

Über die morphologischen Blutveränderungen bei Anaphylaxie¹⁾.

Von

Dr. F. Mas y Magro aus Alicante (Spanien).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. Januar 1923, im Original am 22. Oktober 1922.)

Bei der Anaphylaxie treten wichtige Blutveränderungen auf, deren Kenntnis wir den Arbeiten von *Biedl* und *Kraus*, *Arthus*, *Nolf*, *Friedberger*, *Achard* und *Aynaud*, *Sacerdotti*, *Schlecht* und *Schwenker*, *Schittenhelm*, *Mas Magro* u. a. verdanken. Nach der ersten Injektion von Proteinkörpern (Sensibilisierung, Vorbereitung) tritt einige Stunden hindurch Leukopenie auf (*Moss* und *Brown*, *Hamburger* und *Reuss*, *Rostoski*, *Schittenhelm*, *Weichhardt* und *Griechammer*, *Doerr* u. a.) und später eine wenig starke und wenige Tage dauernde Leukocytose. Der Reinjektion (Réinjection, épreuve, injection déchainante) folgt unmittelbar eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und Leukopenie (*Biedl* und *Kraus*, *Nolf*, *Achard* und *Aynaud*, *Sacerdotti*, *Weiss* und *Tsuru* u. a.). Diese Leukopenie soll nach *Sacerdotti* hervorgerufen werden durch die Einwirkung einer negativ-hämotaktischen Noxe, welche in gleicher Weise eine Verminderung der Leukocyten und Blutplättchen während des anaphylaktischen Schocks bewirke und nicht durch Bariumchlorid beeinflußt werde. Mit der Leukopenie treten andere Erscheinungen von Seiten des Blutes auf, wie die Hyponeutrophilie oder Neutropenie mit einer absoluten oder relativen Lymphocytose (*Biedl* und *Kraus*, *Nolf*) und Eosinopenie oder Hypoeosinophilie oder Aneosinophilie (*Doerr*). Die genannten Blutzellen erlangen wieder beim Eintritt der Besserung des Zustandes des Versuchstieres ihre frühere Wertigkeit und überschreiten sie danach: die eosinophilen Leukocyten nehmen rasch an Zahl zu, gewöhnlich eine halbe bis eine ganze Stunde nach der Reinjektion des Proteinkörpers (*Schlecht*).

In einer früheren Arbeit haben wir wichtige Ergebnisse erhalten bezüglich der Frage der bei der Anaphylaxie auftretenden Blutveränderungen. Wir nehmen zwei Arten des anaphylaktischen Vorgangs an: eine antigene und eine nicht antigene. Im Grunde sind beide Arten der Anaphylaxie antigen und die Bedingung, daß eine nicht antigene Substanz allergisch ist im Sinne von *v. Pirquet* oder fähig Anaphylaxie

¹⁾ Aus dem Spanischen übersetzt von *M. Westenhöfer*, Berlin.

zu bewirken, wird durch ihre Fähigkeit, sich mit einem intraorganischen Proteinkörper zu verbinden geschaffen: einige nicht der Eiweißreihe angehörende Körper (Jod, Arsenik, Pilocarpin, Chinin), anorganische oder organische, können besondere Verbindungen mit intraorganischen Eiweißkörpern eingehen und dadurch die Fähigkeit erlangen die Erscheinungen der Anaphylaxie hervorzurufen. Die Idiosynkrasie Arzneimitteln oder Proteinkörpern gegenüber kann man als natürliche und zwar antigene oder nicht antigene Anaphylaxie bezeichnen. Man kann also von einer natürlichen Anaphylaxie (Idiosynkrasie) und einer erworbenen (Anaphylaxie der Experimentatoren) sprechen und beide können antigene oder nicht antigene sein. Im allgemeinen stimmen die bei unseren Versuchen festgestellten Blutveränderungen mit denen anderer Untersucher überein. Um die Ergebnisse in ein Schema zu bringen, haben wir folgende Perioden aufgestellt: die Inkubation und die eigentliche Anaphylaxie. Die erste umfaßt die Phasen der Sensibilisierung (Proteolysis) und der Allergie. Während der Phase der Sensibilisierung kann man nacheinander das Anfangsstadium oder der Verhinderung der Hämatopoiese (hypochrome Oligocythämie, Leukopenie, Hypo- oder Aneosinophilie, Mastleukopenie und Lymphocytose) und das Stadium der Steigerung der Hämatopoiese (hypochrome Polycythämie, Vermehrung der Blutplättchen, Hyperleukocytose, Neutrophilie, leichte unbeständige Eosinophilie, Makrolymphocytose, Lymphopenie und Monocytose) beobachten. Während der Phase der Allergie sind die Blutveränderungen wenig bemerkbar und weichen nur wenig vom normalen Zustande ab. In der Periode der Anaphylaxie ist es uns gelungen, drei Syndrome der Blutbeschaffenheit in Beziehung zu verschiedenen Momenten der anaphylaktischen Reaktion herauszufinden: das Anfangs- oder Verhaltungs-(inhiboietische) Stadium weist Blutveränderungen auf, die auf eine Behinderung der blutbereitenden Organe hinweisen (Polycythämie, Verminderung der Blutplättchen, Leukopenie, Aneosinophilie, Abwesenheit der Mastzellen, Lymphocytose und Monocytose; bei Giftigkeit des Antigens kann Leukocytose und Neutrophilie vorhanden sein). Im hyperpoietischen Stadium entwickelt sich eine erhöhte hämatopoietische Tätigkeit (hypochrome Polycythämie, Hyperleukocytose, Neutrophilie, starke Eosinophilie, Mastleukocytose, Lymphopenie, Monocytose; bei der nicht antigenen Anaphylaxie hält sich die Eosinophilie immer in bescheidenen Grenzen). Das Endstadium verwischt sich in gewisser Weise mit der sogenannten antianaphylaktischen Periode (hyperchrome Oligocythämie, normale Zahl oder geringe numerische Schwankungen der Leukocyten, Eosinophilie und Monocytose). Bei der passiven Anaphylaxie wird, wenn der Schock tödlich ist, das Blutbild eintönig, indem es ausschließlich bis zum Tode des Tieres das Bild der hämatopoietischen Behinderung und Lymphocytose zeigt (Oligocyt-

hämie, Leukopenie, Verminderung der Blutplättchen, Neutropenie, Aneosinophylie oder Eosinophilie je nach den Fällen). Die Splenektomie beeinflußt das Blutsyndrom der Anaphylaxie nicht.

In der vorliegenden Arbeit beabsichtigen wir die mit der Anaphylaxie in Verbindung stehenden Blutveränderungen zu studieren und das Problem einer erneuten Durchsicht zu unterziehen. Zu diesem Zwecke haben wir das Material früherer Arbeiten und neue experimentelle Untersuchungen herangezogen.

Material und Methoden.

Wir haben verschiedene Versuchstiere benutzt (Hund, Katze, Kaninchen), für gewöhnlich das Meerschweinchen. Die für anaphylaktische Zwecke benutzten antigenen und nicht antigenen Substanzen wurden subcutan, intravenös und peritoneal einverleibt; beim Meerschweinchen empfiehlt sich die intraperitoneale Inokulation mit der üblichen Technik. Als Anaphylaxie hervorrufende Substanzen wurden angewandt Tuberkelbacillenemulsion in physiologischer Kochsalzlösung mit Carbolsäurezusatz, wässrige Lösung von Pilocarpinnitrat, Hühnereiweiß oder das frische Klar des Eies, Chininbisulfat, Benzol, Lymphknoten vom Kalb (nach Maceration).

Die mikroskopischen Blutpräparate wurden nach *May-Giemsa-Pappenheim* gefärbt. Die Zählung der Blutelemente wurde mit dem *Thomaschen* Apparat vorgenommen. Die mikroskopischen Schnittpräparate der hämatopoietischen Organe, Milz, Lymphknoten und Knochenmark wurden mit der Pikrinmethode *Pappenheims* behandelt.

Wir werden getrennt folgende Fragen untersuchen: nicht antigene Anaphylaxie, Idiosynkrasie und antigene Anaphylaxie.

I. Blutveränderungen bei der nicht antigenen Anaphylaxie.

Die nicht antigene Anaphylaxie wird hervorgerufen durch Substanzen, die der Eiweißreihe nicht angehören, wie Jod, Arsenikalien (z. B. Salvarsan), Pilokarpin (*Mas Magro*), Chinin (*Manoiloff*) usw. Nach *Moro* rufen fast alle Medikamente, gleichgültig welche chemische Zusammensetzung sie haben, bei ihrer Anwendung unter bestimmten Bedingungen die Erscheinungen der Idiosynkrasie hervor, entweder vollständig oder teilweise, nämlich Fieber, Blutungen, Durchfall, Dyspnoe, Cyanose, Erbrechen, Ödeme, Urticaria, Pruritus, Exantheme, Kollaps, Hinfälligkeit usw. Der Mechanismus des Zustandekommens dieser Erscheinungen ist wenig bekannt, die Beteiligung eines Antikörpers ist unwahrscheinlich (*Doerr*); indessen bieten nicht antigene Substanzen gewisse äußere Analogien dar mit den Toxinen und den Proteinkörpern im allgemeinen, indem sie die sogenannte *paradoxe Reaktion* aufweisen können (Morphin, Tuberkuloprotein und Ovalbumin); außerdem ist die Tatsache bekannt, daß die medikamentöse

Idiosynkrasie in gleicher Weise wie die antigene oder Proteinkörper-Anaphylaxie in passiver Weise übertragen werden kann. Sicher ist, daß die Versuche *Hildebrandts* die Nicht-Spezifität des hypothetischen Antikörpers bei Dimethyl-Toluidin (einem nicht antigenen hämolytischen Gift) darwiesen; die mit dem weniger giftigen Bromderivat behandelten Tiere zeigen eine sehr deutliche Widerstandsfähigkeit gegen ihre Einwirkung und weisen ein Serum auf, das im *Reagenzglas* die Erythrocyten gegen die hämolytische Wirkung des Saponins und der Ölsäure und desselben Dimethyl-Toluidin schützt. *Hildebrandt* zeigte, daß der hypothetische Antikörper des Dimethyl-Toluidins thermostabil und dem Cholesterin ähnlich ist, im Hinblick auf dessen Fähigkeit, den hämolytischen Schutz des Serums hervorgerufen.

Es ist augenscheinlich, daß bei dem nicht antigenen anaphylaktischen Vorgang die heterologen Proteinkörper indirekt eine Rolle spielen; die nicht antigenen Substanzen wirken, wie wir in einer früheren Arbeit zeigen konnten, auf die intraorganischen Proteinkörper, indem sie sich einfach mit diesen selbst innerhalb der Gewebe verbinden und labile, leicht in eine nicht antigene Komponente und heterologes Eiweiß zerfallende Verbindungen eingehen. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Experimente von *Obermeyer* und *Pick*, die das Eiweiß durch Nitrierung, Jodierung und Diazotisierung veränderten und homologe Proteinkörper in heterologe umwandelten.

Die nicht antigenen Anaphylaxie ist experimentell untersucht worden von *Hildebrandt*, *Manoiloff*, *Fleischmann*, *Cloëtta*, *Abderhalden*, *Bruck*, *Cruveilhier*, *Pereira Cabrera*, *Klaussner*, *Wolff-Eisner*, *Friedberger*, *Mas-Magro* u. a. Die bemerkenswerten Blutveränderungen hinsichtlich ihrer Morphologie sind nur sehr mangelhaft von den Autoren festgestellt worden und wir glauben, daß unsere Arbeit, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, Beobachtungen beibringt, die des Interesses nicht entbehren.

Die Blutveränderungen bei der nicht antigenen Anaphylaxie kann man in Beziehung setzen zu folgenden 3 Perioden: 1. der Sensibilisierung, 2. der Latenz, 3. der Anaphylaxie.

1. *Periode der Sensibilisierung*. Die Blutveränderungen, welche diese darbietet, scheinen von dem primären toxischen und sekundären proteolytischen Vorgang abzuhängen und sind sicher die Folge der toxischen Wirkung der nicht antigenen Substanz und der im Innern der Gewebe hinzukommenden Proteolyse des Eiweißes.

Hund I (Tabelle I), Gewicht 355 g, 4 Tage alt. Subcutane Injektion von 0,5 cg von Pilocarpin-Nitrat. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen I (Tabelle II), Gewicht 650 g. Intraperitoneale Injektion von 0,5 cg. von Pilocarpin-Nitrat. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen II (Tabelle III), Gewicht 255 g. Intraperitoneale Injektion von 5 cg von Pilocarpin-Nitrat. Ergebnis: tot nach 4 Stunden.

Kaninchen I (Tabelle IV), Gewicht 1600 g. Subcutane Injektion von 1 eg von Pilocarpin-Nitrat und Wiederholung derselben Dosis nach 20 Stunden. Ergebnis: bleibt am Leben.

Kaninchen II (Tabelle V), Gewicht 1500 g. Intravenöse Injektion von 1 eg Pilocarpin-Nitrat; 24 Stunden später intraperitoneale Injektion von 5 eg Pilocarpin-Nitrat. Ergebnis: tot 3 Stunden nach der 2. Dosis.

Meerschweinchen III (Tabelle VI), Gewicht 250 g. Intraperitoneale Injektion von 5 eg Pilocarpin-Nitrat. Eregebnis: tot nach 5 Tagen.

Meerschweinchen XVI (Tabelle XIX), Gewicht 750 g. Intraperitoneale Injektion einer Lösung von Benzol und Olivenöl zu gleichen Teilen in einzelnen Dosen von 1—2 ccm, im ganzen 5 ccm. Ergebnis: tot durch Vergiftung.

Die Blutveränderungen, welche der parenteralen Einverleibung nicht antigener toxischer Substanzen folgen, hängen von der Dosis und der toxischen Wirkung derselben ab; im allgemeinen sind die erwähnten Blutveränderungen bei den Versuchstieren einander sehr ähnlich.

In allen Experimenten, ganz gleich, um welche Versuchstierart es sich handelt, stellt sich eine fortschreitende Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen ein; diese Oligocythämie ist fortschreitend und beginnt unmittelbar (2 Minuten) nach der Injektion von Pilocarpin und Benzol ohne Beziehung zu der angewandten Dosis. Unbeständig tritt bei beiden angewandten Substanzen eine vorübergehende Reaktion im Sinne einer Polycythämie 4—5 Std. nach der Injektion auf. Mäßige Dosen von Pilocarpin und Benzol, d. h. solche von 0,5 eg und 1 ccm, rufen ständig eine Hyperleukocytose hervor, deren Maximum zwischen 45 Minuten und 4 Stunden, selten 20 Stunden nach der Injektion liegt; tödliche Dosen von Pilocarpin, nämlich 5 eg (Meerschweinchen) bedingen Leukopenie. In allen Fällen tritt, ganz gleich, welche Dosis gegeben wurde, sofort eine Leukopenie auf (nach 2 Minuten), die rasch vorübergeht und durch eine rasch eintretende Leukocytose ersetzt wird.

Bei dem Meerschweinchen beobachten wir folgende Blutzellen: neutrophile Granulocyten (e-Granula nach *Ehrlich*, Spezial-Granula der Autoren, amphoxyphile Granulationen nach *Furno* und *Pappenheim*), eosinophile Granulocyten, Mastzellen, Lymphocyten, Makrolymphocyten mit oder ohne Kurloffkörper und Monocyten. Sie sind übereinstimmend mit den Blutzellen des Menschen. Unmittelbar nach der Injektion von Pilocarpin tritt eine für gewöhnlich flüchtige Neutropenie auf (in den ersten 2 Minuten ähnlich der Leukopenie), sie kann aber auch 20 Minuten dauern; ihr Maximum erreicht sie nach 2 Minuten, bei tödlicher Dosis hält sie bis zum Tode des Versuchstieres an. Der accidentellen Neutropenie folgt sehr rasch Hyperneutrophilie oder Neutrophilie, manchmal besonders stark, 40 Minuten bis 5,20 Stunden nach der Injektion von Benzol und Pilocarpin. Die Zahl der eosinophilen Granulocyten ändert sich wenig oder gar nicht, höchstens kann man eine geringe Eosinophilie zwischen 5 und 20 Stunden nach der Anwendung des Pilocarpins beim Meerschweinchen und Kaninchen beobachten;

beim neugeborenen Hund hat dieses Gift 20 Minuten nach seiner Einverleibung eine Eosinophilie von 1276 hervorgerufen. Das Benzol bewirkt rasch eine ziemlich starke und langdauernde Eosinophilie des Blutes (länger als 9 Tage). Der Mechanismus dieser Eosinophilie ist dunkel; allerdings scheint das von uns in unseren Versuchen angewandte Benzol (von der Firma Gebr. Poulen) obwohl von guter Beschaffenheit, doch nicht den Anforderungen der erwünschten Reinheit zu entsprechen, doch kann zur Erklärung der Benzol-Eosinophilie Unreinheit des Mittels kaum angeschuldigt werden; die Ursache der Erscheinung dürfte wohl in einer Proteolyse des Eiweißstromas der zerstörten Erythrocyten und in ihrer Wirkung auf das Knochenmark zu suchen sein; wir werden später auf diese Frage noch zurückkommen. Die Lymphocyten treten in folgender Weise auf: in den ersten Minuten nach Injektion von Pilocarpin scheint eine mäßige und kurzdauernde Lymphopenie aufzutreten, während nach 20 Minuten Lymphocytose eintritt, deren Höchstdauer 20 Stunden beträgt, die dann durch Lymphopenie ersetzt wird. Regelmäßig besteht eine Monocytose, deren Maximum zwischen 20 Minuten und 5,20 Stunden in seltenen Fällen auch noch über 8 Stunden nach der Injektion von Pilocarpin und Benzol liegt.

Die beschriebenen Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen verschwinden 24 Stunden nach der Injektion, wenn die Injektionsmengen nicht sehr groß waren, oder sie erhalten sich einige Tage, wenn die Versuchsdosen besonders hoch waren. Bei einer einzigen Dosis von Benzol tritt die normale morphologische Beschaffenheit des Blutes erst wieder nach 9 Tagen auf.

II. Periode der Latenz. Eine genaue, bestimmte Grenze zwischen den Perioden der Sensibilisierung und der Latenz kann man nicht angeben; stützt man sich auf eine hämatologische Grundlage, so kann man diejenige Periode als die der Latenz annehmen, die zwischen der anaphylaktischen Reinfektion und dem Verschwinden der Hyperleukocytose im Blute liegt. Die für die Latenzperiode charakteristische Blutveränderung beruht in der Qualität und nicht in der Quantität des leukocytären Blutbildes, d. h. so lange die Leukocytose besteht, darf man auch das Bestehen des Stadiums der Sensibilisierung annehmen.

Meerschweinchen IV. (Tabelle VII). Gewicht 540 g, wurde sensibilisiert durch Pilocarpinjektion in die Bauchhöhle eine Reihe von Tagen hindurch. Resultat: bleibt am Leben.

Während der Latenzperiode gibt es kein charakteristisches leukocytäres Blutbild; mit dem Verlaufe der Tage gewinnen die Blutzellen ihre normalen Werte. Nach dem 12. Tage sind die Zahlen der Leukozyten normal oder fast normal, höchstens scheinen die Werte der Monocyten nach dem genannten Zeitpunkt geringer als die normalen zu sein, die Monocytopenie erscheint somit als Restsymptom der Latenzphase.

Im Gegensatz hierzu vergrößert sich die Zahl der Erythrocyten nach dem 10. Tage der Injektion. Bei Benzolinjektion kann man eine zeitliche Bestimmung des hämatologischen Syndroms nicht angeben.

III. Periode der Anaphylaxie. Um das hämatologische Syndrom in seiner wichtigsten Erscheinung zu bestimmen, ist es nötig, den tödlichen oder schweren Schock zu vermeiden, da dann die Untersuchung mit größerer Bequemlichkeit und größerer Ausbeute durchgeführt werden kann; außerdem ist es verhältnismäßig schwierig, den anaphylaktischen Tod mit nicht antigenen Proteinkörpern hervorzurufen. Bei passiver, nicht antigener Anaphylaxie gelingt es leicht, den Tod mit bestimmter Häufigkeit herbeizuführen.

Meerschweinchen VI. (Tabelle IX), Gewicht 320 g. Injektion und Reinkjektion von Pilocarpin in die Bauchhöhle. Die Sensibilisierung erfolgte mit 1 cg, die 3 Reinkjektionen mit je 0,5 cg. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen XVI. (Tabelle XIX), Reinkjektion mit Benzol, wie vorher.

Beim Meerschweinchen erzeugte das Pilocarpin in unseren Versuchen ganz leichte Erscheinungen von Schock. Nach 15 Minuten tritt eine allmählich fortschreitende Polycythämie von 2—3 tägiger Dauer auf. Nach demselben Zeitverlauf von 15 Minuten nach der Reinkjektion tritt eine in gleicher Weise wie die Polycythämie zunehmende Hyperleukocytose auf, die sich von jener dadurch unterscheidet, daß sie nach 2 Tagen beendet ist. Die Hämoglobinwerte sind immer hoch und mehr angedeutet, wenn man die gleiche Dosis Pilocarpin bei einem neuen Tiere anwendet. Nach einem Zwischenraum von 20 Stunden zeigt sich eine beträchtliche Neutrophilie mit einem Maximum 3,30 Stunden nach der Injektion. Es besteht eine vorübergehende und flüchtige Lymphocytose mit einem Maximum 15 Minuten nach der Injektion. Die Zahl der Monocyten steigt rasch an und erreicht ihren Höhepunkt 30 Minuten nach der Reinkjektion, um nach 3,30 Stunden unter die Norm herabzusinken. Man kann nicht behaupten, daß bei der Pilocarpin-Anaphylaxie eine Eosinophilie eintritt, weil abgesehen von der einen oder anderen geringfügigen Erhöhung, wie z. B. 15 Minuten nach der Reinkjektion häufig die gegenteilige Erscheinung, nämlich eine Hypo- oder Aneosinophilie beobachtet wird. Reinkjiziert man nach 9 Tagen zum zweitenmal, so tritt dasselbe rote und weiße Blutbild auf, jedoch jetzt mit der bemerkenswerten Erscheinung einer Eosinophilie, deren Maximum 3,30 Stunden nach der zweiten Reinkjektion liegt und die eine bedeutende Ziffer (1983 Eosinophile) erreicht, aber diese Eosinophilie ist vorübergehend und läßt sich nur bis zu 21,15 Stunden beobachten. Eine dritte 39 Tage nach der zweiten vorgenommenen Reinkjektion bedingt eine Mischung des anaphylaktischen und des Sensibilisierungs-Blutbildes, nämlich frühzeitig Oligocythämie, Leukocytose, Neutropenie, Aneosinophilie, Lymphocytose und Monocytose und später Blutverände-

rungen, die denen der Anaphylaxie nicht entsprechen. Wir haben die Beobachtung gemacht, daß die Sensibilisierung mit Pilocarpin besser gelingt mit Injektionen, die in Zwischenräumen von 3—5 Tagen vorgenommen werden. Bei Benzol treten einige Abweichungen hinsichtlich der anaphylaktischen Blutveränderungen auf. Da es ein Blut- und Knochenmarkgift ist, ruft es Oligocythämie, starke Oligochromhämie und Leukocytose hervor, ohne Beziehung zum anaphylaktischen Schock. Bei seiner Reinjektion erscheint im allgemeinen das hämatologische Syndrom der Anaphylaxie mit Einschluß der Eosinophilie, die rasch höhere Werte erreicht (4234 Eosinophile). Aus den vorhergehenden Auseinandersetzungen ergibt sich die Schlußfolgerung, daß bei der Reinjektion einer nicht antigenen Substanz ein weißes Blutbild *swi generis* auftritt, das mit dem nach der ersten Injektion nicht zu identifizieren ist.

Die Anaphylaxie kann eine aktive und eine passive sein.

a) *Die aktive Anaphylaxie.* Wir haben sie im Vorhergehenden beschrieben.

b) *Die passive Anaphylaxie.* Wir haben ein Kaninchen mit intravenösen Injektionen von Pilocarpin-Nitrat in 3—5tägigen Zwischenräumen mit einer Gesamtmenge von 1,1 cg bei Einzeldosen von 1—2,5 cg behandelt; bald danach wurde durch Aderlaß Serum gewonnen.

1. Versuch: 0,5 cg Pilocarpin-Nitrat in 1 cm physiologischer Kochsalzlösung wurde gemischt mit 0,5 ccm Serum des mit Pilocarpin sensibilisierten Kaninchens, die Mischung 3 Tage bei 37° im Brutschrank gehalten. Subcutane Injektion von 1,5 ccm dieser Mischung rief den Tod eines 550 g schweren Meerschweinchens 12 Minuten nach der Injektion hervor. Symptome: Dyspnöe, Hinfälligkeit, Cyanose und Abkühlung.

2. Versuch: Einem Meerschweinchen von 510 g Gewicht wurden subcutan 0,5 cg Pilocarpin-Nitrat injiziert: es traten charakteristische Vergiftungsscheinungen auf, von denen es sich ungefähr nach 30 Min. erholt. Danach subcutane Injektion von 0,5 ccm des Serums des mit Pilocarpin sensibilisierten Kaninchens, 2 Minuten danach sehr schwere Erscheinungen: allgemeine Krämpfe, Genickstarre, allgemeines Zittern, Ataxie, starke Dyspnöe, Hinundherwerfen, zunehmende Abkühlung, Tod 3 Stunden nach der Injektion.

Um das hämatologische Syndrom der passiven nicht antigenen Anaphylaxie zu studieren, haben wir mit Meerschweinchen operiert, die mit einer einzigen Dosis Pilocarpin-Nitrat sensibilisiert waren und Serum von Meerschweinchen in Meerschweinchen injiziert, um die tödliche Anaphylaxie zu vermeiden. Das Serum von Kaninchen, die mit mehreren in kurzen Zwischenräumen vorgenommenen Injektionen behandelt waren, ist das beste Mittel, um die Erscheinungen letaler oder subletaler passiver nicht antigener Anaphylaxie hervorzurufen.

Meerschweinchen VIII (Tabelle XI) von 500 g Gewicht. Subcutane Injektion der Mischung von Pilocarpin-Nitrat (0,5 cg) mit Serum des mit Pilocarpin (0,5 ccm) sensibilisierten Kaninchens. Ergebnis: Tod infolge passiver Anaphylaxie.

Meerschweinchen IX (Tabelle XII) von 510 g Gewicht. Injektion von Pilocarpin (0,5 cg) und nach 30 Minuten Injektion des Serums des mit Pilocarpin sensibilisierten Kaninchens (0,5 ccm), und zwar immer subcutan. Ergebnis: Tod infolge von Anaphylaxie nach 3 Stunden.

Meerschweinchen V (Tabelle VIII) von 320 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion von 0,5 cg von Pilocarpin-Nitrat und 0,5 ccm Serum eines mit einer einzigen intraperitonealen Injektion von 0,5 cg Pilocarpin-Nitrat sensibilisierten Meerschweinchens. Das Serum stammt von einem Meerschweinchen, das 6 Tage zuvor eine Reinfektion (injection déchainante) von Pilocarpin erfahren hatte. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen VII (Tabelle X) von 600 g Gewicht. Behandlung wie eben mit dem Unterschied, daß das Serum von einem 10 Tage vorher mit Pilocarpin sensibilisierten Meerschweinchen stammt. Ergebnis: bleibt am Leben.

In den tödlich verlaufenden Fällen von passiver Anaphylaxie kann man eine fortschreitende Erniedrigung der Werte der roten und weißen Blutkörperchen und der verschiedenen leukocytären Formen feststellen mit Ausnahme der eosinophilen Zellen, deren Werte eine verhältnismäßig erhebliche Höhe erreichen. Für uns entbehrt die Behauptung, daß die nicht antigene Anaphylaxie keine echte Anaphylaxie sei, wegen des Fehlens der Eosinophilie in den Übertragungsversuchen, der Beweiskraft.

Wenn die allgemeinen Wirkungen der Reinfektion spärlich und leicht sind, ist das hämatologische Syndrom ähnlich dem der aktiven Anaphylaxie, nämlich ansteigende Polycythämie, frühzeitige Hyperleukocytose, Zunahme der Hämoglobinziffer über 100, Neutrophilie, Aneosinophilie, frühzeitige und vorübergehende Lymphocytose und Monocytose (mit einem Maximum von 3256 Monocyten 14 Stunden nach der Reinfektion). Diese Wirkungen treten in besonderer Klarheit in dem Bilde der Tabelle X hervor. Die Eosinophilie ist bedeutend in dem Bilde der Tabelle VIII, hier wurde das Versuchstier behandelt mit Pilocarpin und dem Serum eines 6 Tage zuvor reinjizierten Meerschweinchens.

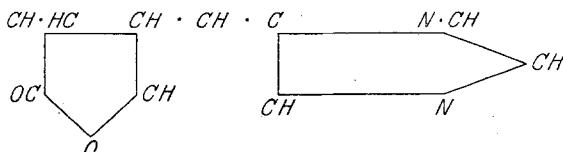
Die nicht antigene Anaphylaxie ist eine bewiesene biologische Tatsache; unsere Forschungen haben die diesem einzigartigen Phänomen eigentümlichen Blutveränderungen aufgedeckt. Mit einem nicht der Eiweißreihe angehörenden Antigen, wie dem Pilocarpin, ist es uns gelungen, Kaninchen zu sensibilisieren und ein Serum von ihnen zu erlangen, daß die Fähigkeit hat, tödliche passive Anaphylaxie hervorzurufen, bei der wir ein eigenartiges Blutbild feststellen konnten. Die Existenz der nicht antigenen Anaphylaxie ist eine unleugbare Tatsache und dazu noch eine Notwendigkeit, um uns gewisse bis dahin unerklärliche medikamentöse Erscheinungen bei der klinischen Therapie zu erklären. Gegen die nicht antigene Anaphylaxie hat man verschiedene Einwände erhoben, die wir in drei zusammenfassen: sie sei unbeständig, sie lasse sich nicht passiv übertragen und

rufe keine Eosinophilie hervor. Die drei Einwände lassen sich vollkommen widerlegen.

Die auffallendste Tatsache der Anaphylaxie ist das Auftreten des charakteristischen Schocks, er fehlt häufig bei der Reinfektion von nicht antigenen Substanzen, indessen scheint das die Ausnahme zu sein. Wir sind der Meinung, daß für die Fehlschläge die Methode der Sensibilisierung und die Wahl des Versuchstieres anzuschuldigen ist. Das Verfahren der Vorbereitung oder Sensibilisierung durch eine einzige Injektion einer nicht antigenen Substanz ist schlecht und ungeeignet, weil auf diese Weise nur selten der charakteristische Schock eintritt; ebensowenig übermittelt das so erhaltene Serum die Anaphylaxie einem neuen Versuchstiere oder verwirklicht sie in unvollständiger Weise. Will man mit Pilocarpin am sichersten Sensibilisierung und ein an anaphylaktischen Antikörpern reiches Serum erlangen, muß man die von uns so genannte *fraktionierte Sensibilisierung* anwenden, ähnlich dem Verfahren bei Seren mit Antikörpern von Amboceptorcharakter, d. h. wir injizieren steigende Dosen von Pilocarpin in unregelmäßigen Zwischenräumen von 2—5 Tagen unter Vermeidung einer stärkeren oder andauernden Vergiftung. Die Dauer der Intervalle wird durch die Blutuntersuchung bestimmt, indem niemals eine neue Einspritzung vorgenommen wird, ehe nicht die durch die vorhergehende Injektion hervorgerufene Leukocytose verschwunden ist. Ferner haben wir beobachtet, daß bei Pilocarpinbehandlung das Kaninchen an anaphylaktischen Antikörpern reiche Seren liefert, und schließlich erreicht man mit nicht antigenen Substanzen leichter passive Anaphylaxie beim Meerschweinchen, dem Tiere der Wahl, wenn man den Schock mit einem an anaphylaktischen Antikörpern reichen Serum bedingen will. Und um die oben angeführten Einwände vollkommen zu erledigen, weisen wir auf die Feststellung hin, daß ebenso, wie in der aktiven, auch in der passiven nicht antigenen Anaphylaxie Eosinophilie im Blute auftritt.

Es ist wahrscheinlich, daß der Mechanismus der Anaphylaxie, gleich welcher Art, ob antigen oder nicht antigen einheitlich und daß die biologischen anaphylaktischen Erscheinungen von einem einheitlichen Substrat ausgehen. Beide Arten von Anaphylaxie beruhen im Grunde auf Proteinwirkung, weil auch die nicht antigene Anaphylaxie auf der Wirkung eines homologen Eiweißes beruht, das sich sekundär infolge der Einwirkung einer nicht antigenen Substanz in heterologes Eiweiß verwandelt hat. Bei der Pilocarpinanwendung scheint uns die Heterogenisierung des homologen Eiweißes des Serums durch einen Vorgang zustande zu kommen, wie ihn *Obermeyer* und *Pick* beschrieben haben, nach denen die Nitrierung, Jodierung und Diazotisierung irgend eines Eiweißes des Körpers ein fremdes (heterologes) Eiweiß in demselben Körper entstehen läßt. Da das Pilocarpin eine

monoacide Base (*Schmidt*) mit der Formel nach *A. D. Jowet, A. Pinner* und seinen Schülern ist, so hat es die Fähigkeit, labile Bindungen mit den Aminosäuren der Seitenketten des Eiweißmoleküls auf Grund seines sauren Charakters einzugehen; es ist wenig wahrscheinlich, daß es wie eine Base wirkt, da ihm die Alkalität des Blutes und der Organsäfte entgegenwirkt. Die Bindung des Eiweißes mit dem Pilocarpin erfolgt rasch im strömenden Blute, da auf andere Weise die fast fulminanten Wirkungen des anaphylaktischen Pilocarpinschocks nicht zustandekommen könnten. Um die Wirkung der nicht antigenen Anaphylaxie mit möglichst wenigen Fehlschlägen zu erreichen, ist, wie wir gesagt haben, eine sorgfältige Sensibilisierung oder Vorbereitung der Tiere mittelst fraktionierter Injektionen in bestimmten Zwischenräumen unerlässlich. Daraus scheint sich die Notwendigkeit einer vorhergehenden Imprägnierung oder Reizung des homologen Eiweißes zu ergeben mit dem Ziel, es für die leichtere Bindung mit dem Pilocarpin vorzubereiten.



Die nicht antigenen Anaphylaxie wird, wie wir und vor uns auch andere gezeigt haben, passiv übertragen. Der so hervorgerufene Schock ist typisch, wie in den Fällen der passiven Übertragung der antigenen Anaphylaxie; das ist eine bewiesene Tatsache und wir brauchen auf diese Frage nicht weiter einzugehen. Ob schließlich bei passiver nicht antigener Anaphylaxie Eosinophilie auftritt oder nicht, scheint ebenfalls eine im positiven Sinne gelöste Frage zu sein, d. h. Eosinophilie tritt auf und zwar auch in den tödlichen Fällen (Tabelle XI und XII). Eine Anzahl von Untersuchern hat die Behauptung aufgestellt, daß das Pilocarpin die Eosinophilie des Blutes bedinge, andere, darunter auch wir, haben die Ungenauigkeit dieser Behauptung dargelegt: das Pilocarpin nämlich entbehrt einer Wirkung bezüglich der Eosinopoiese, denn nur *eine* Injektion dieses Alkaloids — die Höhe der injizierten Dosis ist dabei gleichgültig — ruft in Wirklichkeit keine Eosinophilie hervor; diese kann vielmehr nach einer anaphylaktischen Reinfektion von Pilocarpin auftreten und zwar immer bei Anwendung geringer Mengen; setzt man dabei Extrakt von Lymphknoten hinzu, so tritt die Erscheinung sehr deutlich auf.

Schlussfolgerungen.

I. Es gibt eine nicht antigenen oder indirekt antigenen Anaphylaxie, ebenfalls auf einer Proteinkörper-Grundlage, die man als parantigene Anaphylaxie bezeichnen könnte; sie läßt sich passiv übertragen.

II. Die nicht antigene Substanz wandelt infolge ihrer chemischen Einwirkung das homologe Eiweiß in heterologes um vermöge des Vorgangs der *Heterogenisierung*, wie er von *Obermeyer* und *Pick* beschrieben worden ist.

III. Bei dem Schock der parantigenen Anaphylaxie tritt eine allerdings nicht sehr beträchtliche Eosinophilie des Blutes auf.

IV. Sensibilisierung mit Nicht-Antigenen ruft keine Eosinophilie des Blutes hervor mit Ausnahme der Blutgifte (erythrolytische und hämoglobinotoxische) wie z. B. Hydroxylamin, Benzol usw., die Eosinophilie während der Phase der Sensibilisierung hervorrufen (fraktionierte Methode). Diese Eosinophilie steht in Beziehung zu kleinen Anfällen von anaphylaktischem Schock, da eine einzige Injektion dieser Stoffe ohne nachfolgende Eosinophilie verläuft.

V. Die parantigene Anaphylaxie weist in den verschiedenen Perioden des anaphylaktischen Vorgangs besondere Blutveränderungen auf, nämlich :

a) in der Periode der *Sensibilisierung* frühzeitige fortschreitende Oligocythämie, Hyperleukocytose, der eine flüchtige oder bei hypertoxischen Dosen andauernde Leukopenie vorausgeht, Neutrophilie mit anfänglicher vorübergehender oder persistierender (bei hypertoxischen Dosen) Neutropenie, Unveränderlichkeit der Zahl der Eosinophilen oder Eosinophilie bei hämotoxischen Antigenen, anfängliche Lymphopenie gefolgt von Lymphocytose mit schließlicher Lymphopenie und Monocytose.

b) In der Periode der *Latenz* fehlen quantitative Blutveränderungen bei geringfügigen qualitativen Veränderungen.

c) In der Periode der *Anaphylaxie* beobachtet man, wenn die Erscheinungen des Schocks nur wenig ausgeprägt sind, ansteigende und fortschreitende Polycythämie, sehr hohe Werte der Hämoglobinzipf (im Gegensatz zu der Periode der Sensibilisierung), ansteigende und fortschreitende Hyperleukocytose (nach vorausgehender flüchtiger Leukopenie), gesteigerte Neutrophilie, Lymphopenie mit flüchtiger anfänglicher Lymphocytose und anfängliche Monocytose mit terminaler Monocytopenie; bei hinreichend sensibilisierten Tieren findet man eine Eosinophilie von verschiedener Wertigkeit.

d) Der *Schock* der passiven Anaphylaxie weist eine Symptomatologie des Blutes ähnlich der bei aktiver Anaphylaxie auf; in tödlichen Fällen zeigt das Blutbild eine allgemeine Erniedrigung aller Werte (Oligocythämie, Oligochromhämie, Leukopenie usw.) mit Ausnahme der Werte der Eosinophilen, welche immer deutlich die Norm übersteigen.

II. Blutveränderungen bei der passiven experimentellen Idiosynkrasie.

Die Idiosynkrasie stellt sich als eine krankhafte Erscheinung nach der Anwendung von Substanzen mit antigenem oder nicht antigenem

Charakter dar, wobei freilich diese letztere oder medikamentöse Idiosynkrasie die häufigere ist. Man kann sie auffassen als eine Überempfindlichkeit des Organismus gewissen Substanzen gegenüber unter Mitwirkung von besonderen Eigenschaften des Blutserums (*Bruck, Klaussner, Wolfsohn, Cruveilhier, Manoiloff*) oder von echten Antikörpern (*Bruck, Cruveilhier*). Die Idiosynkrasie und Anaphylaxie weisen unter sich einzelne Analogien auf ebenso sehr im Hinblick auf das entsprechende biologische Substrat wie im Hinblick auf die Symptomatologie. Das biologische Substrat beider Phänomene hat seinen Sitz in gewissen Eigenschaften des Blutserums, die, wenn wir die Forschungsergebnisse von *Bruck, Cruveilhier* und unsere eigenen als zu Recht bestehend annehmen, bedingt sind durch die Anwesenheit besonderer Antikörper. Noch größere Analogien zwischen den beiden Prozessen zeigt das Bild der Symptome, das in Cyanose, Dyspnoe, Hinfälligkeit, kalten Schweißen, Pruritus, Urticaria, Exanthemen, Durchfall, Erbrechen, Blutungen usw. besteht. Bei der Idiosynkrasie sowohl wie bei der Anaphylaxie treten die Symptome plötzlich explosionsartig auf und verschwinden allmählich nach Art der Lysis. Die Analogien sind mehr angedeutet bei den Experimenten von passiver Übertragung trotz der Einwendungen *Doerrs*; bei diesen Versuchen wird das Serum des idiosynkratisch Kranken in einer Menge von 5 ccm subcutan Meerschweinchen von 300—400 g injiziert; *Manoiloff* bevorzugte die endovenöse oder peritoneale Einverleibung beim Kaninchen und Meerschweinchen. 24 Stunden nach der Injektion oder nach Verlauf einiger Tage wird eine subletale Dosis des Medikaments injiziert. In schneller oder fulminanter Weise treten die schwersten Erscheinungen oder der Tod in einigen Sekunden ein unter den typischen Erscheinungen des Lungenödems, als ob es sich um eine echte Anaphylaxie handle.

Viele Untersucher (*Obermeyer und Pick, Freund, Wolff-Eisner, Friedberger und Ito, Schittenhelm und Stroebel u. a.*) halten die Idiosynkrasie für eine biologische Reaktion nach Art von Antigen-Antikörper, wobei das Antigen das Medikament und der Antikörper unbekannt ist, obwohl man seine Anwesenheit im Serum der Idiosynkrasiker als unbekannte Eigenschaft vermutet („geweckte Idiosynkrasie“ *Jadassohns*).

Wenn schon die Idiosynkrasie durch antigene Substanzen hervorgerufen werden kann, wie z. B. durch Fleisch vom Hammel, Rind und Schwein, Krebsen, Austern, konservierten und frischen Fischen, Eiern usw., so ist sie doch noch viel häufiger bei der Anwendung von Medikamenten, die in ihrer Zusammensetzung und ihren pharmakodynamischen und therapeutischen Eigenschaften ganz verschieden sind, ja sogar, wenn zwischen ihnen weder eine chemische Bindung und Beziehung, noch eine biologische existiert, wie bei Sublimat, den Brom- und Jodsalzen, den Arsenikalien (mit Einschluß des Salvarsans und

seiner verwandten Präparate), bei Brom, Veronal, Jodoform, Antipyrin, Chinin, Salicylsäure, Fibrolysin usw. In einer früheren Arbeit haben wir ausgeführt, daß der idiosynkratische Vorgang einen Spezialfall der sogenannten nicht antigenen oder parantigenen Anaphylaxie darstellt und den gleichen biologischen Gesetzen unterworfen ist; ferner haben wir behauptet, daß die Idiosynkrasie eine natürliche, und zwar fast immer angeborene Anaphylaxie von nicht antigenem Charakter ist.

Fall 1. Frau von 50 Jahren, Gewicht 53 kg, Körpergröße 1,539 m, Menstruation mit 15 Jahren, immer normal, Menopause mit 48 Jahren. Eltern starben mit 72, bez. 78 Jahren, 8 Geschwister, davon leben 7, eins starb an chronischer Lungen-tuberkulose. In der Kindheit litt sie an Malaria und wurde mit Chinin behandelt, mit 6 Jahren akute Ruhr. Seit $1\frac{1}{2}$ Monaten leidet sie an remittierendem Fieber mit abendlichem Maximum von 39° . Röntgenologische Untersuchung von Lunge und Herz ergibt normalen Befund. Tachycardie, Appetitlosigkeit, Schwäche, Verstopfung; keine hämorrhagische Diathese. Urin normal. Agglutination von Typhusbacillen, Paratyphus A und B, Coli und Bruce negativ. Keine Blutparasiten. Blut: r 4,6; w 12,8; Hb 87%. Neutrophile 33,5, Lymphocyten 56,5, Mono-cyten 9, Türkische Zellen 0,5. Die Kranke hatte Angst, Chinin zu nehmen, da sie verschiedentlich Anfälle von Idiosynkrasie hatte und Herr Dr. *Ramos* gab ihr daher einige Tabletten Chinin-Valerianat mit der Erklärung, daß das Mittel kein Chinin enthalte. Sie nahm eine Tablette von 30 cg und 15 Minuten danach traten explosionsartig schwere Anfälle von Idiosynkrasie auf (heftiges Erbrechen, Durchfall, kalte Schweiße, Ohnmacht, Hinfälligkeit), welche nach einigen Stunden wichen. Nach 5 Tagen Entnahme von Blut zwecks passiver Übertragungsversuche.

Meerschweinchen X, Gewicht 265 g. Intraperitoneale Injektion einer Mischung von 10 cg von Chininbisulfat und 0,5 ccm des Serums der Kranken: unmittelbar Auftreten von Krämpfen und nach 2 Minuten Tod.

Fall 2. Mann von 48 Jahren, in der Kindheit Malaria mit häufigen Rückfällen, stets behandelt mit Chinin. Vor 4 Jahren Grippe, dabei erhielt er eine einzige subcutane Injektion eines Chininsalzes: in fulminanter Weise traten idiosynkratische Erscheinungen und Kollaps auf; einige Tage hindurch war er infolge dieser Erscheinungen schwer krank: Blässe, sehr schwacher Puls, Schwindel, Dyspnoe usw. Der Urin war normal. Blut (Untersuchung 3 Jahre nach dem Anfall): r 4,36, w 7,6, Hb 98%. Neutrophile 57, Eosinophile 4,5, Lymphocyten 36,5, Monocyten 1,5 und neutrophile Myelocyten 0,5. Danach Blutentnahme zwecks passiver Übertragungsversuche.

Meerschweinchen XI von 290 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion einer Mischung von 0,25 ccm des Serums des Kranken von Fall 2 und 5 cg von Chininbisulfat. Ergebnis: nach 15 Minuten Tod nach Vorausgang von Krämpfen.

Meerschweinchen XII von 250 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion von 10 cg Chininbisulfat. Ergebnis: Tod nach 30 Minuten ohne vorausgehende Krämpfe, dagegen ausgesprochene Symptome von Ataxie, Störung der motorischen Coordination und Orientierung.

Diese dem Studium der Idiosynkrasie dienenden Versuchsprotokolle sind hinsichtlich der Blutveränderungen zu ungenügend, um daraus endgültige Schlüsse zu ziehen. Man kann nur die allgemeine Behauptung aufstellen, daß zwischen den Blutveränderungen bei nicht antigener Anaphylaxie und Idiosynkrasie große Ähnlichkeiten bestehen; die Ver-

gleichung ist nur in den Fällen zutreffend, wo bei den passiven Übertragungsversuchen ein rascher Tod auftrat. Man vergleiche die Tabelle XI und XII mit den Tabellen XIII und XIV. Wenn auch das Chinin ein ähnliches Blutbild hervorruft, so besteht doch nicht Gleichheit der hämatologischen Symptome, da es Polycythaemie bedingt an Stelle von Oligocythaemie, wie sie in den Versuchen von passiver Übertragung auftritt.

Dieser Frage widmen wir augenblicklich ausgedehnte Untersuchungen, deren Ergebnisse demnächst vorgelegt werden sollen. Die Idiosynkrasie stellt wahrscheinlich eine Abart der Anaphylaxie dar; in der Tat kann man eine erworbene und eine natürliche (Idiosynkrasie) Anaphylaxie annehmen, die in vielen Fällen angeboren ist. Die Idiosynkrasie kann ebenso, wie die Anaphylaxie, eine antigene und parantigene oder nicht antigene sein. Die biologischen und hämatologischen Erscheinungen der Idiosynkrasie zeigen große Ähnlichkeit mit denen der nicht antigenen Anaphylaxie.

III. Die Blutveränderungen bei der antigenen oder Eiweißkörper-Anaphylaxie.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird im anaphylaktischen Schock erheblich herabgesetzt oder verschwindet ganz. Dieses Symptom von Seiten des Blutes, eines der am frühzeitigsten zur Beobachtung gelangenden, wurde festgestellt von *Biedl* und *Kraus*, *Arthus*, *Nolf*, *Scott*, *Auer*, *Weiss* und *Tsuru* u. a. Der antitryptische Titer des Blutserums steigt mit der peritonealen Reinkjektion des entsprechenden Antigens (*Rusznyak*). Die physikalisch-chemischen Konstanten des Blutes ändern sich während des anaphylaktischen Schocks (*M. Segale*). Die morphologischen Veränderungen, auf die wir uns in dieser Arbeit ausschließlich beziehen, sind von großer Wichtigkeit. Der Schock lässt die Zahl der Leukocyten stark herabsinken, wie *Biedl* und *Kraus*, *Nolf*, *Sacerdotti*, *Weiss* und *Tsuru* u. a. beim Versuchstier gezeigt haben. Die anaphylaktische Leukopenie hängt nicht von einem Vorgang der Leukolysis, sondern von einer negativ-chemotaktischen Einwirkung ab, auf Grund deren die Leukocyten (und die Blutplättchen) in den Capillaren der inneren Organe zurückgehalten werden: Chlorbarium könnte diese quantitativen Verhältnisse der Leukocyten und Blutplättchen nicht beeinflussen (*Sacerdotti*), auch die erste Injektion von Eiweiß kann Leukopenie bedingen, wie z. B. in den Versuchen von *Moss* und *Brown*, *Hamburger* und *Reuss*, *Rostoski*, *Schittenhelm* u. a. Die Leukopenie ist von kurzer Dauer und wird nach einigen Stunden durch Leukocytose ersetzt. Die Peptone verhalten sich in verschiedener Weise: die von höherem Molekulargewicht rufen die geschilderten leukocytären Veränderungen hervor, bei denen von geringerem Molekulargewicht fehlen sie. Die Leukopenie

wird stets von einer bemerkenswerten Verminderung der neutrophilen Vielkernigen begleitet und beim Hunde verschwinden sie fast vollständig, während eine absolute oder relative Lymphocytose auftritt. Die Eosinophilen vermehren sich nicht oder vermindern sich während der akuten Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks; nach der Erholung des Tieres nehmen sie stark zu (*Schlecht*). Während der Eosinophilie des Bluts haben *Schlecht* und *Schwenker* eine mit jener zusammenfallende lokale Eosinophilie beobachtet (in den Bronchien, Bronchiolen und Alveolen der Lunge). Die wiederholte parenterale Injektion von heterologem Serum, Eiereiweiß, Hemialbumosen und Fibrin (3 ccm täglich einer 1—2 proz. Lösung) ruft beim Meerschweinchen Eosinophilie des Bluts bis 5000 und lokale (im Peritoneum) hervor. Die Injektion von homologem Serum, Aminosäuren, Fett, Kohlenhydraten entbehrt einer eosinopoietischen Wirkung.

Im nachfolgenden wollen wir folgende Fragen untersuchen: Anaphylaxie durch toxische Antigene (Tuberkuloprotein, Anaphylaxie durch atoxische Antigene (Eiereiweiß) Versuche passiver Übertragung, Einfluß der Milz bei der Anaphylaxie und postanaphylaktische Eosinophilie.

Anaphylaxie durch toxische Antigene.

Die bakteriellen Toxine (des Tetanus-, Diphtherie-, Tuberkelbacillus) und andere toxische Eiweiße, wie Abrin, Ricin usw. wirken beim anaphylaktischen Vorgang wie Proteinkörper und wie Giftstoffe. Wir haben die einzelnen durch diese Proteinkörper verursachten Blutreaktionen kennen zu lernen versucht; ihre Kenntnis ist von besonderem Belang hinsichtlich ihrer Deutung und Anwendung bei der menschlichen und tierischen Pathologie. Seit dem Jahr 1918 haben wir das Studium der von dem Tuberkuloprotein abhängigen Blutveränderungen verfolgt und bereits drei Arbeiten über diese Frage veröffentlicht; wir werden daher hier lediglich auf die experimentellen Ergebnisse mit Tuberkuloprotein Bezug nehmen.

Meerschweinchen XIV (Tabelle XVII) von 320 g Gewicht. Fraktionierte Sensibilisierung (Vorbereitung) mit Tuberkuloprotein (Bacillenemulsion von Meister Lucius), im ganzen intraperitoneal 0,307 mg. 74 Tage danach Reinfektion (Probe) von 0,5 mg desselben Tuberkuloproteins und Hervorrufung eines schweren nicht tödlichen Schocks, von dem das Tier sich nach etwa 5 Stunden rasch erholte; nach 88 Tagen neue Reinfektion von 1,00 mg mit nachfolgenden abgeschwächten Symptomen von Schock. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen XV (Tabelle XVIII) von 285 g Gewicht. Vorbereitung (Sensibilisierung) mit fraktionierten und zunehmend steigenden Dosen von Tuberkuloprotein (Bacillenemulsion von Meister Lucius) bis zu 1,00 mg. Nach 45 Tagen Reinfektion von 1,00 mg desselben Tuberkuloproteins, unmittelbar gefolgt von einem wenig starken Schock; nach 47 Tagen Splenectomy ohne postoperative Störungen; nach 60 Tagen erneute Reinfektion desselben Tuberkuloproteins, der leichten Schockerscheinungen folgen. Ergebnis: bleibt am Leben.

Meerschweinchen XXI (Tabelle XXIV) von 355 g Gewicht. Wiederholte peritoneale Injektionen von Tuberkulin (Bacillenemulsion von Meister Lucius), um die sogenannte fraktionierte Sensibilisierung oder Vorbereitung zu bewirken.

Meerschweinchen XXII (Tabelle XXV) von 250 g Gewicht, behandelt wie das vorige.

I. Periode der Sensibilisierung.

In den Tabellen XXIV und XXV haben wir die entsprechenden experimentellen Ergebnisse auseinandergesetzt, die durch die fraktionierte Sensibilisierung, das beste Verfahren der Vorbereitung der Meerschweinchen, erhalten wurde. Im allgemeinen bedingt jede Injektion einen leichten Anstieg der Ziffer der Leukocyten und des Hämoglobins; mit der Erhöhung der injizierten Dosen nimmt sie wieder ab. Die Leukocyten zeigen dieselbe Kurve. Die verschiedenen Zellarten des Blutes erklären die Wirkung jeder Dosis von Tuberkuloprotein nur mangelhaft; in dem Maße wie die Dosen wiederholt und gesteigert werden, heben sich die Werte der Neutrophilen und vermindern sich die der Eosinophilen. Bezuglich der Eosinophilie kann man feststellen, daß eine wirkliche Eosinophilie nicht auftritt, höchstens erscheinen geringe unbeständige und flüchtige Andeutungen einer Vermehrung der Eosinophilen. Nur eine Injektion von Tuberkuloprotein ruft keine Eosinophilie hervor.

II. Periode der Latenz.

73 Tage nach der Beendigung der Vornahme der fraktionierten Sensibilisierung (Tabelle XVII) sind einige Blutveränderungen bestehen geblieben, nämlich leichte Vermehrung der Zahl der Leukocyten, der neutrophilen Polynukleären, der Eosinophilen und der Monocyten; die Zahl der Lymphocyten ist normal, indessen weist dieser Zustand keine Beständigkeit auf und man kann während der Toleranzperiode ein bestimmtes Blutbild nicht aufstellen. Wir haben häufig die Beobachtung gemacht, daß während dieser Periode die Morphologie des Blutes von einem zum andern Tage durch die unbedeutendsten Ursachen wechselt; es scheint daher in dieser Periode die *morphologische Unbeständigkeit* des Blutes die charakteristische Erscheinung zu sein.

III. Periode der Anaphylaxie.

Um in Ruhe die Begleiterscheinungen von seiten des Blutes beim anaphylaktischen Schock zu studieren, empfiehlt es sich, die Hervor-rufung schwerer oder tödlicher Zustände zu vermeiden.

Nach 15 Minuten tritt die von uns sogenannte *quantitative globuläre Dissoziation* ein, die darin besteht, daß die Erythrocyten und das Hämoglobin ein zahlenmäßiges Maximum erreichen, während die Leukocyten ein quantitatives Minimum darbieten. Beim Meerschweinchen XIV (Tabelle XVII) sind die Daten 12 240 000 — 108 bzgl. 5200. Die er-

wähnte Erscheinung der *quantitativen Dissoziation der Blutzellen* dauerte in den Versuchen 2,45 Stunden oder etwas länger (Tabelle XVII), sie wird begleitet von Neutropenie, Eosinopenie, Lymphopenie und Monocytopenie. Die anaphylaktische Reinfektion von Tuberkuloprotein weist in unseren Experimenten mithin eine ziemlich beständige Begleiterscheinung von Seiten des Blutes auf, nämlich die *quantitative Dissoziation der Blutzellen* und allgemeine Leukopenie der verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen. Aber diese allgemeine Leukopenie geht nicht immer zeitlich parallel zu der Zellen-Dissoziation einher, sondern nur in der ersten Phase dieser von etwa 15 Minuten Dauer, während in einer zweiten Phase die erwähnte Leukopenie nur die Eosinophilen, Lymphocyten und Monocyten betrifft, während die neutrophilen Polynukleären eine deutliche Vermehrung zeigen. Bezüglich der Zeitfolge der Erscheinungen der Zellen-Dissoziation sind also zwei Phasen auseinander zu halten, die durch die Art der Leukocyten bedingt sind: in der ersten Phase besteht allgemeine qualitative Leukopenie, in der zweiten partielle qualitative Leukopenie mit Neutrophilie. Wird 13—14 Tage nach der ersten eine zweite anaphylaktische Reinfektion vorgenommen, so wird das vorhin geschilderte Blutsyndrom mehr verschwommen; jedoch gelingt es, 2 Fälle zu unterscheiden je nach der Stärke der Dosis oder der injizierten Menge von Tuberkuloprotein. Mit 0,05 mg von Tuberkuloprotein (die erste Reinfektion oder Probe wurde mit 0,1 mg ausgeführt) gelingt es nicht, die quantitative Dissoziation herbeizuführen, da Polycythämie, Pleioichromhämie und Leukocytose mit allgemeiner qualitativer Leukocytose (Neutrophilie, Eosinophilie, Lymphocytose und Monocytose) auftritt. Wenn die injizierte Menge bei der 2. Probe 1 mg beträgt (die 1. Reinfektion von 0,5 mg Tuberkuloprotein), tritt eine vollständige quantitative Depression der Blutkörperchen und eine qualitative der Blutzellen auf, und zwar in den ersten 10 Minuten nach der zweiten anaphylaktischen Reinfektion, aber später nicht mehr.

Zwischen 5,45 und ungefähr 20 Stunden nach der 1. Reinfektion kehrt sich das quantitative Syndrom um (*umgekehrte quantitative globuläre Dissoziation*), indem nämlich die Zahlenwerte der Erythrocyten und des Hämoglobins subnormale sind, während die Leukocyten eine deutliche Hyperleukocytose zeigen (Tabelle XVII: 4 200 000—89 und 14 600). Die Leukocyten zeigen gleichzeitig eine allgemeine Vermehrung: Neutrophilie, Eosinophilie, Lymphocytose und Monocytose (Tabelle XVII). Auch bei der 2. Reinfektion beobachtet man das Syndrom der *umgekehrten quantitativen Dissoziation der Blutzellen* nach 2,50 bis 19 Stunden (Tabelle XVII), und zwar bei Anwendung einer starken Dosis, oder nach 16,40 Stunden (Tabelle XVIII) bei schwacher Dosis. Offenbar begünstigen die starken Dosen die genannte Erscheinung und die schwachen verzögern sie. Bei dem *umgekehrten*

Syndrom der Reinfektion tritt auch allgemeine Leukocytose der verschiedenen Arten der Leukocyten auf, und nicht selten beobachtet man Lymphopenie.

Die Analyse der Veränderung der Blutzellen in ihrer Beziehung zum Schock deckt wichtige Tatsachen auf. Unmittelbar nach der Reinfektion von Tuberkuloprotein tritt Neutropenie auf; nach 20 Minuten beginnt eine Neutrophilie, deren Maximum in unseren Versuchen nach 5,45 Stunden erreicht wird (Tabelle XVII): später sinken die neutrophilen Werte zur Norm und während der Abwärtsbewegung der Linie kann man kurze Erhebungen der Neutrophilie beobachten. Stärke und Dauer der Neutropenie stehen in Beziehung zur injizierten Menge von Tuberkuloprotein. Die Ziffer der Eosinophilen folgt in ihrem Anstieg der Linie der Neutrophilien und erreicht ihren Höhepunkt nach 19 bis 23 Stunden (2327 Eosinophile), aber von diesem Augenblick an weichen beide Kurven, die der Neutrophilien und Eosinophilen voneinander ab: während die Eosinophilen Wochen und sogar Monate hindurch hohe Werte bewahren, erreichen die Neutrophilen bald ihre annähernd normale Grenze. Die Lymphocyten folgen den Bewegungen der Leukocyten (Tabelle XVII) oder zeigen während der ganzen Entwicklung der klinischen Erscheinungen des Schocks Lymphopenie (Tabelle XVIII). Die Monocyten erfahren ähnliche Veränderungen wie die Lymphocyten: besteht Lymphocytose, besteht auch Monocytose und umgekehrt.

Das Syndrom der *quantitativen Dissoziation der Blutzellen (quantitative globuläre Dissoziation)*, sowohl der direkten, wie der umgekehrten, ist sehr gewöhnlich in den Tagen, die dem anaphylaktischen Schock folgen: die direkte Dissoziation folgt häufig nach 22—23 Stunden der Reinfektion (Tabelle XVII und XVIII), wenn die vorhin beschriebene umgekehrte (inverse) Dissoziation beendet ist. Auf diese Weise würde die 1. Reinfektion unmittelbar *direkte globuläre Dissoziation* (von ungefähr 2,45 Stunden) hervorrufen; in einer 2. Phase wäre die *umgekehrte (inverse) globuläre Dissoziation* (von einer annähernden Dauer zwischen 5,45 und 20 Stunden) zu beobachten und in einer 3. Phase (nach 22—23 Stunden) erscheint die *wiederkehrende direkte globuläre Dissoziation*. Von da an treten unregelmäßige Perioden von abwechselnder direkter und inverser Dissoziation auf, die lange Zeit dauern und schließlich stufenweise verschwinden.

Anaphylaxie durch atoxische Antigene.

Die von uns angewandten Antigene, Eiweiß und nicht erhitzter Lymphknotenextrakt liefern, da sie toxischer Eigenschaften entbehren, das reine anaphylaktische Blutbild, dessen Studium für Biologie und Pathologie von Belang ist.

Periode der Sensibilisierung.

Wir haben die stündlichen und täglichen Veränderungen des Blutbildes bestimmt in der Erwägung, daß ihre Kenntnis für das Verständnis des proteolytischen Vorgangs der Sensibilisierung wichtig ist.

Meerschweinchen XVII (Tabelle XX) von 285 g Gewicht, ist ein Junges des Meerschweinchens XIII, von dem es geworfen wurde 6 Monate nach Überstechung von zwei positiven anaphylaktischen Reinfektionen (Tabelle XVI). Es hat vor dem Versuch keine Eosinophilie. Den ersten Tag erhält es eine intraperitoneale Injektion von 1 ccm von frischem Klar eines Hühnereies und 21 Tage später eine intraperitoneale Reinfektion von 0,1 ccm des Eiklars. Die Sensibilisierung machte das Tier etwa 4 Tage lang etwas kränklich. Ergebnis: Tod durch Anaphylaxie in 1,46 Stunden. Gleich nach der Injektion trat in plötzlicher Weise starke Dyspnoe auf, Tachykardie, Unruhe, Krämpfe und starke Vasokonstriktion, welche die Blutentnahme aus den Ohrgefäßen verhinderte, so daß zur Untersuchung das Blut aus dem Herzen entnommen werden mußte. Die Schwere des Schocks und der Tod konnten nicht verhindert werden, trotz der Anwendung verschiedener Mittel, wie intraperitoneale Injektion von 1 eg Atropin (das weder die Abkühlung des Tieres noch die peripherische Vasokonstriktion beeinflußte) und intraperitoneale Injektion von 2 ccm Lymphknötenextrakt, (der nach unseren Versuchen die Pilocarpin-Vagotonie und Adrenalin-Sympathicotonie mäßigt).

Die Sektion ergab: Milz normal, 0,29 g; Leber normal 17,98 g; mikroskopisch: Lymphknötzchen der Milz von normalem Aussehen, in den cavernösen Venen zahlreiche eosinophile Zellen. Schnitt- und Abstrichpräparate des Knochenmarks: reichlich eosinophile Granulocyten und Megakaryocyten, die übrigen Elemente normal, in den Schnitten sehr spärliche Mitosen.

Meerschweinchen XXIII (Tabelle XXVI) von 350 g Gewicht. Vier intraperitoneale Injektionen von frischem Eiklar, jede zu 1 ccm zwecks Sensibilisierung; demnächst 3 intraperitoneale Reinfektionen von je 1 ccm Eiklar. Die Schockerscheinungen waren sehr gutartig.

In den vorhergehenden Versuchen haben wir uns unterfangen, das stündliche und tägliche Blutbild zu studieren, außerdem wurden die entsprechenden Blutveränderungen bei der einfachen und fraktionierten Sensibilisierung aufgezeichnet. Die Zahlen der Erythrocyten und des Hämoglobins fallen fortschreitend von den ersten Minuten bis zu 20 Stunden auf eine ziemlich tiefe Stufe herab: vor der Injektion 5 400 000—102 und nach 20 Stunden 3 760 000—65; auch die Menge der Leukocyten erfährt in den ersten 50 Minuten eine leichte Verminderung; im allgemeinen pflegen ihre Werte während der ersten 20 Stunden fast normale zu sein. Die Neutrophilen verfolgen eine aufsteigende Linie, entgegen gesetzt derjenigen der Erythrocyten — dieser laufen die Linien der Lymphocyten und Monocyten parallel —, so daß die stärkste Neutrophilie mit der niedrigsten Oligocythämie zusammenfällt. Eine Vermehrung der eosinophilen Granulocyten besteht nicht, im Gegenteil es besteht Aneosinophilie. Zusammenfallend mit dem Minimum der Leukopenie — nach 0,50 Stunden — ist ein mäßiger flüchtiger Schub von Eosinophilie zu bemerken. Wir können das Vorhandensein des Syndroms der *quantitativen umgekehrten globulären Dissoziation* (Leuko-

cytose mit Oligocythämie und Oligochromhämie) während des 2. und 3. Tages verzeichnen, begleitet von einer Leukocytose der leukocytären Arten (Neutrophilie, leichte Eosinophilie, Lymphocytose und Monozytose). Bei der Anaphylaxie durch Tuberkuloprotein beobachtet man dieses umgekehrte Syndrom zwischen 5,45 und 20 Stunden. In den folgenden Tagen beobachtet man die Erscheinungen quantitativer und qualitativer morphologischer Unbeständigkeit und das Blut erlangt allmählich seinen normalen Charakter wieder, allerdings bleibt ein leichter Grad von beständiger und langdauernder Eosinophilie bestehen (länger als 20 Tage). Durch den Vorgang der fraktionierten Sensibilisierung werden ebenfalls tiefgreifende morphologische Veränderungen des Blutes hervorgerufen, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit den vorhin beschriebenen haben, allerdings schwer zu systematisieren sind.

Periode der Latenz.

Die Morphologie des Blutes erscheint normal. Wir können für diese Periode als häufiges aber geringgradiges Symptom Neutrophilie und Eosinophilie mit Lymphopenie und Monocytopenie annehmen.

Periode der Anaphylaxie.

Meerschweinchen XIII (Tabelle XVI) von 620 g Gewicht. Sensibilisierung durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm frischem Eiklar. Nach 15 Tagen intraperitoneale Reinfektion mit 0,1 ccm Eiklar: mäßige Hinfälligkeit und Dyspnoe. Nach 17 Tagen Gewichtszunahme auf 705 g. Nach 24 Tagen neue peritoneale Reinfektion von 0,5 ccm frischem Eiklar: geringes Unwohlsein. Nach 42 Tagen Gewichtszunahme auf 740 g.

Meerschweinchen XIX (Tabelle XXII) von 285 g Gewicht. Sensibilisierung durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm frischem Eiklar; nach 16 Tagen intraperitoneale Reinfektion von 0,1 ccm frischem Eiklar: mäßige Dyspnöe, Hinfälligkeit und Abkühlung. Zweite peritoneale Reinfektion von 2 ccm frischem Eiklar: Neigung zu Blutungen (die kleine Blutentnahmewunde am Ohr gebraucht einige Zeit zur Blutstillung), starke Vasodilatation der kleinen Arterien des Ohrs die als kleine rötliche Verzweigungen sichtbar sind; 20 Minuten darnach starke Vaskonstriktion, die die Blutentnahme unmöglich macht, einhergehend mit schwerem Allgemeinzustand (Hinfälligkeit, Abkühlung, Dyspnöe, gesträubtes Haar); das aus dem Herzen genommene Blut gerinnt sofort und macht die Zählung der Blutkörperchen unmöglich. 29 Stunden nach der ersten Reinfektion wurde 1 ccm Blut aus dem Herzen entnommen und sofort in die Bauchhöhle des Meerschweinchens XIX (Tabelle XXIII) injiziert; nach 50 Stunden wurde 1 ccm entnommen und demselben Meerschweinchen injiziert; 1 Stunde nach der zweiten Reinfektion wurden 2,50 ccm Blut dem Herzen entnommen und sofort dem Meerschweinchen XIX injiziert.

Meerschweinchen XVIII (Tabelle XXI) von 320 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion von 1,3 ccm Lymphknotenextrakt der Firma Puy (Barcelona). Diese Extrakte enthalten die zu 50% gelösten Bestandteile von Lymphknoten von jungen tuberkulosefreien Kälbern, nicht durch Hitze sterilisiert, sondern vermittelst Filtrierung durch Berkefeldfilter. Intraperitoneale Reinfektion von 1 ccm dieses Extraks: geringe anaphylaktische Beschwerden, bleibt am Leben.

Meerschweinchen XXIV (Tabelle XXVI) von 750 g Gewicht. Intraperitoneale Injektion von 1 ccm frisch dem Meerschweinchen XVII (Tabelle XX) einige Minu-

ten vor dem anaphylaktischen Todesschock entnommenen Blutes: Hinfälligkeit einige Minuten hindurch, bleibt am Leben.

Meerschweinchen XX (Tabelle XXIII) von 270 g Gewicht, dreimal injiziert mit Blut vom Meerschweinchen XIX (Tabelle XXII). Erste Injektion: 1,5 ccm Blut; das Spendertier, Meerschweinchen XIX, zeigte starke Eosinophilie und befand sich wohl (29 Stunden nach der ersten Reinfektion). Zweite Injektion von Blut nach 50 Stunden entnommen (erste Reinfektion des Meerschweinchens XIX), und zwar 1 ccm Blut und 0,2 ccm von frischem Eiklar. Dritte Blutinjektion entnommen dem Meerschweinchen XIX eine Stunde nach der zweiten Reinfektion, und zwar 2,50 ccm intraperitoneal; das Tier hat etwa 3 Tage hindurch Dyspnoe, Hinfälligkeit und gesträubtes Haar.

Um die anaphylaktischen Reaktionen zu studieren, benutzen wir als Typus das Meerschweinchen XIX (Tabelle XXII). Auch hier beobachten wir die Erscheinung der quantitativen globulären Dissoziation, die sich in hervorragender Weise zwischen 12 Minuten und etwas mehr als 2 Stunden kundgibt; das Maximum tritt mit dem Ablauf von zwei Stunden ein und ist gekennzeichnet durch folgende Zahlen 7080000—109 und 7200. Es dürften zwischen den einzelnen Tieren bzgl. der Eigenarten des Syndroms der quantitativen globulären Dissoziation Unterschiede bestehen, die sicherlich von der Höhe der injizierten Dosis, der Frist der Reinfektion und unbekannten individuellen Bedingungen abhängen. Es ist klar, daß die Höhe der Dosis ein besonderer Faktor ist: bei demselben Tier ruft die Reinfektion von 0,1 ccm von frischem Eiklar ein leichtes Krankheitssyndrom, die 2. Reinfektion einer starken Dosis, 2 ccm des genannten Proteinkörpers, den Tod in kurzer Frist hervor. Bei einem anderen Meerschweinchen (XVII) hat die Reinfektion von 0,1 ccm von frischem Eiklar einen rasch eintretenden tödlichen Schock zur Folge. Bei wieder einem anderen Meerschweinchen (XIII, Tabelle XVI) ruft die erste Injektion der Probe oder der Auslösung (déchainante) bei 0,1 ccm Eiklar leichte Schockerscheinungen hervor und die zweite von 0,5 ccm verursacht schwere krankhafte, aber nicht tödliche Erscheinungen. Im allgemeinen bewirkt eine Dosis von 0,1 ccm frischem Eiklar leichte Schockerscheinungen, wenn man nach einer Frist von fünfzehn Tagen oder weniger, vom Tage der sensibilisierenden Injektion an gerechnet, injiziert (Meerschweinchen XII, Tabelle XVI, M. XIX, Tab. XXII). Wird dieselbe Dosis aber später als 20 Tage nach der Sensibilisierung eingespritzt, so tritt schwerer oder tödlicher Schock auf (Meerschweinchen XVII, Tabelle XX). Die Blutveränderungen nun passen sich genau der Stärke des Schocks, dem Umfang der Latenzperiode und der Höhe der Dosis des Eiweißantigens an. Beim Meerschweinchen XIII ist das Syndrom der quantitativen globulären Dissoziation 10 Min. nach der Reinfektion sichtbar; gewiß zeigt es eine deutliche Abschwächung; es ist sehr angedeutet und stark bei der Reinfektion von 0,1 ccm von frischem Eiklar, obwohl es sich um einen tödlichen Schock handelt (Meerschweinchen XVII, Tabelle XX). Wir können versichern, daß die

Stärke und auch die Dauer der Erscheinungen der quantitativen globulären Dissoziation in direkter Beziehung zu der Stärke und Schwere des Schocks stehen. Es kann vorkommen (Meerschweinchen XIX, Tab. XXII), daß der anaphylaktischen Leukopenie eine Leukocytose von kürzester Dauer und vorzeitiger Erscheinung (3 Minuten nach der Reinkjection) vorausgeht. Das Syndrom der Dissoziation wird, wie in dem Fall der Anaphylaxie durch Tuberkuloprotein, von ähnlichen Reaktionen der Zellarten des Blutes begleitet: in einer ersten Phase (bis 12 Minuten nach der Reinkjection) besteht vollständige oder allgemeine Leukopenie, Neutropenie, Aneosinopenie oder Hypeosinophilie, Lymphopenie und Monocytopenie; in der zweiten Phase (zwischen 1 und 2 Stunden) Neutrophilie und Eosinophilie mit Lymphopenie und Monocytopenie. Bei dem tödlichen Schock zeigt sich lediglich die erste Phase der Reaktion der Blutzellen, nämlich die totale Leukopenie derselben Zellen. Das Meerschweinchen XII (Tab. XVI) macht eine Ausnahme von der Regel, da mit der globulären Dissoziation eine Leukocytose der leukocytären Arten, außer Eosinophile zusammenfällt. Die Neutropenie ist um so stärker, je schwerer der Schock ist.

Die Blutveränderungen, die im Gefolge der 2. Injektion (Probe) auftreten, entsprechen den angegebenen Regeln der Dosierung. Beim Meerschweinchen XIX (Tab. XXII) hat die 2. Reinkjection, mit hoher Dosis ausgeführt, schwere Erscheinungen von Schock hervorgerufen: zwischen 5 und 25 Minuten entwickelte sich ein starkes Syndrom von direkter globulärer Dissoziation (7280 000—108 und 2200) mit Eosinophilie und Leukopenie der übrigbleibenden Leukocytenarten. Beim Meerschweinchen XIII (Tab. XVI) hat sich, wahrscheinlich infolge der ungenügenden Dosis ein wenig charakteristisches und schwer einzureihendes Blutbild entwickelt; die direkte globuläre Dissoziation macht sich zwischen 15 Minuten und 16 Stunden kenntlich und ist anormal durch ihre lange Dauer, durch ihre geringe Stärke und durch die Unregelmäßigkeit der entsprechenden Phasen der Zellarten (Lymphocytose und Leukopenie der übrigbleibenden in der 1. Phase; Lymphopenie und Leukocytose der genannten Leukocytenarten in der 2. Phase). Wenn eine 4. auslösende oder Probe-Injektion gemacht wird (Meerschweinchen XXIII Tab. XXVI), wird die paradoxe Tatsache festgestellt, daß von 3 Minuten an bis zu 2 Stunden eine *inverse* quantitative globuläre Dissoziation auftritt mit totaler (universeller) Leukocytose in der 1. Phase der Reaktion der Zellarten des Blutes und Lymphopenie mit Leukocytose der restlichen Zellen.

Zwischen 3,30 und 5,40 Std. entwickelt sich das umgekehrte Syndrom der quantitativen globulären Dissoziation, begleitet von einer totalen Leukocytose der Leukocytenarten mit Ausnahme der Lymphocyten, die Lymphocytose am Anfang und später Lymphopenie zeigen.

Zwischen 16 und 22 Std. beobachtet man wiederkehrende direkte quantitative globuläre Dissoziation von geringerer Stärke, begleitet von Neutropenie, Lymphopenie und Monocytopenie mit starker Eosinophilie. Alle diese Erscheinungen sind gut ausgesprochen bei dem Meerschweinchen XIX (Tab. XXII). Bei der zweiten Auslösungs-Injektion (bei demselben Meerschweinchen) ist es uns nicht gelungen, etwas Charakteristisches zu finden. In den der Reinjektion folgenden Tagen zeigen sich die abwechselnden Syndrome der direkten und umgekehrten globulären Dissoziation, wie bei Tuberkuloprotein. Die Eosinophilie bleibt viele Tage, Wochen und sogar Monate hindurch stark bestehen. Wir können die Behauptung aufstellen, daß die Eosinophilie und das Syndrom der quantitativen direkten und umgekehrten globulären Dissoziation eine Erscheinung von seiten des Blutes darstellen, die auf eine anaphylaktische Reinjektion schließen läßt.

Versuche passiver Übertragung.

Die stündlichen Veränderungen können studiert werden bei dem Meerschweinchen XX (Tab. XXIII). Während das Meerschweinchen XIX mit den schweren Erscheinungen des Schocks — eine Stunde nach der Reinjektion — behaftet ist, werden ihm 2,50 ccm Blut entnommen und nach Art der Bluttransfusion dem Meerschweinchen XX injiziert; das Tier erkrankte ziemlich schwer und erholte sich nach 3 Tagen. Antigen wurde nicht injiziert, weil es darauf ankam, die Wirkung des Blutes von in vollem Schock befindlichen Tieren auf die Morphologie des Blutes und die Eosinophilie bei neuen Versuchstieren kennen zu lernen. Von 5 Min. an bis zu 1.30 Std. beobachtet man das Syndrom der direkten globulären Dissoziation; die Leukocyten zeigen in einer 1. Phase (nach 5 Min.) totale Leukopenie und in einer 2. Phase Neutrophilie mit Leukopenie der restlichen Zellen. Regelmäßig besteht Aneosinophilie, manchmal Monocytose. Wenn das injizierte Blut von einem Tier in der Erholung mit deutlicher Eosinophilie stammt, treten ähnliche, obwohl sehr verschwommene Erscheinungen auf; setzt man in diesem Falle das entsprechende Antigen (0,2 ccm Eiklar) zu, so tritt weder vorzeitig noch in den nachfolgenden Tagen Eosinophilie auf. Das 1,40 Std. nach Beginn eines rasch tödlich verlaufenden anaphylaktischen Schocks (Meerschweinchen XVII Tab. XX) — das Tier starb 2 Min. nach der Blutentnahme — entnommene Blut bedingt bei einem neuen Versuchstier (Meerschweinchen XXIV Tab. XXVI) schwere Blutstörungen: andauernde und starke Eosinophilie, Monocytose, Neutrophilie und ziemlich beständige Erscheinungen der umgekehrten quantitativen globulären Dissoziation, während die direkte viel seltener ist. In keinem dieser Fälle wurde dem injizierten Blut das Antigen zugesetzt. Wir haben gesehen, daß das Serum desselben Tieres keine anaphylaktischen Störungen bei einem neuen sensibilisierten und mit diesem Serum reinjizierten Tier hervorruft.

zierten Tieres hervorruft; das Fehlen der Eosinophilie spricht gegen die Hervorrufung anaphylaktischer Erscheinungen.

Einfluß der Extirpation der Milz auf die Anaphylaxie.

Die experimentellen Daten müssen in der Tab. XVIII (Meerschweinchen XV) nachgesehen werden. Mit einer halb so starken Dosis Tuberkuloprotein als der bei der ersten Auslösungs injektion angewandten gelingt es ein vom quantitativen Gesichtspunkt aus deutliches Blutbild hervorzurufen. Es fehlt die direkte globuläre Dissoziation; dafür ist deutlich Polycythämie, Pleiochromhämie und Leukocytose (zwischen 15 Min. und 4,40 Std.), und zwar mit Leukocytose der restlichen Leukozytenarten und mit Lymphopenie. Nach 16,40 Std. zeigt sich umgekehrte globuläre Dissoziation, Leukocytose der Leukozytenarten und Lymphopenie. In den folgenden Tagen bleiben einige der genannten Veränderungen bestehen und sehr häufig ist die Leukocytose. Es scheint demnach, daß die quantitative globuläre Dissoziation in gewisser Weise von der Milz beeinflußt wird; man darf nicht vergessen, daß die Milz einen hemmenden Einfluß auf die hämatopoietischen Gewebe des Knochenmarks ausübt (*Pappenheim*). Wir selbst haben in einer Arbeit zeigen können, daß in den Lymphknoten lösliche Stoffe gebildet werden, die die Tätigkeit des Knochenmarks hemmen; wenn diese Stoffe als anaphylaktische Antigene benutzt werden, so tritt bei ihrer Reinktion ein Blutbild auf, das sehr ähnlich, ja fast identisch ist mit demjenigen, das bei Anaphylaxie von entmilzten Tieren beobachtet wird. Es ist wahrscheinlich, daß bei den mit Lymphknotenextrakten behandelten Tieren ein antilymphatischer Antikörper (außer einem anaphylaktischen) gebildet wird, dessen Wirkung eine Hemmung der normalen Sekretion der lymphatischen Apparate, einschließlich der Milzknötchen bedingt, s. Meerschweinchen XVIII (Tab. XXI). Das Pilocarpin und das Adrenalin scheinen Antagonisten der lymphatischen Hemmungsstoffe auf das Knochenmark zu sein.

Eosinophilie anaphylaktischer Herkunft.

Bei jedem anaphylaktischen Vorgang bildet sich Eosinophilie des Blutes und lokale aus (*Schlecht*); wir glauben, daß die Eosinophilie ausschließlich ihren Ursprung in den anaphylaktischen Vorgängen hat, einschließlich der durch Nicht-Eiweißkörper hervorgerufenen (Benzol, Hydroxylamin, Pilocarpin usw.), immer vorausgesetzt, daß diese Körper fähig sind, mit den intraorganischen Eiweißen Verbindungen einzugehen, wodurch diese in heterologe umgewandelt werden, wie es die Untersuchungen von *Obermeyer* und *Pick* ergeben haben. Die Proteolyse allein erzeugt nicht eosinopoietische Stoffe: die 1. Eiweißinjektion in einem neuen Versuchstiere macht keine Eosinophilie, wohl aber erzeugt die anaphylaktische Proteolyse stark eosinopoietische Stoffe. Sie verschwinden ziemlich rasch aus dem Serum. Diese Sätze sind zu beweisen.

1. Die intraorganische Proteolyse erzeugt keine eosinopoietischen Stoffe. Die Meerschweinchen zeigen stets mehr oder weniger große Mengen von eosinophilen Granulocyten; *Klieneberger* und *Carl* geben als Durchschnittsziffer 13% und als äußerste Ziffer 38—0,5% an. Unsere eigenen Bestimmungen haben uns viel geringere Werte gegeben, abgesehen von den bei ein und demselben Tier ziemlich konstanten Schwankungen: der gewöhnliche Prozentsatz der Eosinophilen ist 0,5—4 und die absolute Zahl 35—280—500, je nach der Zahl der Leukocyten. Bei der Untersuchung der Wirkungen der Proteinkörper-Proteolyse (parenterale Injektion bei einem neuen Tier) auf die Eosinophilie des Blutes (Meerschweinchen XVII, Tab. XX) beobachten wir, daß etwa 20 Std. hindurch die Eosinophilen aus dem Blut verschwinden und nach dem zweiten Tage wieder im Blute erscheinen, wo sie sich in normalen Mengenschwankungen etwa 20 Tage erhalten, wenn die Proteolyse schon vollkommen abgelaufen ist; es ist in Rechnung zu setzen, daß bei der Reинjektion die Bluteosinophilie vor Ablauf von 3 Std. nach der Injektion sehr stark ist. Ferner liegt kein Grund vor anzunehmen, daß die Proteolyse chemische Abbauprodukte, wie z. B. Aminosäuren, mit eosinopoietischer Wirkung entstehen läßt. Wenn an Stelle einer einzigen Eiweißinjektion mehrere durch mehrtägige Zwischenräume voneinander getrennte Injektionen vorgenommen werden, treten leichte Schübe von Eosinophilie auf, die um so deutlicher werden, je mehr Tage verlaufen; so können nach diesem Verfahren zwischen 40 und 60 und mehr Tagen sich Eosinophilien von einiger Stärke ausbilden. Diese Eosinophilie erklärt sich durch die Hervorrufung geringer anaphylaktischer Reaktionen, da die zweite und folgenden Injektionen in bezug auf die erste und die vorhergehenden auslösende darstellen.

2. Die anaphylaktische Proteolyse erzeugt stark eosinopoietische Stoffe. Die Richtigkeit dieses Satzes ist schon bei den Anaphylaxie-Versuchen bewiesen worden. Um diese Reaktion zu zeigen, bedarf es eines relativ geringgradigen Krankheitszustandes des Tieres. Die Eosinophilie kann schon nach 3 Min. erscheinen und ihre größte Stärke schon nach 4, manchmal erst nach 24 Std., erreichen; alles hängt ab von der Stärke des Schocks, sie kann spät erscheinen, wenn er sehr stark ist und umgekehrt. Im Blute haben wir niemals unreife Formen der Eosinophilen beobachtet; das ist befremdlich, wenn man die Überstürzung bedenkt, mit der die Eosinopoiese vor sich gehen muß. Bei der anaphylaktischen Eosinophilie sind 2 Tatsachen zu erklären, nämlich die außerordentlich frühzeitige Entstehung und die lange Dauer der Eosinophilie. Die Frühzeitigkeit erklärt sich durch den Vorgang antigen-anaphylaktischer Antikörper. Die Proteolyse tritt sekundär hinzu oder auch nicht, das ist eine zweifelhafte Angelegenheit. Die Bindung des Antigens mit dem Antikörper ist eine augenblickliche

und ebenso augenblicklich das Freiwerden von eosinopoietischen Stoffen. Diese Stoffe befinden sich, wie wir beim Meerschweinchen XXIV (Tab. XXVI) gezeigt haben, im Blute und können passiv übertragen werden und hohe und langdauernde Eosinophilie erzeugen (in unserem Versuch 12 Tage). Die eosinopoietischen Stoffe sind in Tieren vorhanden, die im tödlichen Schock liegen, auch wenn in ihnen selbst die eosinopoietischen Apparate nicht reagieren und können passiv auf ein neues Tier übertragen werden, ohne daß eine Antigen-Injektion vorgenommen werden muß. 29 Std. nach dem Schock ist das Blut des affizierten Tieres, das eine starke Reaktion von Eosinophilie aufwies, nicht mehr imstande, bei einer Injektion in ein neues Versuchstier eosinopoietische Substanzen passiv zu übertragen, Meerschweinchen XX (Tab. XXIII). Dieser Versuch beweist mithin, daß die eosinopoietischen Stoffe rasch aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. Es ist also klar, daß, wenn in dem Blut solche Substanzen nicht existieren, die Eosinophilie des Blutes von einem anderen Vorgang abhängig sein muß. Wir stellen daher die Hypothese auf, daß unter solchen Bedingungen die eosinophilen Gewebe sich deswegen vermehren und regenerieren, weil sie anaphylaktische Körper enthalten und auf diese Weise die Eosinophilie entstehen lassen; andererseits müssen im Blute lange Zeit hindurch die Produkte der Proteolyse dank ihrem langsamen Zerfall erhalten bleiben: das Zusammentreffen dieser Produkte mit den Antikörpern der eosinopoietischen Gewebe bedingt eine Reaktion nach Art der anaphylaktischen in subkontinuierlicher Weise, ohne daß klinische Erscheinungen von Schock auftreten:

3. Die eosinopoietischen Stoffe verschwinden rasch aus dem Serum. Dieses Verschwinden vollzieht sich wahrscheinlich viel rascher, als es unsere Versuche zeigen (29 Std.). Beim Meerschweinchen XX (Tab. XXIII) läßt sich diese Behauptung beweisen. Doch damit nicht genug, auch die anaphylaktischen Antikörper verschwinden rasch: wenn wir bei dem genannten Meerschweinchen 0,2 ccm frisches Eiklar und 1 ccm Blut (dem Meerschweinchen XIX 50 Std. nach der Reinfektion entnommen) injizieren, tritt keine Eosinophilie auf. Diese Tatsache widerspricht der vorhin aufgestellten Hypothese, aber nur scheinbar, denn das neue mit Blut injizierte Meerschweinchen hat keinen sensibilisierten eosinopoietischen Apparat. Die Injektion von 2,50 ccm Blut beim Meerschweinchen XX, entnommen dem Meerschweinchen XIX eine Stunde nach der 2. Reinfektion, die schwere Erscheinungen und Eosinophilie hervorgerufen hatte, ruft auch in dem neuen Versuchstier schwere Krankheiterscheinungen, aber keine Eosinophilie hervor. Es scheint also die vorhergehende Einverleibung und Durchtränkung des Versuchstieres mit dem Antigen die Voraussetzung für Entstehung der Eosinophilie zu sein; indessen machen die beim Meerschweinchen XXIV erhaltenen Ergebnisse diese letzte Erklärung hinfällig. Diese Frage bedarf daher, wie man sieht, neuer Untersuchung.

Zusammenfassung.

Es gibt eine nicht antigene oder parantigene Anaphylaxie, erzeugt durch chemische, der Eiweißreihe nicht angehörige Körper; diese Substanzen müssen die Fähigkeit haben, mit einem Eiweißkörper des Serums in Verbindung zu treten: das Jod, die Jod-Brom-Arsen-(Salvarsan)-Salze, die Alkaloide (Chinin, Pilocarpin), Antipyrin usw. erfüllen diese Bedingungen. Wir nennen *Parantigen* die Verbindung des chemischen Körpers mit dem homologen Eiweiß, wodurch dieses sich umwandelt in heterologes auf Grund eines Vorgangs, wie er von *Obermeyer* und *Pick* beschrieben wurde. Das Parantigen hat die Eigenschaft, anaphylaktische Antikörper zu bilden, die auch passiv übertragen werden können: für beide Zwecke empfiehlt sich das Kaninchen und Meerschweinchen.

In der Periode der Sensibilisierung beobachtet man: Oligocythämie, Oligochromhämie und Leukocytose 24 Std. oder länger nach der ersten Injektion mit Neutropenie und Lymphopenie in einer 1. Phase von kurzer Dauer (einige Minuten) und Neutrophilie, Monocytose und Lymphopenie in einer 2. Phase von längerer Dauer. Sensibilisiert man das Tier mit hämo- und myelotoxischen Substanzen (Benzol), so gelingt es manchmal, ständige und ziemlich starke Eosinophilie zu erzeugen; ohne diese Vorbedingung kann man keine Eosinophilie des Blutes hervorrufen. In der Periode der Anaphylaxie zeigt sich folgendes Blutbild: starke Polycythämie, Pleiochromhämie und Leukocytose (ebenfalls Leukocytose der Leukocytenarten, mit Ausnahme von Eosinophilie) von ungefähr 20stündiger Dauer. Die Polycythämie und Vermehrung des Hämoglobins sind reine anaphylaktische Blutreaktionen. Eine zweite Reinjektion bedingt ähnliche Erscheinungen und bemerkenswerte Eosinophilie, deren Maximum 3,50 Std. nach der Reinjektion erreicht wird; eine dritte Reinjektion oder Probe zeigt keine bemerkenswerten Veränderungen. Bei der passiven Anaphylaxie zeigt sich ein dem beschriebenen ähnliches Syndrom, ohne Eosinophilie; in tödlichen Fällen von passiver Übertragung tritt ein rascher Abstieg aller Werte der Blutkörperchen ein, doch kann eine Eosinophilie mittlerer Stärke erscheinen.

Auch eine parantigene Idiosynkrasie kann man in gleicher Weise gelten lassen wie die antigene, deren hämatologische Begleiterscheinungen denen der entsprechenden passiven Anaphylaxien gleichen. Die Idiosynkrasie kann eine natürliche und eine erworbene sein.

Das Studium der anaphylaktischen Blutreaktionen im allgemeinen berechtigt dazu, das Syndrom der *quantitativen globulären Dissoziation* aufzustellen, das in Polycythämie + Pleiochromhämie + Leukopenie besteht; ebenso haben wir das umgekehrte Syndrom oder die *inverse quantitative globuläre Dissoziation* beobachtet (Oligochromhämie + Oligocythämie + Leukocytose). Die antigene Anaphylaxie zeigt, ganz

gleich welcher Art das Antigen ist, folgendes Blutbild: quantitative globuläre Dissoziation mit Leukopenie der verschiedenen Zellarten in einer ersten Phase und Neutrophilie und Eosinophilie in einer zweiten Phase; diese Erscheinungen sind von kurzer Dauer (bis 2,45 Std. nach der „Probe“-Injektion oder der Reinfektion). Die Leukopenie der verschiedenen Zellarten ist von sehr kurzer Dauer (zwischen 12 und 15 Min.), die Leukopenie mit Neutrophilie dauert etwas länger (von 15 Min. bis 2,45 Std.). Wenn durch die Reinfektion ein tödlicher Schock verursacht wird, fehlt dieses Blutsyndrom und man beobachtet nur eine fortschreitende Verminderung aller morphologischen Elemente des Blutes. Bei den einander folgenden Reinfektionen kann man ein ähnliches Blutbild beobachten. 3,30 Stunden nach der Reinfektion erscheint das umgekehrte Syndrom der globulären Dissoziation. Zwischen 16 und 22 Std. nach der Injektion der Probe pflegt ein direktes Syndrom der globulären Dissoziation zu erscheinen mit Leukopenie und starker Eosinophilie; dieses Symptom der Vermehrung der eosinophilen Granulocyten steigert sich in den folgenden Tagen und kann Wochen und Monate hindurch bestehen. In späteren Tagen treten Erscheinungen globulärer Dissoziation, sowohl direkter wie umgekehrter, auf, mit numerischen Schwankungen, die allmählich verschwinden.

Die Milzextirpation hebt das Syndrom der quantitativen globulären Dissoziation auf. In den vor der Milzextirpation präparierten oder sensibilisierten Tieren verursacht die Reinfektion Polycythämie, Pleiochromämie und sowohl allgemeine wie hämatische Leukocytose; außerdem tritt Shock auf und ein Blutbild *sui generis*, indem alle Werte vermehrt sind (Erythrocyten, Leukocyten, Hämoglobin, Neutrophile, Eosinophile, Lymphocyten und Monocyten). Sensibilisiert man Meerschweinchen mit den löslichen Stoffen von Lymphknoten und reinjiziert man sie mit denselben, so tritt das Blutbild der splenectomierten Tiere auf; *Pappenheim* wies den hemmenden Einfluß der Milz auf das Knochenmark und *Mas Magro* zum erstenmal die gleiche Eigenschaft der löslichen Substanzen der Lymphknoten nach. Bei der ersten Injektion dieser bildet sich ein anaphylaktischer und ein antiganglionärer Antikörper, welche bei der Reinfektion in Wirkung treten, jener unter Hervorrufung der Anaphylaxie und dieser unter Aufhebung der Hemmungswirkung der intraorganischen lymphatischen Apparate auf das Knochenmark (innere Sekretion).

Die Proteolyse des Antigens erzeugt keine eosinotaktischen Substanzen. Durch die Bindung des anaphylaktischen Antigens und des entsprechenden Antikörpers während der Anaphylaxie werden stark eosinopoietische Stoffe erzeugt, die in der ersten Stunde nach der Reinfektion (selbst während der Agone) passiv übertragen werden können; diese passive Übertragung gelingt nicht nach einer längeren Frist (länger als 1 Std.). Das Bestehenbleiben der Eosinophilie erklärt sich durch eine verlängerte Reizung der eosinopoietischen Gewebe.

Tabelle I. Hund I.

Std.	Pilocarpin-Nit. etgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocytten Abs.	Monozyten Abs.
0 ^h 00'	—	5100000	10000	89	—	—	—	—
0 ^h 05'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
0 ^h 25'	—	4920000	16400	73	6232	246	8446	1276
0 ^h 45'	—	4600000	25000	96	7725	1250	14800	1145
24 ^h 00'	—	2080000	12000	83	6540	468	4564	420

Tabelle II. Meerschweinchen I.

0 ^h 00'	—	5460000	8200	98	2055	25	5699	100
0 ^h 05'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
0 ^h 25'	—	4640000	13200	89	1820	0	11088	726
2 ^h 35'	—	3840000	17400	69	10179	0	5829	1392
5 ^h 28'	—	6400000	14200	83	10366	142	2201	1491
24 ^h 00'	—	4960000	10800	89	4590	0	5670	540
44 ^h 00'	—	5120000	9400	95	4747	47	4230	376

Tabelle III. Meerschweinchen II.

0 ^h 00'	—	4800000	6200	96	3162	0	2759	279
0 ^h 05'	5	—	—	—	—	—	—	—
0 ^h 20'	—	2980000	4000	58	—	—	—	—

Tabelle IV. Kaninchen I.

Std.	Pilocarpin-Nit. etgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Mastzellen Abs.	Lymphocytten Abs.	Monozyten Abs.
—	—	5200000	9400	60	4925	75	171	4048	131
0 ^h 00'	1	—	—	—	—	—	—	—	—
0 ^h 02'	—	4600000	4000	—	500	0	20	3280	50
20 ^h 00'	—	—	15000	—	8850	0	0	4395	265
20 ^h 02'	1	—	—	—	—	—	—	—	—
20 ^h 04'	—	5000000	5600	—	2441	106	50	2828	173
24 ^h 00'	—	—	9000	—	6021	45	72	2682	180
41 ^h 00'	—	6920000	3600	—	1159	45	72	2070	180
44 ^h 00'	—	4920000	7600	—	1079	45	76	6156	76
66 ^h 00'	—	7800000	5700	—	1841	28	39	3100	421

Tabelle V. Kaninchen II.

—	—	7200000	6000	90	1740	180	60	3900	120
0 ^h 00'	1	—	—	—	—	—	—	—	—
21 ^h 00'	—	5800000	10200	82	8364	102	102	1122	510

Tabelle VI. Meerschweinchen III.

Tag	Pilocarpin-Nit. etgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocytten Abs.	Monozyten Abs.
0	—	5000000	9400	100	2632	188	6204	376
0	5	—	—	—	—	—	—	—
1	—	4800000	27000	90	17955	0	2970	5940
2	—	4240000	24000	87	15600	0	3600	4800
3	—	4800000	16000	92	8560	160	6080	1120
4	—	4420000	16200	95	6966	0	7290	1863

Tabelle VII. Meerschweinchen IV.

Tag	Pilocarpin-Nit. etgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyten Abs.	Monozyten Abs.
0	—	4600000	7400	80	1813	0	5106	444
0	1	—	—	—	—	—	—	—
1	—	4800000	11200	100	6287	112	4536	270
1	2	—	—	—	—	—	—	—
3	—	4560000	4600	75	1426	23	2806	322
3	3	—	—	—	—	—	—	—
4	—	5480000	8600	71	2537	0	5504	688
4	3	—	—	—	—	—	—	—
5	—	4520000	10200	81	4182	56	5100	910
5	3	—	—	—	—	—	—	—
6	—	4400000	11600	77	3364	0	5104	696
7	—	4800000	9600	83	3936	144	4792	288
8	—	4240000	8000	89	1040	0	6600	320
9	—	5120000	9000	100	2790	45	6255	360
10	—	4800000	8600	100	3784	43	4600	172
11	—	6040000	7400	100	2035	0	4921	407
12	—	5960000	7600	90	2226	0	4674	684
13	—	4420000	7000	93	1400	0	5425	140
14	—	4600000	8200	98	2624	0	5207	369
15	—	4820000	7400	100	1961	37	5254	185

Tabelle VIII. Meerschweinchen V.

Tag	Std.	Pilocarpin-Nit. etgr.	Serum emc.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyten Abs.	Monozyten Abs.
—	—	—	—	4920000	8400	97	2204	84	5586	462
—	0 ^h 00'	0,5	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 45'	—	—	4120000	15400	85	1216	508	13090	554
—	5 ^h 10'	—	—	5200000	12000	98	9540	180	2160	180
—	23 ^h 10'	—	—	4980000	11400	93	7752	114	3078	570
—	47 ^h 00'	—	—	5160000	11200	96	4480	112	5936	672
3	—	—	—	4800000	8200	93	2050	82	5699	369
5	—	—	—	5400000	7600	98	2508	76	4104	684
6	—	—	—	5620000	6800	93	3468	136	2618	442

Tabelle IX. Meerschweinchen VI.

Tag	Std.	Pilocarpin-Nit. etgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyten Abs.	Monozyten Abs.
—	—	—	4600000	7400	80	1813	0	5106	444
0	—	1,	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	4820000	7400	100	1971	37	5254	270
15	0 ^h 00'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 15'	—	5220000	16800	95	5312	168	10248	1260
—	0 ^h 30'	—	6530000	24400	105	16811	0	3611	3977
—	3 ^h 30'	—	6720000	36400	110	28173	0	8080	364
—	20 ^h 30'	—	5240000	9200	95	4876	184	3864	368

Tabelle IX. Meerschweinchen VI (Fortsetzung).

Tag	Std.	Pilocarpin-Nit. ctgr.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt Abs.	Monozyten Abs.
16	—	—	4800000	7200	100	1764	36	5184	36
17	—	—	4920000	8000	96	2120	0	5040	680
18	—	—	4520000	8400	94	1848	0	5880	672
19	—	—	5120000	5800	95	1421	0	3683	1020
21	—	—	4860000	6600	100	1683	100	4224	561
22	—	—	4600000	7800	92	2067	39	5655	39
23	—	—	4920000	7000	95	3192	112	3465	831
24	—	—	4520000	6800	91	2006	102	4096	512
24	0h 00'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 20'	—	5120000	14600	92	3869	146	9344	1022
—	3h 50'	—	6500000	23900	106	15200	1983	3465	3011
—	21h 15'	—	5720000	8800	96	5192	396	2508	704
25	—	—	5400000	5800	100	1769	0	3857	145
27	—	—	4160000	6600	90	1980	0	4191	429
63	—	—	5460000	8200	98	2050	82	5699	328
—	0h 00'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 30'	—	4640000	13200	89	1320	0	11088	726
—	2h 30'	—	3840000	17400	69	10179	0	5829	1392
—	5h 00'	—	6400000	14200	89	9686	142	2201	1491
—	30h 00'	—	4960000	10800	90	4590	0	5670	540
—	50h 30'	—	5120000	9400	95	4747	47	4230	376
—	75h 00'	—	5400000	8000	100	1480	120	5680	560

Tabelle X. Meerschweinchen VII.

Tag	Std.	Pilocarpin-Nit. ctgr.	Serum cmc.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt Abs.	Monozyten Abs.
—	—	—	—	6520000	9000	99	2700	45	5805	450
0	0h 00'	0,5	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 05'	—	—	7080000	15600	105	4149	0	10764	686
—	1h 00'	—	—	8000000	15800	—	8468	0	6746	474
—	2h 00'	—	—	8360000	16000	106	14112	0	1680	160
—	14h 00'	—	—	7760000	37000	100	29933	0	3811	3256
—	21h 30'	—	—	7960000	14400	105	10080	0	3456	864
2	—	—	—	6280000	13300	93	8645	39	4216	399
3	—	—	—	4600000	8800	96	4972	0	2464	1320
4	—	—	—	4320000	7600	87	2204	76	4788	494
5	—	—	—	4860000	8200	96	1968	82	5863	246

Tabelle XI. Meerschweinchen VIII.

Std.	Pilocarpin-Nit. ctgr.	Serum cmc.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt Abs.	Monozyten Abs.
—	—	—	4400000	5200	2236	130	2735	83
—	0,5	0,10	—	—	—	—	—	—
0h 05'	—	—	3400000	3000	1020	492	1350	45
0h 10'	—	—	3500000	2700	340	324	2026	32
0h 12'	sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XII. Meerschweinchen IX.

Min.	Pilocarpin Nit. ctgr.	Serum ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
0	—	—	4820000	4400	1073	242	3462	171
0	0,5	0,25	—	—	—	—	—	—
120	—	—	2640000	5800	932	516	3538	121
180	sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XIII. Meerschweinchen X.

Min.	Chinin Bisulph ctgr.	Serum ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
vor	—	—	5200000	6200	2015	0	3906	279
nach	10	0,5	—	—	—	—	—	—
0,01	—	—	4800000	4000	2400	0	1480	120
0,02	sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XIV. Meerschweinchen XI.

vor	—	—	5760000	5200	2548	0	2340	312
nach	5	0,25	—	—	—	—	—	—
0,13	—	—	—	11000	6050	0	4180	660
0,15	sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XV. Meerschweinchen XII.

Min.	Chinin Bisulph ctgr.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
vor	—	5120000	3800	100	1482	0	2204	114
nach	10	—	—	—	—	—	—	—
0,02	—	5860000	2200	108	990	0	1188	88
0,30	sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XVI. Meerschweinchen XIII.

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
1	—	1	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	4380000	6300	97	2457	173	3213	300
15	0 ^h 10'	0,1	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 10'	—	4680000	8600	95	3050	0	5246	301
—	16 ^h 10'	—	5800000	15000	96	5400	5250	2235	1725
16	—	—	4280000	8600	88	1023	5624	1238	361
17	—	—	4200000	11600	84	2900	4806	2980	787
18	—	—	3600000	9600	81	1430	1847	4800	1113
21	—	—	4600000	8800	98	1232	2288	4752	440
22	—	—	4820000	6800	97	2448	870	2856	612
23	—	—	5200000	9200	100	1932	1058	5566	506
24	—	—	4440000	5000	86	1300	500	2925	275
25	—	—	5600000	9800	100	2303	784	5880	686
27	—	—	5000000	8400	95	1470	1344	5292	210
28	—	—	4860000	7600	99	674	570	5814	414
29	—	—	5200000	7000	97	1855	490	4130	490

Tabelle XVI. Meerschweinchen XIII (Fortsetzung).

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb- %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
30	—	—	4820000	8200	100	1435	164	5781	697
31	—	—	4800000	7000	100	2345	210	3745	630
32	—	—	5120000	7800	100	1950	624	4212	975
34	—	—	5600000	8000	103	1120	1120	4920	840
35	—	—	5400000	7600	100	1276	456	5358	425
36	—	—	5600000	8000	103	2120	480	4600	760
37	0h 00'	—	5800009	7600	100	2090	532	4180	722
38	0h 15'	—	4800000	6200	100	1209	558	3813	589
38	16h 00'	0,5	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	4540000	7800	97	1521	390	5460	429
—	—	—	4200000	8600	94	2915	3156	1849	627
39	—	—	4520000	14400	90	1872	5472	5976	936
40	—	—	4800000	12200	95	5307	2025	2684	2074
41	—	—	5100000	10800	98	1728	1188	7182	648
42	—	—	4400000	11400	93	3363	969	6099	798
43	—	—	4560000	10000	90	1250	750	7200	700
45	—	—	4840000	9297	97	3036	828	4738	552
46	—	—	5000000	8000	100	1440	480	5400	640
47	—	—	5400000	7200	102	1368	576	4824	394
48	—	—	5120000	8600	100	1505	602	5461	903
49	—	—	5600000	7800	104	1404	780	4953	663
50	—	—	5200000	8000	100	1400	480	5600	480
51	—	—	5420000	7000	100	1295	350	4725	560
52	—	—	5220000	7800	102	1287	936	4524	1014

Tabelle XVII. Meerschweinchen XIV.

Tag	Std.	Tuber- kulins mgr.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
vor	—	—	5860000	6800	97	1632	34	4998	102
1	—	0,307	Vorbehandlung (Sensibilisierung)				—	—	—
73	—	—	5240000	8400	96	3276	139	4452	428
74	0h 00'	0,500	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 15'	—	12240000	5200	108	1950	52	2808	390
—	2h 45'	—	7040050	6000	104	3440	60	2340	150
—	5h 45'	—	4000000	21000	90	11466	840	7098	1176
—	16h 00'	—	4800000	12600	98	3187	2016	6073	1083
—	19h 15'	—	4280000	14600	89	3650	2044	7154	1460
—	22h 00'	—	7880000	9200	113	2971	2327	3634	239
75	42h 00'	—	5400000	16800	100	7056	1176	7022	1394
76	—	—	4600000	9200	88	2360	192	6248	368
77	—	—	5000000	12000	93	3060	720	7400	720
85	—	—	4620000	8000	95	1560	40	5720	680
88	—	—	5560000	9000	105	2277	810	4905	864
89	0h 00'	1,000	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 10'	—	4000000	6400	85	2432	576	2767	545
—	2h 50'	—	4520000	12600	88	8505	504	3087	604
—	19h 00'	—	4800000	11200	93	4256	392	5600	784

Tabelle XVII. Meerschweinchen XIV (Fortsetzung).

Tag	Std.	Tuber- kulins- mgr.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
90	43 ^h 00'	—	5000000	9000	100	2835	405	4680	1080
91	—	—	5280000	8600	98	4171	645	3354	430
92	—	—	4940000	7600	100	—	—	—	—
94	—	—	4600000	9600	95	3600	384	4274	1248
95	—	—	4220000	10800	91	1296	270	8640	594
96	—	—	4560000	9200	97	2116	552	6256	276
97	—	—	4800000	8000	100	1640	320	5680	360
98	—	—	4440000	9200	96	2806	598	5098	588
99	—	—	4800000	8600	99	1548	516	5805	602
101	—	—	5000000	7400	100	—	—	—	—
102	—	—	5600000	8200	97	738	410	6724	246

Tabelle XVIII. Meerschweinchen XV.

vor	—	—	6460000	6400	102	928	0	5184	548
1	—	0,100	Vorbehandlung (Sensibilisierung)	—	—	—	—	—	—
14	—	—	3400000	6400	89	2304	32	3560	384
45	—	—	7600000	6000	110	2820	30	2940	120
—	0 ^h 00'	0,100	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 20'	—	8800000	8200	100	4110	164	3659	246
—	3 ^h 20'	—	7840000	13500	100	10880	1350	918	270
—	23 ^h 00'	—	8120000	9200	105	3446	1518	3862	230
—	47 ^h 00'	—	4200000	5400	95	1944	540	2484	432
47	—	—	Milzextirpation	—	—	—	—	—	—
51	—	—	2960000	11600	69	1264	649	7841	649
52	—	—	4200000	8200	83	2378	82	5473	246
53	—	—	4080000	10800	76	4482	540	4752	1518
54	—	—	5280000	11000	92	1705	110	8690	330
55	—	—	4640000	9600	90	2448	192	6144	672
56	—	—	4640000	8400	76	2814	84	4998	462
58	—	—	5200000	7600	94	2964	190	4294	456
59	—	—	4760000	8200	97	2501	41	4838	820
60	—	—	5200000	6800	100	2108	34	4692	238
—	0 ^h 00'	0,050	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 15'	—	6200000	12200	102	6197	219	5066	1024
—	2 ^h 40'	—	6800000	12800	104	6656	832	3064	1920
—	4 ^h 40'	—	6000000	12000	103	4800	1140	5100	1200
—	16 ^h 40'	—	4360000	12800	94	6400	1664	3456	1350
62	—	—	4800000	7600	90	3117	169	3458	532
63	—	—	5200000	10600	95	2332	0	7500	636
66	—	—	4520000	10000	95	5500	100	3600	600
67	—	—	5000000	7800	100	2613	39	4680	468
68	—	—	4600000	6800	95	2210	34	4100	374
69	—	—	4880000	11800	92	4544	177	6672	413

Tabelle XIX. Meerschweinchen XVI.

Tag	Std.	Benzol ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
vor	—	—	4840000	9200	96	5980	0	3588	46
—	0h 00'	1	—	—	—	—	—	—	—
—	2h 00'	—	4320000	14200	93	10082	71	3479	426
—	4h 00'	—	4920000	43300	90	23382	1082	17103	1082
—	6h 00'	—	4860000	27800	87	19460	2502	4170	973
—	8h 00'	—	4880000	36200	86	21720	5973	6876	1448
—	10h 00'	—	4032000	17000	65	11730	2230	1275	680
2	25h 30'	—	4400000	14400	83	9072	432	4248	576
—	29h 45,	—	4620000	21400	87	15836	1070	2782	1712
3	—	—	3940000	17400	80	12702	1210	2958	522
4	—	—	3600000	19200	77	10000	4032	4032	726
5	—	—	3960000	14800	84	7548	4514	2516	148
6	—	—	4200000	15800	89	3081	790	11613	237
8	—	—	3440000	14200	78	6736	1494	5225	426
9	—	—	3600000	13600	81	7140	1292	4624	680
9	—	1	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	3620000	14600	68	7809	4234	2047	510
11	—	—	3960000	11400	73	5643	4047	1824	114
12	—	—	4520000	10600	85	3816	2756	3180	583
12	—	1	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	3000000	15200	58	6688	2736	5472	152
14	—	2	—	—	—	—	—	—	—
15	—	—	3200000	18800	53	7896	3102	7614	188
17	Sterben	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XX. Meerschweinchen XVII.

Tag	Std.	frisches Eiweiß cmc.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
vor	—	—	5400000	8000	102	1680	80	5760	1260
1	0h 00'	1	—	—	—	—	—	—	—
—	0h 02'	—	5200000	8600	100	4988	0	3440	172
—	0h 15'	—	4500000	6400	93	2624	0	3136	576
—	0h 50'	—	4080000	4200	80	1932	0	1517	378
—	2h 50'	—	3860000	7000	74	5810	0	980	210
—	4h 20'	—	3420000	9400	68	7990	0	1316	94
—	20h 50'	—	3760000	9200	65	4278	0	4600	138
—	—	—	4180000	10800	77	5400	108	4536	594
3	—	—	4400000	13400	82	4422	201	7504	1139
4	—	—	3800000	6600	65	3696	198	1947	660
5	—	—	4200000	7800	80	4771	156	1202	819
6	—	—	4600000	5800	87	1972	580	2842	261
8	—	—	4840000	8000	92	1440	240	5840	480
10	—	—	4660000	8400	87	3360	336	3276	840
11	—	—	4680000	7800	93	2863	507	3783	390
12	—	—	5000000	7200	97	2448	108	3924	720
13	—	—	4600000	4000	90	1140	145	2100	520
14	—	—	4680000	6800	93	3774	238	2142	544

Tabelle XX. Meerschweinchen XVII (Fortsetzung).

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
15	—	—	5420000	8600	100	2294	344	4558	1032
17	—	—	5200000	7800	98	2418	390	4524	390
19	—	—	5620000	8600	100	2580	344	4902	344
20	—	—	5460000	6200	98	2356	248	3472	124
21	0 ^h 00'	0,1	—	—	—	—	—	—	—
—	1 ^h 12'	—	7600000	4600	114	644	368	3542	46
—	1 ^h 46'	Sterben	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XXI. Meerschweinchen XVIII.

Tag	Lymphdrüsen ccm.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
vor	—	4840000	6400	97	2112	0	3520	768
—	1,3	—	—	—	—	—	—	—
1	—	5800000	7200	100	4824	72	1945	360
2	—	4620000	8600	92	2924	0	4816	344
3	—	5400000	9200	102	2668	0	5336	1104
4	—	5260000	8000	97	2640	0	4720	480
5	—	5420000	7400	100	3700	74	3108	518
8	—	5140000	6800	95	—	—	—	—
9	—	5240000	6400	100	—	—	—	—
9	1	—	—	—	—	—	—	—
10	—	6440000	6000	110	1980	2520	1370	0
11	—	6840000	7600	116	2432	3268	1596	238
14	—	5680000	8200	104	2665	123	5064	240
15	—	5260000	8000	102	1880	40	5640	440
16	—	5420000	9200	101	4232	368	2956	460
17	—	5640000	7800	100	1248	273	5421	810
18	—	5260000	7400	100	2886	370	3330	800

Tabelle XXII. Meerschweinchen XIX.

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
1	—	1,0	—	—	—	—	—	—	—
16	vor	—	5080000	7600	96	3844	76	4028	152
16	0 ^h 00'	1,0	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 03'	—	5320000	11000	100	5500	440	3630	330
—	0 ^h 12'	—	5600000	4000	100	2000	0	1920	80
—	1 ^h 00'	—	6240000	5800	103	4408	522	812	58
—	2 ^h 00'	—	7080000	7200	109	4700	700	2000	200
—	3 ^h 30'	—	5720000	17000	100	9350	1700	5270	680
—	4 ^h 40'	—	5120000	24200	90	20207	2178	1452	363
—	5 ^h 40'	—	4400000	32000	89	24000	4480	2880	640
—	16 ^h 00'	—	5000000	4000	90	1760	1560	580	100
—	18 ^h 00'	—	5400000	6200	94	2759	2015	1721	156
—	19 ^h 30'	—	5420000	5800	92	2639	1827	1247	58

Tabelle XXII. Meerschweinchen XIX (Fortssetzung).

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
—	22 ^h 00'	—	4960000	6000	90	2190	1860	1860	60
17	—	—	4320000	8200	82	2788	2460	2665	451
18	—	—	4080000	17600	67	4576	3520	8624	890
19	—	—	4420000	11000	81	3850	2035	4510	550
20	—	—	5420000	9400	98	4136	2350	2162	658
21	—	—	5560000	8600	100	3010	1462	3870	258
23	—	—	5480000	6800	93	3400	544	2584	272
23	—	2,0	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 05'	—	6960000	4400	105	1716	704	1892	44
—	0 ^h 25'	—	7280000	2200	108	924	220	1012	44
—	0 ^h 50'	—	starke Vermehrung der Blutgerinnbarkeit		60%	5%	32%	3%	—
—	19 ^h 35'	—	4120000	8000	80	4480	2000	1520	0
—	22 ^h 50'	—	4200000	5600	78	3080	1232	1232	112
24	—	—	4660000	4600	85	1242	2208	966	184
26	—	—	5200000	5800	94	2958	1466	1102	290
27	—	—	5080000	4400	90	1100	376	2722	264

Tabelle XXIII. Meerschweinchen XX.

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Blut XIX ccm.	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
vor	—	—	—	4800000	6200	92	3410	62	2294	434
—	0 ^h 00'	—	1,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 05'	—	—	4120000	4200	84	2058	0	1906	126
—	16 ^h 30'	—	—	5200000	9200	95	5980	46	2668	414
—	24 ^h 00'	—	—	4580000	8200	87	4182	0	3608	410
2	—	0,2	1,0	—	—	—	—	—	—	—
—	17 ^h 00'	—	—	4400000	7200	84	2736	72	4320	72
3	—	—	—	4800000	10000	86	4600	200	4900	300
5	—	—	—	5200000	7000	94	3430	70	3080	420
6	—	—	—	5240000	7200	97	2312	144	4176	288
9	—	—	—	4720000	6800	92	2516	0	4146	68
9	—	—	2,5	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 05'	—	—	5000000	4200	94	1428	0	2688	84
—	0 ^h 30'	—	—	4800000	8000	91	5040	0	2560	400
—	1 ^h 30'	—	—	5620000	6200	104	4650	0	1240	248
—	5 ^h 30'	—	—	3780000	7400	71	5750	0	1628	222
—	17 ^h 00'	—	—	5280000	10200	97	6222	0	3672	408
11	—	—	—	5340000	6400	97	3008	0	3012	256
12	—	—	—	4360000	7000	85	2380	70	4410	420

Tabelle XXIV. Meerschweinchen XXI.

Tag	Tuber-kulm mg	Erythrocyten Abs.	Leukozyten Abs.	Hb. %	Neutrophile Abs.	Eosinophile Abs.	Lymphocyt. Abs.	Monozyten Abs.
vor	—	4150000	5600	89	1120	56	4424	0
1	0,01	—	—	—	—	—	—	—
1	—	4600000	7200	93	2268	0	3456	108

Tabelle XXIV. Meerschweinchen XXI (Fortsetzung).

Tag	Tuber- kulins mg	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
2	—	4640000	5800	93	1690	58	4052	29
3	—	4000000	6400	100	4085	172	4214	129
3	0,01	—	—	—	—	—	—	—
4	—	5800000	7000	92	2030	70	4830	70
5	—	3360000	7100	96	2059	71	4721	248
6	—	4800000	6400	88	1248	32	5024	96
6	0,02	—	—	—	—	—	—	—
7	—	4000000	8200	98	3567	0	4387	205
8	—	3820000	7600	90	3268	0	4180	76
9	—	3500000	6600	87	3300	0	3234	66
9	0,02	—	—	—	—	—	—	—
10	—	4440000	8200	100	5412	0	2624	164
11	—	3960000	7000	92	4690	0	2170	140
12	—	3420000	6200	81	3720	0	2170	248

Tabelle XXV. Meerschweinchen XXII.

vor	—	6460000	6400	102	1928	0	5088	256
—	0,002	—	—	—	—	—	—	—
1	—	5180000	10200	95	2142	102	7650	306
2	—	5080000	5400	90	2376	216	2592	162
3	—	4880000	8000	92	2040	120	5360	440
3	0,05	—	—	—	—	—	—	—
4	—	5600000	5200	89	—	—	—	—
5	—	5120000	7400	97	2109	222	4847	148
6	—	4320000	9800	82	3479	637	5439	198
6	0,05	—	—	—	—	—	—	—
7	—	4860000	7200	95	1512	180	3292	144
8	—	5000000	6000	90	2400	180	3060	330
10	—	5600000	5200	93	1612	104	3120	312
10	0,1	—	—	—	—	—	—	—
11	—	4840000	7200	87	3384	141	5405	470

Tabelle XXVI. Meerschweinchen XXIII.

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
1	—	—	6000000	4800	106	2592	96	2016	96
1	—	1	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	4200000	9800	98	4606	98	5000	98
2	—	1	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	3920000	10600	90	7632	106	2544	212
3	—	1	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	3600000	5600	100	2408	280	2632	280
4	—	1	—	—	—	—	—	—	—
21	—	—	6400000	5000	108	1900	150	2950	150
21	—	1	—	—	—	—	—	—	—
22	—	—	5200000	7000	90	3700	1680	1470	70
23	—	—	4240000	7600	92	1596	1862	3192	800

Tabelle XXVI. Meerschweinchen XXIII (Fortsetzung).

Tag	Std.	frisches Eiweiß ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- cyten Abs.	Hb. %	Neutro- phile Abs.	Eosino- phile Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
24	—	—	4160000	8000	96	4200	1240	1040	1000
25	—	—	4000000	8600	100	1720	774	5074	1032
26	—	—	3520000	9000	100	1890	990	5310	1260
27	—	—	5000000	6400	102	2496	384	2656	832
28	—	—	5200000	7000	97	1176	560	4690	560
28	—	1	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	4400000	7400	100	1443	148	4588	518
41	—	—	4160000	7800	87	3549	78	2418	468
41	0 ^h 00'	1	—	—	—	—	—	—	—
—	0 ^h 03'	—	2120000	14200	98	6958	1462	5396	326
—	2 ^h 00'	—	3800000	10000	110	6650	1000	1950	500
—	22 ^h 00'	—	4080000	6800	100	2577	680	3300	168

Tabelle XXVI. Meerschweinchen XXIV.

Tag	Serum M. XVII. ccm.	Erythro- cyten Abs.	Leuko- zyten Abs.	Hb. %	Neutro- philien Abs.	Eosino- philien Abs.	Lym- phocyt. Abs.	Mono- cyten Abs.
1	—	5800000	7400	103	2420	312	3800	703
1	1	—	—	—	—	—	—	—
3	—	4820000	12200	87	6954	610	3721	854
4	—	5220000	11800	90	4012	1416	5074	1239
5	—	4920000	9000	85	5310	855	2970	405
6	—	4420000	8800	72	2904	440	4356	1000
7	—	3940000	10400	67	3328	728	5300	936
8	—	4200000	18400	72	8000	552	8000	1003
9	—	4740000	11200	85	5152	784	3920	1344
10	—	5200000	10600	89	5618	318	3021	1643
11	—	5420000	9800	93	3871	343	4410	1077
12	—	5600000	10400	97	5564	208	3796	728

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Achard et Flandin, Intolerance médicamenteuse et recherche de la anaphylaxie passive. Bull et mém. soc. med. des hôpitaux 1914. — ²⁾ Bruck, Anafilaxia a la antipirina. Berl. med. Wochenschr. 1910, S. 1929. — ³⁾ Cooke, R. A., The Journal of the American Medical Association 73, Nr. 10. 1919. — ⁴⁾ Homma, Ehishi, Pathologische und biologische Untersuchungen über Eosinophilzellen und die Eosinophilie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 233. 1921. — ⁵⁾ Belaieff, B. N., Die Idiosynkrasie gegen Hühnerei. Berl. med. Wochenschr. 1921, Nr. 47. — ⁶⁾ Manoiloff, E., Weitere Erfahrungen über Idiosynkrasie gegen Brom und Chininsalze als Überempfindlichkeitserscheinung beim Kaninchen und Meerschweinchen. Zentralbl. f. Bakteriol. usw. Orig. 67, H. 7. 1913. — ⁷⁾ Marañon, G., Coloides y secreciones internas. Medicina ibera, 1922, S. 541. — ⁸⁾ Mas Magro, F., Algunas investigaciones sobre los gránulos eosinófilos de los leucocitos. Revista valenciana de ciencias Médicas 1910. — ⁹⁾ Mas Magro, F., La acción de la pilocarpina sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos. Revista Valenciana de ciencias médicas, 1918. — ¹⁰⁾ Mas Magro, F., Estudio etc. del influjo de la tuberculina sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos. Arch. españoles de fisiología. I. Mitt., Nr. 1. 1919.

— ¹¹⁾ *Mas Magro, F.*, La acción de la tuberculina sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos. *Arch. españoles de fisiología*. II. Mitt., Nr. 3. 1920. — ¹²⁾ *Mas Magro, F.*, El síndrome hermético de la anafilaxia. *Arch. de cardiología y hematología* 1, Nr. 6. 1920. — ¹³⁾ *Mas Magro, F.*, Estudios sobre fisiología de los tejidos linfoides. I, II y III. *Arch. de cardiología y hematología* 2, Nr. 8. 1921; 3, Nr. 3 y 9. 1922. — ¹⁴⁾ *Pittaluga, G.*, Enfermedades de la sangre. In *Tratado de medicina*, de *G. Marañon y T. Hernando*, Madrid. — ¹⁵⁾ *Pittaluga, G.*, *Tratado de Hematología*. Calpe, Madrid 1922. — ¹⁶⁾ *Schlecht, H.*, Über experimentelle Eosinophilie. *Habilitationsschrift*. F. W. Leipzig 1912. — ¹⁷⁾ *Schlecht, H.*, Über die Einwirkung von Seruminyktionen auf die Eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 98. 1910. — ¹⁸⁾ *Schlecht, H.*, Über experimentelle eosinophilen und basophilen Leukocytose. *Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med.* Wiesbaden 27. 1910. — ¹⁹⁾ *Schlecht, H.*, Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremdem Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 67. 1912. — ²⁰⁾ *Schlecht und Schwenker*, Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 108. 1912.
