dem er gerade noch ungestört leben kann. Wenn z. B. ein Patient weiß, daß er ganz frei von Anfällen in einer Höhe von etwa 500 m ist, so wäre es ganz falsch, als beständigen oder vorübergehenden Wohnort einen Platz in 1800 m Höhe zu wählen und zwar aus folgendem Grunde.

Die allergenen Substanzen fehlen niemals vollständig in der Luft; es gibt mehr von diesen Substanzen in niedrigeren Höhen und weniger in den Bergen; sie fehlen aber niemals ganz.

Nun haben wir gesehen, daß ein vollständiger Mangel von Allergen in der Luft zu einem Verlust der Widerstandskraft des Patienten führen kann. Die einzige Möglichkeit, mehr oder weniger desensibilisiert zu werden, besteht darin, daß er in häufigen Kontakt mit der subliminalen Dosis des Allergens kommt. Es wird demnach für ihn zweckmäßig sein, einen Ort zu wählen, der nicht viel höher als der ist, den er noch gerade verträgt. Das wird ihn befähigen, täglich sein Allergen in kleinen subliminalen Dosen einzuatmen und er kann so seine Widerstandskraft steigern.

Muß ein solcher Aufenthalt in den Bergen wirklich dauernd sein? Gar oft ist das sicherlich der Fall. Ich habe Leute gesehen, die in einem bestimmten asthmafreen Teil von Kalifornien 10 und mehr Jahre gelebt haben und die doch nahezu am selben Tage, an dem sie wieder in Holland ankamen, Anfälle zeigten. Wir haben dasselbe auch bei Kindern beobachtet, die in Schulen in den Schweizer Bergen erzogen worden waren.

Andererseits muß aber zugegeben werden, daß der allergische Zustand besonders bei Kindern verschwinden kann, die einige Jahre lang im Gebirge gewohnt haben. Trotzdem sollte damit gerechnet werden, daß die Besserung nach einem Klimawechsel nicht anhält. Zeigt sich dann später, daß sich der allergische Zustand wirklich verloren hat, dann sollte das als glücklicher Zufall betrachtet werden, der im voraus nicht zu erwarten war.

Wir haben in dem vorigen Kapitel immer von der Wirkung des Gebirgsklimas gesprochen; doch braucht ein Klima, das für einen Asthmatiker gesund ist, nicht immer ein Gebirgsklima zu sein. Manchmal wird ein Seeklima oder irgendein anderes Klima, in dem die Allergene selten sind, ebensogut wirken. Selbst in Holland, wo es überhaupt keine Berge gibt, wird oft ein Wechsel des Wohnortes innerhalb der Landesgrenzen genügen. Nur in sehr ernsten Fällen wird das Gebirgsklima unentbehrlich sein.

Der Ausdruck „Allergene“, der in diesem Zusammenhang benutzt wird, ist kein bestimmter Begriff. Substanzen, die Allergene für einen in Holland geborenen Allergischen sind, brauchen es nicht für einen in Amerika geborenen zu sein. Trotzdem ist es auffallend, daß Asthmatiker aus den verschiedensten Ländern dieselben Orte als schlecht oder gut bezeichnen. Und man kann jedem Allergischen, für den klimatische Faktoren überhaupt irgendeine Rolle spielen, mit nahezu vollkommener Sicherheit voraussagen, daß Gebirgsluft, etwa in der Höhe von 1500 m, ihm sehr wohlthun wird.

Gebirgsklima zusammen mit antiallergischer Behandlung.

Die Behauptung, daß ein kurzfristiger Klimawechsel den Zustand des Patienten nicht wesentlich bessert, gilt nicht für die Fälle, in denen der Patient während seines Aufenthaltes im Gebirgsklima antiallergisch behandelt wird. Das ist ein Punkt, der sehr betont werden muß. Die Ärzte in Höhenklimasanatorien sollten sich mit der Technik der antiallergischen Behandlung bekannt machen; wenn sie die richtige Behandlung anzuwenden verstehen, ist auch die Möglichkeit vorhanden, dem Patienten wirklich zu nützen.

In gewisser Beziehung sind diese Ärzte in einer schwierigen Lage, da ihre Patienten keine Anfälle in den Sanatorien bekommen und es

folglich für den Arzt äußerst schwierig ist, zu beurteilen, ob die anti-allergische Behandlung weit genug fortgeschritten ist. Andererseits besteht für den Arzt im Gebirgssanatorium nicht wie für den, der zu Hause eine antiallergische Therapie betreibt, die Möglichkeit, daß er zuviel Allergen injiziert, weil letzterer nicht weiß, wieviel von dem oft unbekanntem Allergen in einem bestimmten Moment in der Luft vorhanden sein mag. Im Gebirge ist diese Menge unwesentlich, so daß der Arzt dort viel weniger zu befürchten hat.

#### Das miasmenfreie Zimmer.

Für viele Patienten ist es unmöglich, auch nur vorübergehend ihren Wohnort zu verändern. Einer großen Anzahl unter ihnen kann man mit einer Tuberkulintherapie oder irgendeiner anderen Form der anti-allergischen Behandlung helfen. Trotzdem bleibt es eine bekannte Tatsache, daß einer ansehnlichen Zahl von schweren Fällen bisher durch keine der bekannten therapeutischen Maßnahmen geholfen werden konnte. Wenn sie — wie es fast immer der Fall ist — zum „Klima-Typus“ gehören, dann könnte ein ständiger Aufenthalt im Gebirge sie retten; aber — wie gesagt — ist das oft unmöglich, da viele Leute ihren Lebensunterhalt nur an bestimmten Orten finden können. Unter diesen Umständen kann dem Patienten immer noch auf einem Wege, den wir schon oben besprochen haben und der sich bereits als erfolgreich erwiesen hat, geholfen werden. Der Patient wird dann in ein sogenanntes miasmenfreies Zimmer des Typus I oder Typus II gebracht (siehe S. 50).

Eine Bemerkung muß hinzugefügt werden. Wenn man die Therapie der miasmafreen Kammer für einen Patienten annimmt, so bedeutet das nicht, daß er nun fortwährend, bei Tag und Nacht, in der Kammer sein muß. Es gibt Leute, die die Luft an einem bestimmten Platze nicht länger als eine Stunde lang vertragen. Sie werden an solchen Orten fortwährend in einem asthmatischen Zustand, demnach im Bette sein. Für diese Leute wäre dann von zwei Übeln immerhin noch das kleinere, daß sie sich ständig in einem Raume aufzuhalten hätten, in dem sie anfallsfrei sind. Viele andere allergische Patienten sind fähig, die Einatmung der Miasmen einen halben oder sogar einen ganzen Tag lang zu ertragen. Diesen kann man helfen, wenn sie sich nur während der Nacht in einer miasmafreen Kammer aufhalten, eventuell auch während eines Teiles des Tages. Da man die miasmafreen Kammer so groß machen kann, wie man will, kann man ihr auch jeden beliebigen Komfort geben. So wäre eigentlich von diesem Standpunkt aus nichts gegen das ganze System einzuwenden. Die einzige wirkliche Schwierigkeit ist die finanzielle Seite der Frage. Der Preis der Kammer müßte so niedrig sein, daß die Mehrzahl der Leute fähig wäre, sie zu kaufen. Für die Zimmer des Typus I ist diese Frage wohl schon als gelöst zu be-

trachten, für Typus II noch nicht. Abgesehen davon ist aber der Verfasser in der Lage, zu konstatieren, daß es prinzipiell möglich ist, durch Benutzung der miasmafreen Kammer Allergiker zu heilen, die zu dem klimatischen Typus gehören. Und es soll wiederholt werden, daß der klimatische Typus des Asthmas in unserem Lande mehr als 80 vH. aller Fälle und allem Anschein nach einen nicht viel niedrigeren Prozentsatz in England, in Norddeutschland, in Amerika und in den Kolonien umfaßt<sup>1)</sup>.

Die intravenöse Therapie der allergischen Erkrankungen.

Zahlreiche Substanzen sind für eine antianaphylaktische oder skeptophylaktische intravenöse Behandlung bei Asthma und anderen allergischen Erkrankungen empfohlen wurden. Intravenöse Injektionen von Calciumchlorid (Asenil), hypertonischem NaCl oder Glucoselösungen usw. wurden vorgeschlagen. Der Verfasser hat sie einigemale bei sehr schweren Fällen verwendet, hat aber niemals Erfolge gesehen. Bei leichten Fällen war diese Therapie unnötig, da auch andere Methoden genügten.

AULD hat intravenöse Peptoninjektionen bei Bronchialasthma empfohlen und referiert über gute Erfolge. Theoretisch ist kein Grund vorhanden, warum die Peptonbehandlung, die per os oder subcutan erfolgreich ist, nicht auch intravenös ebenso erfolgreich sein sollte. Soweit ist nichts gegen diese Therapie einzuwenden.

Nichtsdestoweniger hat der Verfasser den Eindruck, daß bei einem Allergischen jede intravenöse Injektion gefährlich werden kann. In Anbetracht aller Schwierigkeiten und zweifelhaften Kenntnisse über diese Krankheiten, wird man im allgemeinen sagen müssen, daß bei diesen Patienten das kolloidale Gleichgewicht des Blutes leicht gestört werden kann. Das ist durch die Schule von WIDAL klar demonstriert worden (siehe oben). Es ist sicher, daß nichts so leicht das Gleichgewicht stören kann wie eine intravenöse Injektion. Dementsprechend sind Fälle bekannt, in denen die einfache Injektion von Glucose, Salzlösung oder eine Injektion von einem Tropfen Pferdeserum oder irgendeine gewöhnliche Dosis von Salvarsan einen Asthmatiker getötet hat; und nachdem ich sogar gesehen habe, daß schon das Einnehmen von  $\frac{1}{2}$  g Pepton per os einen Anfall verursachen kann und daß intracutane Injektionen von Spuren von Allergen gefährlich sein können, habe ich mich entschlossen, allergischen Patienten niemals intravenöse Injektionen zu geben, wenn ich sie nur irgendwie vermeiden kann.

Selbst wenn die Therapie der allergischen Erkrankungen von einem Arzt ausgeführt wird, der sehr bewandert in diesen Fällen ist, bleibt

---

<sup>1)</sup> Nach den bisherigen Erfahrungen an 80 in der Klinik für allergische Krankheiten in Leiden behandelten Fällen, genügt für die Mehrzahl der Patienten ein Zimmer des Typus I.

sie immer noch gefährlicher als die Behandlung irgendeiner anderen internen Krankheit. Deshalb glaubt der Verfasser auch, daß es unerwünscht ist, die Gefahren dadurch zu vergrößern, daß man die intravenösen Injektionen in die antiallergische Therapie einführt.

Im vorstehenden hat der Verfasser versucht, einen allgemeinen Überblick über die Diagnose und die Behandlung der allergischen Krankheiten zu geben. Es dürfte nun zweckmäßig sein, im folgenden eine kurze Beschreibung unserer allgemeinen Behandlungsmethoden bei den verschiedenen Formen der Allergie zu geben.

## G. Die Therapie des Bronchialasthmas.

In seltenen Fällen wird ein genaues Ausfragen des Patienten die Ursache der Anfälle aufklären; wenn dem so ist, dann muß man versuchen, die Angaben des Patienten zu verifizieren, indem man ihn Luft atmen läßt, die das Antigen enthält, oder indem man ihm letzteres als Nahrung zuführt, falls ein Nahrungsmittel verdächtigt wird.

Auch kann man versuchen, das ursächliche Moment mit Hilfe von Cutanreaktionen zu finden; sie werden aber nur in wenigen Fällen erfolgreich sein. Dann können intradermale Proben gemacht werden; aber, wie ausführlich besprochen wurde, zeigen diese gewöhnlich nur, daß der Patient überempfindlich gegenüber verschiedenen Allergenen ist, also zu den Allergikern gehört, ohne daß sie die Möglichkeit geben, die wirkliche Ursache oder die verschiedenen in Betracht kommenden Faktoren zu identifizieren; dasselbe Resultat kann man jedoch auch durch die intracutane Injektion des Extraktes von menschlichen Haarschuppen erhalten.

Alle benutzten Extrakte können einfache wässrige Extrakte des zu untersuchenden Materiales sein.

Wir gehen bei diesen Untersuchungen in den letzten Jahren folgendermaßen vor. Zuerst wird festgestellt, ob überhaupt ein Fall von Allergie vorliegt. Meistens genügt hierzu die Anamnese. In zweifelhaften Fällen wird die Intracutanprobe mit Menschenhautschuppenextrakt gemacht. Dann werden einige cutane Impfungen mit verschiedenen Allergenen ausgeführt. Wir benutzen meistens einige Tierhaare, Fleisch- und Fischsorten, sowie Crustaceen, weiter einen Extrakt aus Federn eines bestimmten Kopfkissens (siehe oben S. 32), der als P.S. bezeichnet wird. Ebenso wird auch ein Extrakt H. benutzt, der aus mit Milben infiziertem Hafer hergestellt ist.

Um das Anbringen von zu vielen Hautscarificationen zu vermeiden, haben wir Mischungen von verschiedenen Extrakten gemacht. Die Genauigkeit der Diagnose wird dadurch etwas geringer, aber es hat den Vorteil, daß schneller gearbeitet werden kann, so daß jeder Patient

in ( $\frac{3}{4}$ —1 Stunde) vollständig untersucht werden kann. Fällt eine Mischreaktion positiv oder zweifelhaft aus, so muß sie mit jedem einzelnen Bestandteil wiederholt werden.

Meistens wählen wir folgende Kombinationen zu Cutanproben mit flüssigen Extrakten:

1. Tierhaare (Pferd, Katze, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus).
2. Fische (Schellfisch).
3. Fleisch (Rind, Schwein).
4. Crustaceen.
5. P.S. (Federn aus einem bestimmten Kopfkissen).
6. H. (Milben enthaltender Hafer).
7. Kontrolllösung (0,5 vH. Phenol enthaltende Kochsalzlösung).

Meistens wird auch eine intracutane Injektion mit 0,05 cc

Q. (Kapok mit *Aspergillus fumigatus* infiziert) gemacht.

Wenn die Möglichkeit besteht, daß andere Nahrungsmittel — Eier, Milch, Getreide usw. als Allergene in Betracht kommen, so machen wir meistens die Cutanproben mit dem natürlichen Material, d. h. es wird auf Hautscarificationen eine kleine Menge frisches Ei, Milch, gepulverter Reis oder Getreide usw. gebracht und eventuell ein Tropfen  $\frac{1}{10}$  n NaOH hinzugegeben.

Bei 100 Asthmatikern, die in der letzten Zeit auf diese Weise untersucht wurden, fanden wir:

	Positiv
Tierhaare . . . . .	7
Fische und Schaltiere . . . . .	6
Fleisch . . . . .	4
P.S. . . . . .	21
H. . . . .	23

Überdies noch Q. intracutan in 42 Fällen positiv.

Hieraus geht hervor, daß wir sogar mit den Cutanproben in etwa 60 vH. der Fälle eine positive Reaktion finden. Bei Verwendung der Intracutanreaktionen kommen wir zu noch höheren Zahlen und falls die Reaktionen auf Menschenhautschuppen auch mitgerechnet werden, auf 90—95 vH. Daraus darf aber bei weitem nicht geschlossen werden, daß in 90 vH. der Fälle das kausale Agens bekannt wäre. Das geht schon daraus hervor, daß 23 vH. positiv bei Anwendung von Extrakt aus Hafer mit Milben sind, wie wohl man nicht sicher ist, daß alle mit derartigem Material in Berührung kommen, und noch eklatanter liegt der Fall bei Verwendung von P.S. Hierauf reagieren 21 vH. der Fälle, wiewohl bei weitem nicht alle von diesen Menschen eine Federmatratze oder ein Kissen haben.

Wenn die Ursache der Anfälle auf dem beschriebenen Wege gefunden wurde, dann überzeugen wir uns zuerst, ob es möglich ist, den Patienten vor der Berührung mit diesen Substanzen zu schützen. Wenn es sich um ein Nahrungsmittel handelt, dann kann man es gewöhnlich leicht vermeiden; wenn aber die Substanz durch Einatmung wirkt, dann wird es schwieriger sein, die Berührung mit ihr zu umgehen. Wenn es unsicher ist, ob die Substanz vermieden werden kann, oder wenn es unmöglich ist, sie zu vermeiden, dann muß mit der Behandlung begonnen werden. Hierzu hat man intracutane Hautproben mit verschiedenen Verdünnungen des Extraktes zu machen. Als erste therapeutische Dosis gibt man meistens 0,1 cc von der geringsten Konzentration des Extraktes, die eben noch eine positive Hautreaktion macht<sup>1)</sup>. Dieser Extrakt wird dann jeden zweiten Tag oder zweimal in der Woche in steigenden Dosen injiziert. Wir geben gewöhnlich 0,3 cc als zweite Injektion und 1 cc als dritte. Dann geben wir 0,3 cc von der nächsten Verdünnung, dann 0,5 cc oder 1 cc dieser Verdünnung usw., wie das schon früher beschrieben worden ist.

Wenn das ursächliche Moment nicht gefunden werden kann und die Hautreaktionen (z. B. mit einem Extrakt von menschlichen Haarschuppen) zeigen, daß es sich nichtsdestoweniger um einen Fall von Überempfindlichkeit handelt, so ist die nächste Aufgabe, uns zu überzeugen, ob nicht klimatische Faktoren eine Rolle spielen. Wenn das der Fall ist, was auch gewöhnlich so sein wird, dann muß man diesen Tatbestand dem Patienten erklären und es muß ihm gesagt werden, daß er, wenn möglich, seinen Aufenthaltsort verändern muß, wenn er für sein weiteres Leben frei von Anfällen sein will. In manchen Fällen wird eine Ortsveränderung innerhalb des Landes genügen. Immerhin werden in schweren Fällen auch größere Ortsveränderungen notwendig sein. Allerdings können bestimmte Anweisungen über ein bestimmtes Klima, das für jeden Patienten gut ist, nicht gegeben werden. Aber ganz allgemein kann man doch sagen, daß jeder hochgelegene Ort einen guten Einfluß auf Asthmatiker hat. Es möge wiederholt werden, daß es aus den oben erwähnten Gründen zweckmäßig ist, einen Ort in jener Höhenlage zu wählen, in der sich der Patient noch eben frei von Anfällen fühlt. So hat er die besten Aussichten, desensibilisiert zu werden. Wünscht der Patient soweit geheilt zu werden, daß er später wieder in seine Heimat zurückkehren kann, dann wird er während seines Gebirgsaufenthaltes auch behandelt werden müssen.

<sup>1)</sup> Wie schon oben erwähnt wurde, geben wir meistens als erste Dosis eine Quantität, die erfahrungsgemäß noch nie eine allgemeine Reaktion hervorgerufen hat und arbeiten dann in dieser Höhe. Von den meisten unserer Extrakte ist die erste Dosis 0,1 cc der Verdünnung 1:100 000. Bei Heufieber gehen wir anders vor (siehe S. 104).

In den zahlreichen Fällen, in denen eine Veränderung des Wohnsitzes unmöglich ist, muß ein anderer Weg verfolgt werden, und es muß eventuell eine nicht spezifische antiallergische Therapie eingeleitet werden. Es soll dann aber erst die Frage entschieden werden, ob dem Patienten durch ein miasmenfreies Zimmer zu helfen ist. Am leichtesten läßt sich das entscheiden, wenn man über eine entsprechend eingerichtete Klinik verfügt. In einer derartigen Klinik sollen einige Zimmer des Typus I und einige Zimmer des Typus II vorhanden sein. Die Klinik soll sich nicht in einer asthmafreen Stadt, sondern gerade in einer Gegend befinden, in der das Asthma häufig vorkommt, also viel Miasmen in der Luft schweben. Es ist ohne weiteres klar, daß im Hochgebirge, wo die Patienten ohnehin anfallsfrei sind, mit einem „Miasmenfreien Zimmer“ nichts auszurichten ist.

Man bringt den Patienten erst in ein Zimmer Typus I. Falls er dort seine Anfälle innerhalb von 2 Tagen verliert, ist — unter der Voraussetzung, daß die Gegend, in der die Klinik steht, nicht wesentlich miasmenfreier ist als die Gegend, in der der Patient wohnt —, anzunehmen, daß der Patient auch zu Hause in einem derartigen Zimmer anfallsfrei sein wird. Man wird ihm dann raten, ein derartiges Zimmer sich anzuschaffen.

Hatte der Patient vor dem Aufenthalt in der Klinik zu Hause nicht beständig Anfälle, so wird man ihn natürlich länger im Zimmer halten müssen, um zu entscheiden, ob ihm das nützt. Das ist aber in den meisten Fällen keine schwere Aufgabe, weil die meisten Klimaasthmatiker auch in ihrer anfallsfreien Zeit objektiv wahrnehmbare Symptome zeigen (Rasseln, Pfeifen) und sich morgens etwas „dyspnoisch“ fühlen.

Verliert der Patient im Zimmer Typus I seine Anfälle nicht, so bringt man ihn in Zimmer Typus II. Wenn er dort anfallsfrei ist, so kann man sicher sein, daß er zu Hause in einem derartigen Zimmer auch nie Anfälle haben wird, falls außerdem dafür gesorgt wird, daß er zu Hause dieselbe Diät wie in der Klinik hält. Die Bedingung, welche bei Typus I gestellt werden mußte, daß nämlich die Gegend, in der die Klinik liegt, nicht miasmenfreier sein darf als der Wohnort des Patienten, gilt für den Typus II nicht, weil in dieses Zimmer gar keine Miasmen eindringen können.

Wenn der Patient ein Zimmer Typus I oder Typus II sich zu Hause einrichten läßt, muß er außerdem noch antiallergisch behandelt werden, um zu erreichen, daß er auch außerhalb des Zimmers schlafen kann.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß in jedem Fall das Bettmaterial beim Einrichten des Zimmers neu gekauft und alle zwei Monate sterilisiert werden muß.

Für diejenigen Patienten, die sich kein eigenes Zimmer einrichten lassen wollen oder können, ist es doch wichtig, die Probe in der Klinik

zu machen, weil man dann während der weiteren Behandlung wenigstens immer einen Ort weiß, an dem der Patient im Notfalle, wenn es ihm einmal sehr schlecht geht, gut untergebracht werden kann. Für die ganz schweren Klimafälle kann letzteres sehr wichtig sein.

Von den zahlreichen Arten der nicht spezifischen Therapie, die bei der weiteren Behandlung der Patienten in Betracht kommen, wählen wir immer die Tuberkulinbehandlung als Anfang. Im Laufe der letzten Jahre haben wir, den Veröffentlichungen über den Nutzen anderer Methoden folgend, oft auch andere Substanzen versucht, wie Vaccine, Pepton usw., aber wir mußten immer wieder zur Tuberkulinbehandlung zurückkehren. Allerdings wollen wir durchaus nicht behaupten, daß dies eine ideale Behandlung sei. Wir finden nur, daß sie sehr oft hilft und für viele Fälle die beste Behandlungsmethode ist, über die wir verfügen. Die Regeln für die Anwendung der Tuberkulinbehandlung sind bereits beschrieben. Mit Bezug auf die unlängst erschienene Veröffentlichung von CHEINISSE, in welcher unsere Methode kritisiert wird, möchten wir noch einige weitere Bemerkungen hinzufügen.

CHEINISSE bezweifelt, daß die Tuberkulinbehandlung erfolgreich ist, und zwar aus zwei Gründen:

1. Wir legen jeden Patienten 2 oder 3 Wochen lang ins Bett, und es sei bekannt, daß häufig die Anfälle in der Klinik aufhören.

2. Wir haben nicht nur Tuberkulin-, sondern auch Adrenalininjektionen gegeben, und außerdem noch Kodein, Kaliumjodid und Diätbehandlung usw. angewendet. Es kann nicht verneint werden, daß in dieser Kritik eine gewisse Wahrheit liegt, trotzdem wir ja schon in unserer ersten Mitteilung (15) ausgeführt haben, daß nach unserer Erfahrung diese Hilfsmittel allein niemals den Zustand so bessern, daß die Heilung auch nach ihrer Anwendung bestehen bleibt, so daß es tatsächlich nur das Tuberkulin ist, das die Therapie wirkungsvoll macht.

Außerdem haben wir in den letzten Jahren unsere Methode auch geändert, so daß die Kritik von CHEINISSE nicht länger zutrifft. Erstens nahmen wir die Patienten, wenn es irgendwie vermeidbar war, nicht mehr zur Behandlung ins Spital auf. Dadurch wurden unsere Resultate innerhalb der ersten Woche der Behandlung scheinbar weniger gut als früher, besonders, seit wir auch die erste Dosis vermindert haben. Aber nach einigen Wochen sind unsere Resultate sogar noch besser als früher. Außerdem haben wir auch wiederholt bei unseren Patienten die ambulatorische Behandlung eingeführt, ohne daß wir ihnen Adrenalin, Codein oder irgendeine andere Arznei gegeben haben, und die Resultate waren sehr oft recht gut. Es ist aber klar, daß man in bestimmten Fällen nicht das Recht hat, den Patienten die anderen Hilfsmittel vorzuenthalten, selbst wenn die Tuberkulintherapie den wesentlichen Teil der Behandlung darstellt.

Wie gesagt, Tuberkulin ist keine ideale Arznei und viele Fälle bleiben auch nach der Tuberkulintherapie unverändert oder werden nur ungenügend gebessert. Bei diesen Patienten versuchen wir, eine Besserung durch die Injektion von Schwefel oder Milch zu erreichen. Das wird häufig gelingen und wenn dem so ist, dann hat man diese Therapie, wie oben ausgeführt, noch längere Zeit fortzusetzen. Gewöhnlich wird Milch und Schwefel am besten in jenen Fällen wirken, die auch auf die Tuberkulinbehandlung mehr oder weniger reagieren; wir haben aber auch Patienten gesehen, deren Zustand durch Tuberkulin überhaupt nicht beeinflußt werden konnte, die aber nach einer Injektion von Schwefel oder Milch bedeutende Besserung zeigten.

Wenn Tuberkulin-, Schwefel- und Milchinjektionen ohne Erfolg sind, ist es fast sicher, daß der Patient außerordentlich empfindlich gegenüber klimatischen Faktoren ist und gewöhnlich werden dann auch alle anderen Maßnahmen, die man unternimmt, wie Vaccine-, Autovaccine- oder Peptontherapie usw. erfolglos sein. In diesen Fällen wird es unbedingt nötig sein, die Klimaeinflüsse in irgend einer Weise zu neutralisieren. In ganz schweren Fällen wird man sich trotz allen theoretischen Bedenken dazu entschließen müssen, die Patienten wenigstens zeitweise innerhalb der Klinik in einem miasmenfreien Zimmer unterzubringen oder sie ins Gebirge zu schicken.

Wir verordnen regelmäßig allen Asthmaleidenden zuerst eine purinfreie Diät; wenn aber nach einigen Wochen keine Besserung bemerkbar ist, geben wir eine Diät, die vollständig frei von Milchprodukten ist. Wenn diese den Zustand nicht merklich verbessert, kehren wir wieder zur purinfreien Kost zurück.

Wie oben ausgeführt, wird der Patient zuerst ausgefragt, ob nicht die Möglichkeit vorliege, daß gewisse spezifische Nahrungsmittel für ihn schädlich sind. In fraglichen Fällen hilft die cutane Hautreaktion. Es ist auch erwähnt worden, daß in der größeren Mehrzahl der Fälle keine spezifischen Nahrungsfaktoren gefunden werden. Aber selbst dann ist es möglich, daß Nahrungseinflüsse irgendwie in Betracht gezogen werden müssen. Es gibt eine sehr einfache Weise, dies während der Behandlung herauszufinden. Der Patient wird gebeten, 48 Stunden lang zu fasten (24 Stunden sind nicht genügend). Wenn die Symptome nach dieser Zeit sich nicht ausgesprochen bessern, dann kann man nur wenig von einer Diättherapie erwarten. Wenn aber der Zustand des Patienten sich während des Fastens stark gebessert hat, dann ist das Vorhandensein von Nahrungsfaktoren wahrscheinlich und es ist nun festzustellen, ob ein spezifischer Faktor eine besondere Rolle dabei spielt oder ob der Patient zu jener nutritiven Form des Bronchialasthmas gehört, die in einem früheren Kapitel beschrieben worden ist.

Die Therapie und die Diätordnung in Fällen, in denen Nahrungsfaktoren eine Hauptrolle spielen, ist bereits besprochen worden.

. \* \* \*

Wiewohl es unsere Absicht ist, in diesem Buch nur die interne und besonders die antiallergische Behandlung der allergischen Krankheiten zu besprechen, müssen wir doch erwähnen, daß in der letzten Zeit zwei neue Behandlungsmethoden für Asthma bronchiale empfohlen worden sind; es sind das die Röntgenbestrahlung und die Durchtrennung des Halssympathicus. Bei ersterer Methode entstehen im Körper sicher abnorme Stoffwechselprodukte und es ist sehr wahrscheinlich, daß mindestens ein Teil der Erfolge der Röntgentherapie auf das Konto der „Proteintherapie“ zu schreiben ist, wie das auch von verschiedenen Autoren anerkannt wird.

Die Erfolge der Sympathicotomie scheinen in gewissen Fällen sehr gut zu sein. Theoretisch möchte ich das Bedenken äußern, ob man nicht durch die Ausschaltung des Sympathicus dem Körper einen seiner Schutzmechanismen raubt. Man wird abwarten müssen, ob die Erfolge der Therapie von Dauer sind. Verfasser hat über diese Therapie keine eigenen Erfahrungen.

## H. Die Therapie des Heufiebers.

Die Therapie des Heufiebers ist viel einfacher, als die Therapie des Asthmas und das gilt noch mehr bezüglich seiner Diagnose. BLACKLEY, der zuerst die wirkliche Ursache des Heufiebers erkannt hat und der deshalb eigentlich der Begründer der modernen Lehre der allergischen Erkrankungen ist, hat bereits gewußt, daß bei Heufieberpatienten nicht nur die Schleimhäute oder die Conjunctiva und die Nase überempfindlich für Pollen sind, sondern daß auch die Haut eine starke Reaktion gegenüber Pollen zeigt, wenn diese auf eine Scarification übertragen werden. Soweit ich weiß, gibt es keine Ausnahme von der Regel, daß jeder, der an Heufieber leidet, positive Hautreaktionen mit denselben Pollen, die seine Anfälle verursachen, zeigt; allerdings geht die Intensität der beiden Reaktionen nicht parallel. Wir neigen zu der Ansicht, daß die Reaktion der Conjunctiva spezifischer ist, als die der Haut.

Bei den Frühfällen von Heufieber, nämlich bei den Fällen, die ihre Symptome nur während der ersten Sommermonate, von Mai bis Juli, bekommen (wobei kleine Unterschiede von Land zu Land und von Jahr zu Jahr sich zeigen), sind die Pollen der verschiedenen Gräser und Getreide gewöhnlich das ursächliche Moment. Von den verschiedenen Gräsern ist Timothee das wichtigste. Wer Proben von Timothee- und Roggenpollen besitzt, der wird fähig sein, die Diagnose und Therapie in vielen Frühfällen von Heufieber durchzuführen. Es gibt Patienten,

die schon im März oder April an Heufieber leiden; dann muß man an Hyazinthenpollen denken. Auch Krokus und Narzissen kommen eventuell in Betracht. Einer Überempfindlichkeit gegen Tulpen bin ich noch nie begegnet.

Pollen und Pollenextrakte können bei einigen Firmen gekauft werden, die sich hierauf spezialisiert haben. Wir ziehen es vor, immer einen Bestand von verschiedenen Arten getrockneter Pollen zu haben und machen die Extrakte und die verschiedenen Verdünnungen je nach Wunsch. Timothee und Roggen können, wie erwähnt, gekauft werden; aber ein Arzt, der Aussicht hat, viele Heufieberpatienten behandeln zu müssen, sollte auch einen geringen Bestand von Pollen verschiedener anderer Gräser vorrätig halten. Es ist nicht schwer, Pollen zu sammeln. Während der Blütezeit muß eine genügende Menge von Pflanzen gepfückt werden; diese kommen dann in Zylinder, die auf einem großen Stück Filterpapier stehen. Jeden Tag werden die Pflanzen berührt und ein wenig geschüttelt, so daß die Pollen auf das Papier fallen. Diese Pollen werden gesammelt, getrocknet und in kleinen Fläschchen aufgehoben, in welchen sie sich dann 2 Jahre oder länger halten.

Bei den Spätfällen von Heufieber, bei denen sich die Symptome im September oder Oktober zeigen, oder in den gemischten Fällen, muß man den verschiedensten Blumen besondere Aufmerksamkeit zuwenden (Chrysanthemum, Dahlia, Clematis, Spartina, Aster usw.). Die in Betracht kommende Art wird von Ort zu Ort verschieden sein. Ein Specialist in der Behandlung von allergischen Kranken wird einen Bestand von Pollen der wichtigsten Blumen nötig haben, die in seiner Nachbarschaft am häufigsten sind.

Manche Ärzte umgehen diese Schwierigkeit dadurch, daß sie zur Diagnose und Behandlung sogenannte polyvalente Extrakte benutzen, die verschiedene Pollen enthalten. Der Verfasser glaubt, daß diese Methode falsch ist. Viele Patienten werden gegenüber mehreren Pollen empfindlich sein und auch der Grad der Empfindlichkeit gegenüber jeder Pollenart wird verschieden sein. Demnach kann eine Dosis, die genug von einer Pollenart enthält, 100 mal zuviel von einer anderen oder zu wenig von einer dritten enthalten. Deshalb muß sie meiner Ansicht nach, wenn man überhaupt die Pollenbehandlung anwendet, mit Extrakten von jeder Pollenart einzeln durchgeführt werden.

Die einfachste Methode, die Diagnose eines Heufieberfalles zu stellen, besteht darin, daß man eine Reihe von Hautscarificationen am Vorderarm des Patienten macht und in jede eine kleine Menge von Pollen, zusammen mit einem Tropfen Wasser oder 0,1 norm. NaOH träufelt. Ist der Patient empfindlich gegenüber Pollen, dann wird er eine große, weiße Quaddel bekommen, umgeben von einer breiteren rötlichen Zone, und oft wird er über Jucken in der Umgebung der Quaddel klagen.

Auf diese Weise kann eine spezifische Diagnose leicht in einer Stunde gestellt werden. Nur in den seltenen Fällen von Überempfindlichkeit gegenüber einer sehr selten vorkommenden Pflanze können Schwierigkeiten entstehen.

Wenn der spezifische Faktor gefunden ist, dann kann man mit der spezifischen Behandlung anfangen. Viele Autoren empfehlen mit der Behandlung früh im Jahre, z. B. in der ersten Hälfte des Februar, zu beginnen. Sie geben am Anfang Injektionen in starken Verdünnungen und steigern die Dosis jedesmal, indem sie versuchen, eine möglichst hohe Dosis zu erreichen, um vollständige Desensibilisierung oder Immunisierung zu erzielen. Möglicherweise kann diese Methode gute Resultate geben. Aber zweifellos mißglückt sie auch oft. Große Dosen können sogar den Zustand des Patienten verschlechtern.

Nachdem der Verfasser und seine Mitarbeiter bemerkt hatten, daß in manchen Fällen eine spezifische Behandlung, die durch andere nach der eben beschriebenen Methode angewendet worden war, erfolglos blieb, während eine Tuberkulinbehandlung Besserung zur Folge hatte, haben sie nachfolgendes Verfahren für die Behandlung des Heufiebers angewendet: Etwa im Februar wird eine spezifische Diagnose gestellt und die Hautempfindlichkeit wird quantitativ durch intracutane Injektionen unserer Standardextrakte aus spezifischen Pollen bestimmt. Dann wird weiter keine Polleninjektion gegeben, sondern es wird mit der Tuberkulinbehandlung begonnen. Zuerst werden kleine Dosen gegeben, etwa 1:1000000; sie werden dann so lange erhöht (siehe oben), bis eine lokale Hautreaktion beobachtet wird; dann wird die Dosis nicht weiter gesteigert (immerhin kann sie später eventuell noch geändert werden), sondern es werden während der ganzen Saison wöchentlich Injektionen damit gegeben. In schweren Fällen von Heufieber genügt dieses Vorgehen möglicherweise nicht, um die Anfälle zu verhindern; dann werden, sobald die ersten Anzeichen der Anfälle sich bemerkbar machen, kleine Dosen von Pollenextrakten injiziert. Die erste Dosis, die injiziert wird, beträgt 0,1 cc von einer Lösung, die eben noch eine positive Hautreaktion gegeben hat und diese Dosis wird nach und nach erhöht, bis das gewünschte Resultat (nämlich das Aufhören der Anfälle) erreicht worden ist. Diese Dosis kann, wenn nötig, jeden zweiten Tag injiziert werden; in den meisten Fällen wird man sie aber nur gelegentlich benutzen müssen.

Im nächsten Jahre muß ebenso verfahren werden, aber die Anzahl von Polleninjektionen wird viel geringer sein, als im vorangegangenen Jahr, und im dritten Jahre wird der Zustand noch viel besser sein. Unsere Erfahrung mit der kombinierten Methode reicht nicht weiter zurück als 4 Jahre. Wir sind aber von ihrer Wirksamkeit überzeugt. So haben wir mit gutem Erfolg eine Anzahl von Patienten be-

handelt, die mit ausschließlicher Pollenbehandlung keinen guten Erfolg gaben. Da es sicher ist, daß die Pollenbehandlung allein auch erfolgreich sein kann und wir andererseits gefunden haben, daß manchmal auch die Tuberkulinbehandlung allein guten Erfolg hat, in unseren kombinierten Serien dagegen alle Patienten gebessert und manche vollständig von ihren Anfällen befreit wurden (nahezu alle diese Fälle waren sehr schwer, die schon jede andere Methode versucht hatten), so bevorzugen wir letztere gegenüber der einfachen, oben beschriebenen Methode.

Manchmal konsultiert uns der Patient zum erstenmal während der Heufiebersaison. Das Beste ist in diesem Falle, seine Empfindlichkeit gegenüber Pollen zu erproben und dann zur gleichen Zeit eine Pollen- und Tuberkulintherapie zu beginnen, indem man kleine Dosen benutzt.

Es braucht wohl gar nicht besonders gesagt zu werden, daß auch hier, wie in allen anderen Fällen von Tuberkulinbehandlung eine vollständige Untersuchung des Patienten vorangehen muß, um das Vorhandensein eines tuberkulösen Prozesses auszuschließen, was natürlich die Indikation und die Größe der Dosen der Tuberkulinbehandlung ändern würde.

### Andere therapeutische Verfahren.

DUNBAR und seine Mitarbeiter haben nach einer Untersuchung über das Verhältnis von Pollen und Heufieber versucht, Tiere mit Pollen zu immunisieren. Das gelang ihnen zuerst mit den kleineren Laboratoriumstieren und später auch mit Pferden. Das Serum von Pferden, die mit verschiedenen Arten von Pollen immunisiert worden sind (polyvalentes Serum), ist unter dem Namen „Pollantin“ auf den Markt gebracht worden. Wir haben schon weiter oben gezeigt, daß Pollen ein sehr schwaches Antigen sind. Tatsächlich erhalten DUNBAR und seine Mitarbeiter auch keine Immunreaktionen mit ihren Immusera. Trotzdem glauben sie, daß sie das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern in diesen Sera auf einem anderen Wege demonstrieren können. Sie bestimmen zuerst die kleinste Quantität eines Pollenextraktes, der eine bestimmte Rötung verursacht, wenn er bei einem Heufieberpatienten mit der Conjunctiva in Berührung gebracht wird. Sie untersuchen dann, wieviel Serum verwendet werden muß, um diese Reaktion zu verhindern. Es ist klar, daß man genaue Bestimmungen auf diese Weise ausführen kann. PRAUSNITZ sagt, daß der Fehler dieser Bestimmung nicht mehr als 10 vH. beträgt.

Die Behauptung von DUNBAR und PRAUSNITZ ist nicht allgemein als berechtigt anerkannt worden. Daß Pollantin die Wirkung der Pollen hemmen kann, ist zweifellos; aber WEICHARD behauptet, daß normales Ochsenserum dieselbe Wirkung hat, so daß es nicht nötig sei, dem Pollen antigene Fähigkeiten zuzuschreiben.

Die therapeutische Anwendung von Pollantin ist auf zwei Wegen versucht worden, durch subcutane Injektion und lokale Anwendung. Die erste Methode scheint keine ermutigenden Resultate gegeben zu haben, da das Pollantin giftig zu sein scheint. Wenn kleine Dosen gegeben werden, dann ist diese toxische Wirkung weniger auffallend und es scheint wirklich, daß die Anfälle nach seiner Anwendung sistieren. Es ist aber immerhin nötig, die Injektionen jeden zweiten Tag anzuwenden. Im allgemeinen wird die lokale Anwendung bevorzugt. Das Pollantin kann als Lösung, als getrocknetes Pulver oder in Salbenform benutzt werden. Die Substanz muß auf die Conjunctiva gebracht werden, ehe noch die Heufiebersymptome erscheinen. Die Behandlung kann täglich oder mehrmals am Tage wiederholt werden; außerdem hat der Patient soviel, als möglich die Berührung mit Pollen zu meiden; wenn er alle Indikationen genau befolgt, kann man 50—60 vH. gute Resultate bekommen. Die Statistik des „Heufieberbundes von Helgoland“ weicht etwas von den Zahlen von PRAUSNITZ ab. Der „Bund“ registriert vollständigen Erfolg in  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$  und teilweisen Erfolg in  $\frac{1}{4}$  der Fälle. In jenen Fällen, die nicht günstig beeinflußt werden, kann man auch schaden. PRAUSNITZ nimmt an, daß in diesen Fällen der Patient gegenüber Pferdeserum anaphylaktisch geworden ist, so daß die Anwendung von gewöhnlichem Pferdeserum auch Symptome von Conjunctivitis verursacht. Diesen Leuten konnte durch die Anwendung eines Kaninchenantiserums geholfen werden.

Außer Pollantin gibt es noch ein anderes Heufieberserum, nämlich Graminol.

Graminol ist ein Rinderserum, das während der Blütezeit der verschiedenen Gräser gewonnen wird. Es wird durch Dialyse von Salzen befreit, dann getrocknet und seine Anwendungsmethode ist dieselbe wie für Pollantin. Nach Angaben des „Heufieberbundes“ ist Graminol besser als Pollantin, andere aber glauben, daß das Umgekehrte der Fall ist.

Die Herstellung des Graminols geschieht auf Grund der Heufiebertheorie von WOLFF-EISNER. Seiner Ansicht nach gibt es in dem Blut normaler Individuen Cytolysine, die fähig sind, Pollen aufzulösen, so daß reizende Substanzen gebildet werden. Normales Blut enthält aber auch Antilysine, die im Blute der Heufieberpatienten fehlen. Blut von Rindern soll während der Blütezeit angeblich große Quantitäten von Antilysin enthalten, und deshalb wird getrocknetes Blut gegen Heufieber angewendet.

Der Verfasser hat keine persönliche Erfahrung über die Behandlung mit Pollantin und Graminol.

Ehe wir die Besprechung der Heufieberbehandlung beenden, müssen wir auch noch die verschiedenen Verfahren erwähnen, die dazu dienen,

die akuten Anfälle zu heilen. Eine große Anzahl von zu verstäubenden Pulvern und Flüssigkeiten sind auf dem Markt, die meistens Adrenalin, Cocain, Asthmolysin oder Atropin enthalten. Manche Patienten bevorzugen das eine, jene ein anderes Präparat. Die meisten dieser Heilmittel bewirken nur vorübergehende Besserung.

Die Behauptung, daß Asthmolysin, das außer Adrenalin noch eine geringe Menge von Hypophysin enthält, besser wirken soll als Adrenalin, wurde, soweit dem Verfasser bekannt ist, niemals experimentell bewiesen.

ANCONA und FRUGONI geben an, von der intravenösen Injektion von Calciumchlorid gute Erfolge (auch dauernd) gesehen zu haben. Es fehlt dem Verfasser hierüber an Erfahrung. Wie man den Dauererfolg erklären soll, ist schwer zu sagen. HEUBNER und RONA haben gezeigt, daß bei Katzen die durch intravenöse Injektion von  $\text{CaCl}_2$  hervorgerufene Erhöhung des Calciumspiegels nach 2 Stunden wieder abgeklungen ist.

Zum Schlusse sei daran erinnert, daß die subcutane Injektion von Adrenalin in allen Fällen von allergischen Anfällen und eben deshalb auch bei Heufieber vorübergehende Erleichterung geben wird. In sehr schweren Fällen kann die subcutane Anwendung dieser Arznei schwer vermieden werden. Die Dosis und die Methode der Anwendung ist in dem Kapitel „Asthma“ beschrieben.

## J. Die Therapie anderer allergischer Zustände.

### I. Vasomotorische Rhinitis, die nicht durch Pollen verursacht wird.

Eine bestimmte Anzahl von Patienten leidet an Symptomen, die ähnlich jenen des Heufiebers sind, die aber während des ganzen Jahres vorkommen und in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von Pollen stehen. Diese Leute leiden an häufigem Niesen und starkem Tränenfluß. Sie müssen ihre Nase fortwährend ausblasen; sie bekommen ihre Anfälle oft besonders stark morgens nach dem Aufstehen. Starke Temperaturänderungen können leicht einen Anfall auslösen. Bei anderen Personen wieder treten die Erscheinungen in unregelmäßigen Intervallen während des Tages auf und vielleicht an einem Orte mehr, als an einem anderen.

Die Ursache dieses Leidens kann in der Ernährung liegen und zwar ist es meistens nicht nur eine Substanz, die die Anfälle auslöst, sondern scheinbar die Gesamtnahrung. In diesen Fällen gibt orale Peptondarreichung oft sehr gute Resultate. Daß Pepton den Zustand auch verschlechtern kann, ist schon oben erwähnt worden. Oft wird das kausale Agens sich in der Luft befinden, es kommt dann sehr oft

die Substanz H. (Getreide mit Milben), P.S. (Federn aus Kopfkissen) und Q. (Kapok mit *Asp. fumigatus*) in Betracht. Das miasmafremde Zimmer Typus I bringt dann völliges Verschwinden der Anfälle. Wir haben einige Fälle gesehen, in denen es genügte, das Kopfkissen des Bettes oder die Matratze durch anderes Material zu ersetzen.

Es ist klar, daß Händler oder Kaufleute, die viel mit großen Warenmengen zu tun haben, die in Stroh oder ähnliches Material eingepackt sind und die an vasomotorischer Rhinitis leiden, mit einem Extrakt von Getreide, das Milben enthält, untersucht werden müssen.

Natürlich muß der Patient, für den der Staub dieses Materials das ursächliche Moment darstellt, belehrt werden, daß er solche Plätze zu meiden hat, an denen Staub vorhanden ist. Jedoch ist das für viele Beschäftigungen unmöglich; dann muß man mit einer Behandlung beginnen. Wir geben regelmäßig subcutane Injektionen von Tuberkulin und von H. (Extrakt aus Getreide, das Milben enthält). Wir haben allerdings den Eindruck, daß die Desensibilisierung mit H. schwer zu verwirklichen ist. Es ist das ein Fall, in welchem die Diagnose leicht, die Behandlung aber oft erfolglos ist. Eine Änderung der Umgebung wird allerdings sofortige Besserung der Symptome geben. Die Diagnose ist in diesen Fällen häufig außerordentlich leicht; man braucht nur aus einer Flasche, die Korn mit durch Hitze getöteten Milben enthält, einige Inspirationen machen zu lassen. Tränen, Niesen, ein Gefühl von Unannehmlichkeit wird sich schon nach 1 oder 2 Minuten zeigen.

Abgesehen von diesen Fällen gibt es auch andere spezifische Ursachen der Rhinitis. Manchmal verursacht schon der Geruch von Blumen (nicht die Pollen) Rhinitis oder Migräne; auch andere Substanzen können dasselbe bewirken. Die Behandlung wird darin bestehen, daß man diese Substanzen meidet. Wenn das unmöglich ist, dann kann man eine spezifische oder unspezifische Behandlung nach denselben Regeln, die in einem früheren Teil dieses Buches beschrieben worden sind, versuchen. Es sei daran erinnert, daß die *Ipecacuanharhinitis* oder das *Ipecacuanhaasthma* typische Beispiele der Verhältnisse sind, die hier vorliegen.

## II. Urticaria.

Trotzdem sicherlich Fälle von Urticaria, die auf eine direkte Berührung mit dem Allergen zurückzuführen sind, vorkommen (z. B. der erwähnte Fall auf S. 7), wird doch die Urticaria gewöhnlich durch alimentäre Faktoren verursacht. Im Gegensatz zur Rhinitis ist die Ursache der Urticaria sehr oft spezifisch. Tatsächlich sind die Urticarien, die nach dem Essen von Erdbeeren, Krebs oder Eier auftreten, die ältesten bekannten Fälle von Überempfindlichkeit oder von alimentärer Anaphylaxie. Die Diagnose und die Behandlung dieser Formen ist

leicht. Häufig ist die Diagnose von dem Patienten oder etwa von seiner Mutter bereits lange vorher gestellt worden; die Behandlung besteht in Vermeidung der Allergie verursachenden Nahrung. Das ist praktisch unmöglich, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Eier oder Milch besteht, da es schwer ist, geringe Mengen dieser beiden Nahrungsmittel zu vermeiden, besonders wenn man seine Mahlzeiten nicht zu Hause einnimmt. Man muß dann die Desensibilisierung versuchen. Das wird auf zwei verschiedenen Wegen möglich sein. Erstens kann man eine sehr kleine Menge der Nahrung  $\frac{3}{4}$  Stunden vor der Hauptmahlzeit, die das entsprechende Nahrungsmittel enthält, einnehmen. Es sind Fälle bekannt, in welchen diese Behandlung dauernden Erfolg brachte, so daß man später die erste Dosis auslassen konnte. Es gibt aber auch Fälle, in denen diese Therapie sehr lange fortgesetzt werden mußte, weil das Auslassen der ersten desensibilisierenden Dosis nicht vertragen wurde. Anstatt eine kleine Menge des Allergens vorher zuzuführen, kann man auch  $\frac{1}{4}$  g Pepton einnehmen.

Die zweite Art der Behandlung besteht darin, daß man eine sehr kleine Menge des Nahrungsmittels einnimmt (manchmal nur einige Milligramm) und nach und nach die Dosis vergrößert. Auch auf diese Weise kann eine Desensibilisierung erreicht werden, die dann meistens aber nicht vollständig ist. Man wird z. B. so weit kommen, daß der Patient ein halbes Ei verträgt, aber noch durch den Genuß eines ganzen Eies einen Anfall bekommt.

Patienten, die an Urticaria von bekanntem Ursprung leiden, kommen selten zur Behandlung; alle, die sich melden, zeigen meist Schwierigkeiten in der Diagnose und bei diesen wird oft ebenso, wie bei den Fällen von Rhinitis, kein ursächliches Moment gefunden werden können und man hat dann nur den ganz allgemeinen Eindruck, daß irgendein Nahrungsfaktor eine Rolle spielt. Es kann dann nur die unspezifische Therapie in Betracht kommen (Pepton, Tuberkulin).

Unlängst haben wir zwei Fälle von Urticaria gesehen, die nicht durch die erwähnte Therapie beeinflußt werden konnten. Wir gingen zu Schwefelinjektionen über und hatten sehr gute Resultate. Bezüglich der Technik sei auf das schon bei der Besprechung des Asthmas Gesagte verwiesen.

Nicht selten hängen Urticariaanfalle mit der Menstruation zusammen. In diesen Fällen sollte eine Autohämotherapie versucht werden. Die Technik ist einfach. Es wird aus der Armvene der Patientin mit einer 10 cc Spritze Blut entnommen, das, ehe es geronnen ist, derselben intramuskulär wieder injiziert wird. Das wird während 6 oder 8 Wochen einmal wöchentlich wiederholt und hat manchmal vollkommenen Erfolg. Bringt es jedoch keine Hilfe, dann müssen andere Methoden der unspezifischen Behandlung angewendet werden.

In allen Fällen von Urticaria kann Calciumchlorid, das per os gegeben wird, helfen, aber nur sehr selten wird es vollständig heilen.

Ebenso wie in Fällen von Allergie, so wird auch bei Urticaria eine subcutane Injektion von Adrenalin ein sofortiges Verschwinden der Symptome für 3 oder 4 Stunden verursachen; manchmal kann es gelingen, den ganzen Anfall mit einer einzigen Injektion zu hemmen.

### III. Ekzem.

Ekzeme werden natürlich gewöhnlich durch den Dermatologen behandelt; aber der Internist wird sie oft im Zusammenhang mit Asthma zu behandeln haben. Wird das Ekzem durch allergische Ursachen bedingt, so kostet es gewöhnlich viel Zeit, diesen Moment, der gewöhnlich einen äußeren Ursprung hat, aufzudecken. Nahezu alles, was irgendwie in Berührung mit der Haut kommt, von Haarwasser und Haarnadeln bis zu Stoff und Seide, muß in Betracht gezogen werden; manchmal wird man dann die Ursache finden und die Vermeidung der Berührung wird genügen, um das Ekzem zu heilen.

Immerhin wird man in einer Anzahl von Fällen kein ursächliches Moment finden, wiewohl man doch die Überzeugung hat, es mit einem allergischen Ekzem zu tun zu haben. ROST und KELLER haben darauf hingewiesen, daß man derartige Fälle mit der von uns beschriebenen Reaktion auf Menschenhautschuppen aufdecken kann. Sie bezeichnen derartige Fälle als allergische Ekzematoide.

Zweifellos kann Ekzem auch durch Miasmen verursacht werden. Wir haben in einzelnen Fällen sehr starke Ekzeme des Gesichts gesehen, die im Gebirgsklima in auffallend kurzer Zeit heilten, sich aber einige Tage nach der Heimkehr des Patienten wieder einstellten. Diese Fälle reagierten sehr gut auf Schwefel- und Tuberkulinbehandlung. Ist aber der Klimafaktor sehr stark, so kommt die Behandlung im miasmenfreien Zimmer in Frage. Daß es Fälle gibt, in denen das Bettmaterial ein schweres Ekzem hervorrufen kann, ist schon erwähnt worden.

Ekzem, das mit Asthma zusammen erscheint, wird wie Asthma behandelt.

Die Frage, ob ein Ekzem auf gewöhnliche dermatologische oder antiallergische Weise zu behandeln ist, kann manchmal schwer zu entscheiden sein. Nach den Erfahrungen von KELLER kann die Reaktion mit einem Extrakt von Menschenhautschuppen die Entscheidung bringen.

Zum Schlusse sei erwähnt, daß Psoriasis von einigen Autoren mit nichtspezifischen Proteinen behandelt wurde. Auch Fälle von erfolgreicher Tuberkulinbehandlung der Psoriasis sind dem Verfasser mitgeteilt worden.

#### IV. Angioneurotisches Ödem. QUINCKES Ödem.

Im Laufe der letzten Jahre ist es klar geworden, daß eine Anzahl von angioneurotischen Ödemen oder QUINCKES Ödem als Überempfindlichkeit gegenüber einem gewissen Allergen betrachtet werden müssen.

MC ILVAINE PHILIPS hat einige Fälle aus der Literatur gesammelt, in welchen der Genuß von Schweinefleisch oder Fisch QUINCKES Ödem verursachte. Auch Hautreaktionen mit diesem Material waren positiv. Wir haben zwei Fälle gesehen, wovon der eine die Folge von Genuß von Schweinefleisch<sup>1)</sup>, der andere von Salicylsäure war. MC ILVAINE PHILIPS beobachtete, daß derselbe Zustand auch bei jungen Hunden manchmal nach Schweinefleischzufuhr gefunden wird. QUINCKES Ödem kann erblich sein.

Wenn das ursächliche Moment aufgedeckt wird, ist die Therapie leicht; sie besteht in der Vermeidung des Allergie verursachenden Nahrungsmittels.

#### V. Migräne und Epilepsie.

Es ist wenig über den Zusammenhang zwischen Migräne und Epilepsie einerseits und Allergie andererseits bekannt. Zweifellos gibt es Fälle, in denen der Genuß eines gewissen Arznei- oder Nahrungsmittels Anfälle von Migräne oder Epilepsie bei solchen Personen, die an einer dieser Krankheiten leiden, auslöst. In diesen Fällen können Eier, Schokolade, Borsäure und andere Substanzen als Allergene wirken. Da wir wissen, daß der anaphylaktische Schock bei Meerschweinchen häufig eine erhöhte Reizbarkeit des Zentralnervensystems und heftige Krämpfe verursacht, scheint es nicht schwer verständlich, daß auch bei Menschen ein allergischer Anfall epileptische Anfälle auslösen kann. Nach Ansicht des Verfassers ist es wahrscheinlich, daß in solchen Fällen ein primärer Faktor vorhanden ist, der ein gewisses Zentrum des Zentralnervensystems prädisponiert und daß die allergische Reaktion nur als sekundärer Reiz wirkt.

Jedenfalls kann die Tatsache, daß eine Allergie manchmal Anfälle von Migräne oder Epilepsie verursachen kann, nicht geleugnet werden, und das sollte bei der Behandlung dieser Krankheiten in Betracht gezogen werden.

Eine antiallergische Behandlung in gewissen Fällen von Epilepsie ist versucht und einige bemerkenswerte Resultate sind auch veröffentlicht worden. Verfasser glaubt, daß vorsichtige Versuche mit der Tuberkulinbehandlung und anderen nichtspezifischen Behandlungsmethoden eingeleitet werden sollten. Der Fall der Migräne liegt etwas klarer. Erstens ist es bekannt, daß klimatische Faktoren hier zweifellos eine Rolle spielen, und außerdem ist es ebenso sicher, daß alimentäre Faktoren vorhanden sind.

<sup>1)</sup> Wenn ein derartiger Patient zufällig Diabetes hat und mit Insulin gespritzt werden soll, muß man daran denken, daß er nicht Insulin aus Schweinepankreas bekommen darf, sondern nur aus der Bauchspeicheldrüse anderer Tierarten.

Der Verfasser sah in einigen Fällen sehr gute Resultate von einer Peptonbehandlung. In den letzten Jahren hatten wir Gelegenheit, mehrere an Migräne leidende Patienten zu behandeln. Meistens wurde erst die orale Peptondarreichung versucht und hiermit wurden einige gute, aber selten bleibende Resultate erhalten. Wir sind dann dazu übergegangen, eine regelmäßige Tuberkulintherapie einzuleiten. Die Patienten werden ambulant behandelt und wöchentlich nach dem bei Asthma angegebenen Schema gespritzt. Im Anfang geben wir den Patienten gleichzeitig auch irgendeines der gebräuchlichen Migränpulver (z. B. Phenacetin 300 mg, Pyramidon 300 mg, Coffein 100 mg), welche nur zu nehmen sind, wenn ein Anfall droht. Von Monat zu Monat wird die Anzahl der genommenen Pulver geringer, bis sie schließlich ganz weggelassen werden können. In schweren Fällen geben wir während einiger Wochen kleine Dosen Luminal, z. B. 50 mg täglich zwei Wochen hindurch, oder Bromkali (2–3 g täglich zwei Wochen lang), meistens aber ist das nicht nötig. Die Erfolge dieser Therapie sind sehr gute. Versager kommen fast gar nicht vor. Daß diese Behandlung nur dann ein gutes Resultat geben kann, wenn zuerst die etwa anwesenden spezifischen Faktoren (Nahrungsmittel, Schokolade usw.) ausgeschaltet sind, ist ohne weiteres klar.

\* \* \*

Es ist noch nicht lange her, daß die Diagnose: „Bronchialasthma“ für den Patienten eine fortwährende Dyspnöe bedeutet hat und er Morphininjektionen bekam, wenn die Anfälle unerträglich wurden. Man hielt das Asthma bronchiale für eine unheilbare Krankheit und die meisten Ärzte haben den daran Leidenden sehr wenig Aufmerksamkeit gewidmet, die deshalb sehr leicht die Opfer von allerlei Quacksalbern, von Patent-Medizinfabrikanten und Christian Scientists wurden.

Diese Verhältnisse haben sich nun geändert. Wir sind jetzt zwar noch nicht in der Lage, jeden Fall von Asthma, von Urticaria oder Migräne zu heilen; aber es bleibt doch die wichtige Tatsache bestehen, daß nun die Möglichkeit vorhanden ist, in allen diesen allergischen Krankheiten eine wirklich spezifische Behandlung zu versuchen. Man kann sie nun im allgemeinen nicht weiter als unheilbare Krankheiten bezeichnen. Diese neue Lage der Sache ist in erster Reihe der Arbeit von CHANDLER WALKER, COOKE und COCA und anderen, die oben erwähnt wurden, zu verdanken. Der Verfasser legt besonderes Gewicht darauf, diesen Punkt hervorzuheben. Wenngleich er bei verschiedenen Gelegenheiten zu Ansichten kommen mußte, welche von jenen der genannten Autoren abweichen, so möchte er doch ausdrücklich feststellen, daß er trotz alledem die Wichtigkeit der Pionierarbeit, die sie geleistet haben, vollkommen anerkennt.

## Literatur.

- ACHARD et FLANDIN: Bull. soc. méd. de hôp. de hôp. 26. Juin 1914, 1191, and 21. Mai 1920, 273 (zitiert nach WIDAL).
- ALBERTONI: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1880.
- ANCONA e FRUGONI (1): Ulteriori studi sull' asma bronchiale. Il Policlinico (sez. Medica) nr. 14. 1925.
- ANCONA (2): Asma epidemico da „pediculoides Ventricosus“. Ibid. 1922.
- ARLOING: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923.
- AUER and LEWIS: Journ. of exp. med. 12, 151. 1910.
- AULD, A.: Results of the uses of peptone in asthma and its congeners. Brit. med. journ. 14. Mai 1921.
- DE BESCHE (1): Gefährdohende Dyspnöe mit Kollaps nach Seruminjektion. Berlin. klin. Wochenschr. 46, 1607. 1909.
- (2): Konstitutionelle Überempfindlichkeit und Asthma bronchiale. Ebenda 902, 1918.
- (3): Hypersensitiveness and asthma especially in relation to emanations from horses. Journ. of infect. dis. 22, 594. 1918.
- BESREDKA: Anaphylaxie et antianaphylaxie. Paris 1917.
- BONNAMOUR et DUQUAIRE: Presse méd. 4 Maart 1922, 199.
- BOUYEYRON: Action déchainante et action désensibilisante de la tuberculine dans sept cas d'asthme. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 1, 19.
- BRANDL, J.: Über Resorption und Sekretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Zeitschr. f. Biol. 29, 277. 1892.
- BUSSENIUS: Dtsch. med. Wochenschr. 1897.
- CHEINISSE: Nouvement therapeutique. Presse méd. 12. Janvier 1924. nr. 4, 37.
- COCA (1): Hypersensitiveness: Tices practice o medicine. New York 1920.
- (2): Hypersensitiveness: Anaphylaxis and Allergy. Journ. of immunol. 5, 36. 1920.
- COOKE, R. A (1): Studies in specific hypersensitiveness IV. New etiologic factors in bronchial asthma. Journ. of Immunol. 7, 147. 1922.
- (2): Studies in hypersensitiveness III. Ibid. 7, 139. 1922.
- FLOOD and COCA (3): Hayfever. The nature of the process and of the mechanism of the alleviating effect of specific treatment. Ibid. 11, 217. 1917.
- — — (4): Hayfever. Ibid. 1, 201. 1916.
- and VAN DER VEER (5): Human sensitization. Ibid. 1, 201. 1916.
- CORDIER: Arch. des Malad. de l'apparail digest et de la nutrition (cited after WIDAL).
- CURSCHMANN: Klinisches und experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma der Fellfärber. Münch. med. Wochenschr. 1921, 195.
- DOERR (1): Allergie und Anaphylaxie. Artikel in KOLLE and WASSERMANN. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 2, 947; Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 4, 71. 1922.
- (2): 88. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Innsbruck 1924.
- ELLINGER: Beziehungen zwischen der Giftwirkung des Kantharidins auf die Nieren und der Reaktion des Harns. Münch. med. Wochenschr. 1905, 345.
- FANO: Arch. of physiol. 1881 und Zentralbl. f. med. Wissensch. 1882.
- FRANKFURTER, O.: Tuberkulinbehandlung des Asthma bronchiale.
- FREEMAN: Lancet 16. Sept. 1911. 25. April 1914.
- FREUND, H. und GOTTLIEB: Studien zur unspezifischen Reiztherapie über die Wirkungssteigerung autonomer Nervengifte als Reaktion auf die Umstimmung. Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss., 3. Abt. 1921.
- Storm van Leeuwen, Asthma.

- FRIEDBERGER und KAMIO: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 37, 379. 1923.
- FRUGONI, C.: Studii sull' asma bronchiale con particolare riguardo all' asma anafilatico. Il Policlinico (sez. Medica) 1922.
- GLEY and LE BAS: Arch. de physiol. 1897, 848.
- HAJÓS, K.: Beiträge zur Ätiologie der anaphylaktischen Erkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1924. Nr. 24.
- HATCHER, R. and EGGLESTON, C.: A contribution to the pharmacology of novocain. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 8, 385. 1916.
- HEUBNER, W. und RONA, P.: Über den Kalkgehalt des Blutes bei kalkbehandelten Katzen. Biochem. Zeitschr. 93, 187. 1919.
- HOOPER, KOLLS and WRIGHT: Quantitative pathological studies with arsenic compounds. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 18, 133. 1921.
- HUNT, REID and SEIDELL (1): Studies on Thyreoid. Hyg. Lab. Bull. 47. Health and Mar. Hospital. Serv. of the U. S. Oct. 1908. Washington.
- HUNT, REID (2): The effect of a restricted diet and of various diets upon the resistance of animals to certain poisons. Hyg. Lab. Bull. 69. Publ. Health and Mar. Hosp. Serv. of the U. S. June 1910.
- (3): The acetone test for thyroid and of some alterations of metabolism. Americ. Journ. of physiol. 63, nr. 2. January 1923.
- HUTINEL: Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez le nourrisson. La clinique. 16. Avril 1908.
- JOLTRAIN: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. 9. Juin 1919, 556 (zitiert nach WIDAL).
- KÄMMERER, H.: Beziehung des Bronchialasthmas zu anderen Erkrankungen und neuere Anschauungen über seine Pathogenese und Therapie. Münch. med. Wochenschr. 14. April 1922, 542.
- DE KEERSMAECKER, J.: Over ziekten veroorzaakt door den bacil van KOCH. Haag 1921.
- KELLER, PH.: Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 148, 82. 1924.
- DE KLEYN, A. en STORM VAN LEEUWEN, W. (1): Over stoornissen in de urine zuurstof wisseling bij lijders aan asthma bronchiale en rhinitis vasomotoria. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. le helft Nr. 2. 1918.
- — (2): Über Störungen im Harnsäurestoffwechsel bei Patienten mit Asthma bronchiale und Rhinitis vasomotoria. Acta oto-laryngol. 1, 4.
- KOESSLER: Forcheimers Therapie 1924, 685 (cited after COOKE, FLOOD and COCA).
- LAMBERT, ANCEL et BUOIN: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 2. Dec. 1911.
- LANDSTEINER, K.: Biochem. Zeitschr. 93, 106. 1919 und 104, 280. 1920.
- LAROCHE, RICHEL et SAINT GIRONS: L'anaphylaxie alimentaire. Paris 1919.
- LIEBERMEISTER, G.: Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1921.
- LINDEMANN, A.: Zur Frage der Stoffwechselerkrankungen I. Zeitschr. f. expl. Pathol. u. Therapie 15, 409. 1914.
- MAGOS, H.: Idiosyncrasie au chloroforme. Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérapie 26, 1—2. 1921.
- MANSFELD: Inanition und Narkose. Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérapie 15, 467.
- MARKLEY, A. J.: Anaphylactoid dermatitis due to direct contact with animal epidermal structures. Arch. f. dermatol. and syphilis. 2, 722. 1920.
- MC ILVAINE PHILIPS, J.: Angioneuroticoedema. Journ. of the Americ. med. assoc. 78, 497. 1922.

- OTTO, R.: Beiträge zur Anaphylaxie und Giftsüberempfindlichkeitsfrage. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 95, 378. 1922.
- PAGNIEZ et NAST (1): Recherches sur la pathogénie de la crise de migraine. Presse méd. 28 Avril 1920. nr. 26, 253.
- PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY RADOT (2): Etude physio-pathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géanti. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaire. Presse méd. 23. Nov. 1916.
- — et HAGUENAU (3): Succession de crises d'urticaire, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé à l'ovalbumine. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. 1 Juillet 1921 (vide Presse méd. 1921, 537).
- PARKER, JULIA: The production of precipitins for ragweed pollen. Journ. of immunol. 9, 515. 1924.
- PIETROFORTE: Reforma medica Napels. 17 Juli 1920 (cited after Journ. of the Americ. med. assoc.).
- PONNDORF, W.: Die Heilung der Tuberkulose und ihrer Mischinfektionen. 1923.
- PRASNITZ and DUNBAR: Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 26, 28, 30, 190; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Nr. 7. 1907; Dtsch. med. Wochenschr. 37, 578. 1911.
- RACKEMANN and GRAHAM: Journ. of immunol. 8, 295. 1923.
- RAMIREZ, M. A.: A report of some interesting cases of proteinsensitisation. New York med. journ. 112, 115. 1920.
- RANKE: Münch. med. Wochenschr. 1920, 1425.
- RAVAUT: Ann. de dermatol. et de syphilid. 5 Mai 1918, 292.
- ROSENAU and ANDERSON: Hyg. Lab. Washington Bull. Nr. 36. 1907 [vide Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. KOLLE und WASSERMANN), 1020 (6)].
- SALANT and BENGIS: The production of renal changes by oil of chenopodium and fatty oils and the protective action of diet on the kidney. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 9, 529.
- SCHITTENHELM, A. und WEICHARDT, WOLFGANG: Über zelluläre Anaphylaxie. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 19.
- SCHLECHT und SCHWENKER: Über lokale Eosinophilie in den Bronchien und in der Lunge beim anaphylaktischen Meerschweinchen. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 68, 63. 1912.
- SHANNON, W. R.: Demonstration of food proteins in human breastmilk by anaphylactic experiments on guineapigs. Amer. journ. of dis. of childr. 22, 22. 1921.
- SICARD et PARAF: Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. (vide Presse méd. 2 Févr. 1921, 96).
- SNAPPER, J. und GRÜNBAUM, A.: Untersuchungen über das Akineton, eine spasmolytische Benzylverbindung. Klin. Wochenschr. 1925, 389.
- STORM VAN LEEUWEN, W. (1): Der Einfluß von Kolloiden auf die Wirkung nichtkollidaler Arzneimittel. Tagung der Deutschen Physiol. Gesellsch. 1920 (vide Ber. über die ges. Physiol. 2, Heft 2. 1920).
- (2): Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 24, 13 and 25. 1924.
- (3): Quantitative pharmakologische Untersuchungen über die Reflexfunktionen des Rückenmarks an Warmblütern. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 165, 84. 1916.
- und BEUTNER, R. (4): Über die Verstärkung der Giftwirkung bei Versuchen an überlebenden Organen. II. Teil. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 96, 344. 1922.
- BIEN, Z. und VAREKAMP, H. (5): Experimentelle allergische Krankheiten (Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotoria). Zeitsch. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 40, 552. 1924.

- STORM VAN LEEUWEN, W., BIEN, Z. und VAREKAMP, H. (6): Zur Diagnose der Überempfindlichkeitskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1922, 1690.
- — — (7): Neuere Erfahrungen über Diagnose und Therapie von Überempfindlichkeitskrankheiten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. 37, Heft 1/2. 77. 1923.
- — — (8): Ibid. 37, Heft 1/2, 77. 1923.
- — — (9): Beobachtungen über allergische Krankheiten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 205, 164, 1924.
- — — (10): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1925.
- — — (11): Asthma bronchiale und Klima. Klin. Wochenschr. 1924, 520.
- et DZIMAL, H. (12): Recueil des Travaux chimiques de Pays. bas. 42, 736. 1923; Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 102, 218. 1924.
- BIEN, KREMER, W. und VAREKAMP, H. (13): Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1925.
- and v. d. MADE, M. (14): Experimenteele beinvloeding van de gevoelingheid van verschillende dieren op overlevence organen voor vergiften. Koninkl. Acad. v. Wetenschappen Amsterdam. Wis- en Natuurk. afd. Deel 28, 704. 1920 (vide Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 88, 318. 1920).
- and VAREKAMP, H. (15): On the tuberculin treatment of bronchial asthma and Hayfever. Lancet 1921. II, 1366.
- (16): Nederlandsch tijdschr. v. genesk. 65. Jahrg. 1921. Tweede Helft Nr. 10, 1152.
- TURBAN (1): Zeitschr. Balneol. Klimatol. 3. Jahrg. Nr. 18. 1911.
- und SPENGLER (2): Resultate der Asthmabehandlung im Hochgebirge. Jahrb. d. Schweiz. Balneol. Ges. 1906.
- ULRICH, H.: Experimental Pollinosis. Journ. of immunol. 3, 453. 1918.
- WALKER, CH. (1): Journ. of med. research 35, 313 and 487; 36, 243 and 295. 1917.
- (2): Asthma. Oxford University Press 1920.
- and ADKINSON (3): Journ. med. research 37, 287. 1917.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD (1): Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasiq. Presse méd. 19, 181. 1921.
- — et IANVESCO (2): L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. Presse méd. 11. Déc. 1920, 893.
- FERNAND et PASTEUR VALLERY-RADOT (3): Désensibilisations et résensibilisations successives a volonté chez une malade anaphylactisée à l'antypirine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 172, 414. 1921 (vide Presse méd. 1921, 168).
- LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN (4): Les phénomènes d'ordre anaphylactique initiale. Presse méd. 11. Juillet 1914.
- — — — (5): Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale. Presse méd. 11. Juillet 1914.
- WOLFF-EISNER: Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik. Jena 1910.

## Sachverzeichnis.

- Acetonitril 3.  
Adrenalin 61, 63, 76, 79,  
100, 107, 110.  
Afenil 63.  
Akineton 79.  
Alimentäre Anaphylaxie  
14.  
Alkohol 2.  
Allergie 1, 37.  
Allergene 37.  
Allergische Ekzematoide  
110.  
Allergische Krankheit 1,  
63.  
Anaphylaktischer Schock  
13, 64.  
Anaphylatoxin 66.  
Anaphylaxie 12.  
Anaphylaxie alimentaire  
89.  
Angioneurotisches Ödem  
111.  
Antiallergische Behand-  
lung 93.  
Antianaphylaxie 64.  
Antigene, künstliche 21.  
Antikörper 105.  
Antipyrin 4.  
Armour 87.  
Armours Pepton 89.  
Arsen 4.  
Arsen-Strychninpillen 79.  
Arzneimittel 26.  
Arzneiidiosynkrasie 21, 65.  
Aspergillus fumigatus 53,  
97, 108.  
Aster 25, 108.  
Asthma 33.  
Asthmaanfall 35.  
Asthmahäuser 35.  
Asthma nervosum 59.  
Asthmapulver 61.  
Asthmazigarretten 61.  
Asthmolysin 107.  
Atoxyl 21.  
Atropin 63, 107.  
Autohämotherapie 65, 108.  
Autoserum 65.  
Autovaccine 11.  
Bakterielle Sensibilisie-  
rung 11.  
Bakterielle Überempfind-  
lichkeit 26.  
Basel 42.  
Benzoylbenzoat 79.  
Bettmaterial 28.  
Bicarbonatlösung 66.  
Blutdruck 36.  
Blutgerinnungszeit 36.  
Bluttransfusion 20, 56.  
Bohnen 8.  
Borsäure 4, 111.  
Bromkali 112.  
Bromsalze 4.  
Bronchialasthma 13, 55,  
60, 65, 102.  
Bronchitis 23, 55.  
Calciumchlorid 63, 79, 95,  
110.  
Caseinpräparate 85.  
Caseosan 83.  
Cerealien 8.  
Chinin 4.  
Chloralhydrat 63.  
Chrysanthemum 25, 103.  
Claude Bernard 42.  
Clematis 103.  
Cocain 2, 63, 107.  
Codein 79, 100.  
Coffein 63, 112.  
Conjunctiva 24.  
Conjunctivitis 23.  
Crustaceen 96, 97.  
Cutanreaktionen 96.  
Dahlia 25, 103.  
Darmgeschwüre 23.  
Darmoperation 23, 56.  
Darmulcus 56.  
Davos 42.  
Delft 49.  
Desensibilisierung 64, 70.  
Diabetes 111.  
Diät 89, 90.  
Disposition 22.  
Disposition, ererbte 15.  
Dünen 45.  
Eier 8, 108, 111.  
Eiereiweiß 23, 57, 58.  
Ekzem 23, 33, 55, 56.  
Emetin 19, 23, 56, 68.  
Eosinophilie 13.  
Epidemisches Asthma 56.  
Epilepsie 111.  
Erdbeeren 8, 26, 108.  
Extrakte 27.  
Feder 6, 26, 53, 108.  
Fellfärbungsmittel 56, 63.  
Fische 8, 53, 97, 111.  
Fischextrakt 35.  
Fischsorten 96.  
Fleisch 8, 53.  
Fleischsorten 96.  
Flora 40.  
Frühfälle von Heufieber  
102.  
Gänsefeder 26.  
Gebirgsaufenthalt 98.  
Gebirgsklima 91, 93.  
Geruch 108.  
Gesichtsekzem 88.  
Getreide 25, 102, 108.  
Glucose 66, 95.  
Goldrute 25.

- Graminol 106.  
 Gras 25, 102.  
 Haag 39.  
 Haarnadeln 110.  
 Haarschuppen 96.  
 Haarwasser 110.  
 Hafer 96.  
 Halsympaticus 162.  
 Harnsäure 89.  
 Harnsäureverbindungen 16.  
 Hausstaub 34.  
 Haut 55.  
 Hautkrankheiten 33.  
 Hautreaktion 24, 26, 34, 98.  
 Hautschuppen 88.  
 Hautscarificationsprobe 26.  
 Hämklastische Krise 20, 36.  
 Hereditäre Faktoren 15.  
 Heterogenetische Antigene 17.  
 Heufieber 5, 24, 67, 71, 102.  
 Heufieberbund 106.  
 Histaminähnliche Substanzen 23.  
 Hochgebirge 92.  
 Höhenlage 92.  
 Höhenklimasanatorien 93.  
 Holland 54, 93.  
 Holländische Kolonien 54.  
 Hunde 26.  
 Hundehaar 6.  
 Hyazinthen 25, 103.  
 Hypophysin 107.  
 Immunität 64, 68, 108.  
 Inhalation 17.  
 Intradermale Reaktion 27, 36.  
 Intravenöse Therapie 95.  
 Ipecacuanha 23.  
 Ipecacuanhaasthma 56.  
 Ipecacuanharhinitis 108.  
 Jodsalze 4.  
 Kairo 54.  
 Kalifornien 93.  
 Kaliumjodid 79.  
 Kapok 53, 97, 108.  
 Käse 53.  
 Kaninchenhaar 6, 26.  
 Kaninchenserum 20, 106.  
 Katzen 26.  
 Katzenhaar 6.  
 Klima 11, 42, 91, 98.  
 Klimaallergene 53.  
 Klimatische Faktoren 37, 57, 78, 90, 110.  
 Kochsches T. O. A. 76.  
 Kollaps 35, 70.  
 Kolloidales Gleichgewicht 95.  
 Kolloidoklastische Krise 36.  
 Köln 41.  
 Kombinierte Methode 104.  
 Konstantinopel 54.  
 Kopfkissen 96, 108.  
 Kopfhautschuppen 33.  
 Körperexzem 88.  
 Krabben 8.  
 Krebs 104.  
 Kreuzwurz 25.  
 Krokus 108.  
 Kuhmilch 58.  
 Lehm 47.  
 Leiden 39.  
 Leukocytenzahl 36.  
 Liquor Fowleri 39.  
 Lobelintinktur 79.  
 Luminal 4, 112.  
 Matratzen 26.  
 Meerschweinchen 8.  
 Menschenschuppen 73, 110.  
 Menstruation 109.  
 Miasma 11, 41.  
 Miasmatheorie 37.  
 Miasmenfreies Zimmer 50, 51, 52, 94, 99.  
 Milben 41, 53, 57, 72, 96, 97, 108.  
 Migräne 33, 65, 111.  
 Migränpulver 111.  
 Milch 8, 26, 83, 101.  
 Milchinjektion 65.  
 Milchtherapie 84.  
 Moor 47.  
 NaCl 66, 95.  
 Nahrungsfaktoren 88, 89.  
 Nahrungsmittel 8, 28, 89.  
 Natriumnucleinat 88.  
 Narzissen 103.  
 Niederungen 47.  
 Nikotin 2.  
 Nordseestrand 38.  
 Novocain 3.  
 Nutritive Form des Bronchialasthmas 89.  
 Obst 8.  
 Ochsen Serum 105.  
 Ortsveränderung 98.  
 Paraphenylendiaminderivate 4, 19, 23.  
 Pasteur 41.  
 Permeabilität 55.  
 Pepton 64, 65, 100, 107, 109.  
 Peptonbehandlung 83, 112.  
 Peptonbehandlung per os 88.  
 Peptoninjektionen 87, 95.  
 Pferdeasthma 6.  
 Pferdehaar 26.  
 Pferdeschuppen 6, 26, 73.  
 Pferdeserum 95, 106.  
 Phenacetin 112.  
 Pilze 57.  
 Pollantin 105.  
 Pollenarten 4, 24.  
 Polleninjektionen 104.  
 Polyvalentes Serum 104.  
 Proteine 22.  
 Proteinextrakten 22.  
 Psoriasis 110.  
 Psychische Faktoren 58.  
 Psychopathie 41.  
 Purinfreie Diät 89, 101.  
 Purinstoffwechsel 10.  
 Pyramidon 112.  
 Quecksilbersalze 4.  
 Quinckes Ödem 111.  
 Ragaz 42.  
 Rhinitis 23, 107.  
 Ricin 19, 23.  
 Roggenpollen 25, 102.  
 Röntgentherapie 102.  
 Rotterdam 39, 44, 45.

- Salicylsäure 4, 111.  
 Salzlösung 95.  
 Salvarsan 4, 95.  
 Salvarsanschock 66.  
 Sandboden 44, 47.  
 Schokolade 9, 111.  
 Scholen 40.  
 Schutzmechanismen 58.  
 Schweden 55.  
 Schwefel 65, 83, 101.  
 Schwefelbehandlung 110.  
 Schwefelinjektionen 87.  
 Schwefelsuspension 87.  
 Schweinefleisch 26, 111.  
 Schweiz 39, 42.  
 Seeklima 93.  
 Seide 110.  
 Serumbehandlung 56.  
 Serumkrankheit 12.  
 Serumschock 66.  
 Skeptophylaktische Therapie 83.  
 Skeptophylaxie 64, 65.  
 Spanien 54.  
 Spartina 103.  
 Spätfälle von Heufieber 103.
- Spezialklinik für allergische Krankheiten 52.  
 Spezifische Behandlung 66, 69.  
 Spitalsbehandlung 92.  
 St. Moritz 42.  
 Stoff 110.  
 Strychnin 4.  
 Sympathicotomie 102.  
 Synkope 35.
- Tanger 54.  
 Therapie 60.  
 Tierhaare 96, 97.  
 Tierische Proteine 6, 26.  
 Timothee 102.  
 Timotheepollen 25.  
 Toxinen 57.  
 Traubensorten 53.  
 Tuberkulin 1, 73, 80, 108, 109.  
 Tuberkulinbehandlung 75, 81, 86, 100, 104, 110, 111, 112.  
 Tuberkulose 74.  
 Tulpen 103.  
 Typhus 55.
- Ulcera, gastrische 55.  
 Ursol 56.  
 Urticaria 33, 35, 63, 65, 108.
- Überdosierung 77.  
 Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln 2.
- Vaccine 100.  
 Valencia 54.  
 Vasomotorische Rhinitis 107.  
 Ventricosus pediculoides 19.  
 Veronal 4.  
 Vulnerabilität 55.  
 Vulpera 42.
- Weizen 41.  
 Witte-Pepton 87, 88.
- Zeeland 38, 39, 44.  
 Zuid Beveland 39.

**Protein-Therapie und unspezifische Leistungssteigerung.** Von William F. Petersen, M. D., Associate Professor of Pathology and Bacteriology University of Illinois, College of Medicine, Chicago. Übersetzt von Luise Böhme. Mit einer Einführung und Ergänzungen von Prof. Dr. med. Wolfgang Weichardt, Erlangen. Mit 7 Abbildungen im Text. (315 S.) 1923. 10 Reichsmark

---

**Allergie.** Von Dr. Clemens Pirquet, o. ö. Professor für Kinderheilkunde und Vorstand der Universitätskinderklinik in Wien. Mit 30 in den Text gedruckten Abbildungen. (96 S.) 1910. 3.60 Reichsmark

---

**[w] Die Haut als Testobjekt.** Von Dr. Adolf F. Hecht, Privatdozent an der Universität Wien. Mit 7, davon 6 farbigen Abbildungen. (82 S.) 1925. (Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin.) 6.30 Reichsmark

---

**Die Lebensnerven.** Ihr Aufbau. Ihre Leistungen. Ihre Erkrankungen. Zweite, wesentlich erweiterte Auflage des vegetativen Nervensystems. In Gemeinschaft mit zahlreichen Fachgelehrten dargestellt von Dr. L. R. Müller, Professor der Inneren Medizin, Vorstand der Inneren Klinik in Erlangen. Mit 352 zum Teil farbigen Abbildungen und 4 farbigen Tafeln. 625 S. 1924. 35 Reichsmark, gebunden 36.50 Reichsmark

---

**Allgemeine Pathologie.** Von Dr. N. Ph. Tendeloo, o. ö. Professor der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Direktor des Pathologischen Instituts der Reichsuniversität Leiden. Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. Mit 368 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. (1052 S.) 1925. 66 Reichsmark, gebunden 69 Reichsmark

---

**Pathologie als Naturwissenschaft. — Relationspathologie.** Für Pathologen, Physiologen, Mediziner und Biologen von Prof. Dr. Gustav Ricker, Direktor der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg. (401 S.) 1924. 18 Reichsmark, gebunden 19.80 Reichsmark

---

**Die Individualität des Blutes in der Biologie, in der Klinik und in der gerichtlichen Medizin** von Dr. Leone Lattes, Professor an der Universität Modena. Nach der umgearbeiteten italienischen Auflage, übersetzt und ergänzt durch einen Anhang: **Die forensisch-medizinische Verwertbarkeit der Blutgruppendiagnose nach deutschem Recht.** Von Dr. Fritz Schiff, Abteilungsdirektor am Städtischen Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin. Mit 48 Abbildungen. (232 S.) 1925. 9.60 Reichsmark

---

**G. Jochmann's Lehrbuch der Infektionskrankheiten** für Ärzte und Studierende. Zweite Auflage. Unter Mitwirkung von Dr. B. Nocht, o. ö. Prof., Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg und Dr. E. Paschen, Prof., Oberimpfarzt, Direktor der Staatsimpfanstalt zu Hamburg. Neu bearb. von Dr. C. Hegler, a. o. Prof. der Univ., Stellvertr. Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg. Mit 464 z. gr. T. farb. Abb. (1088 S.) 1924. 54 Reichsmark, gebunden 57 Reichsmark

---

**Infektionskrankheiten.** Von Professor Georg Jürgens, Berlin. Mit 112 Kurven. (Fachbücher für Ärzte, herausg. von der Schriftleitung der Klinischen Wochenschrift. Bd VI.) (347 S.) 1920. Gebunden 7.40 Reichsmark  
Die Bezieher der Klinischen Wochenschrift erhalten die Fachbücher mit einem Nachlaß von 10 %.

---

---

Die mit **[w]** bezeichneten Werke sind im Verlag von Julius Springer in Wien erschienen.