

(Aus der Abt. für pathol. Physiol. des med. Inst. in Leningrad.
Vorstand: Prof. S. S. Chalatow.)

Die Morphologie des weißen Blutbildes bei enteraler Sensibilisation und Anaphylaxie*.

Von

Dr. Raphael Gawrilow,
Aspirant.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Mai 1927.)

Schon *Claude Bernard* (1859) hat dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß unter bestimmten Bedingungen, ähnlich der alimentären Glykosurie, auch alimentäre Albuminurie auftreten könne, d. h. Ausscheidung von Nahrungseiweiß, welches die Darmwand ohne Aufspaltung durchlaufen hat. In der Folge haben *Ascoli*, *Behring* und *Römer* den Nachweis geführt, daß die Möglichkeit des Eintrittes von Albuminen durch die Darmwand ins Blut besteht und nachdem dieses von *Ganghofer* und *Langer*, *Zeller* und *Hamburger* u. a. bestätigt war, kam die Frage auf, ob es möglich sei, eine Sensibilisation durch Albumien per os und eine enterale Anaphylaxie zu bewirken. An die ersten Beobachtungen *Rosenaus* und *Andersons* (1906) reihten sich bald zahlreiche Untersuchungen in dieser Richtung (*Ch. Richet*, *Laroche*, *Saint-Girons*, *Besredka*, *Ischikawa*, *Makarow*, *Lepski*, *Kleinschmidt*, *Mai*, *Hayos* u. a.), jedoch mit so geringer Zahl positiver Befunde, daß ein so gewiegener Kenner der Anaphylaxie wie *Doerr*, auf ein abschließendes Urteil verzichtet hat.

Trotzdem wird gegenwärtig dank der wachsenden Bedeutung der Proteine für die Diätetik die Frage der enteralen Sensibilisation in den Vordergrund gerückt, ja man hat sogar schon versucht (*Ward*), dieselbe für die Ursache der Epilepsie und des Krebses in Anspruch zu nehmen.

Das veranlaßt, der Beeinflussung des Körpers durch enteral eingebrachtes Antigen nachzugehen und im besonderen die Einwirkung desselben auf die Morphologie des Blutes zu untersuchen, um Anhaltspunkte für einen Vergleich mit der klassischen Anaphylaxie zu gewinnen.

* Mitgeteilt in der Leningrader Sektion der russischen Patholog. Gesellschaft am 11. III. 1927.

Das ist um so notwendiger, als über die Blutveränderungen bei der klassischen parenteralen Anaphylaxie bereits eine reiche Literatur vorliegt (*Biedl* und *Kraus*, *Schlecht* und *Schwenker*, *Schittenhelm*,, *Friedberger*, *Arthus*, *Nolz*, *Behring*, *Achard*, *Sacerdotti*, *Lepski*, *Mas y Magro*, *Dean* und *Webb* u. a.), während die Morphologie des Blutes bei enteraler Anaphylaxie, selbst in ihren Grundlagen kaum erforscht ist. Ebenso ist die Anteilnahme der Eosinophilen an der Allgemeinreaktion hier ungeklärt, während sie für die parenterale Anaphylaxie gut erforscht ist (*Schlecht* und *Schwenker*, *Lepsky*, *Weinberg* und *Seguin*, besonders auch *Ahl*, *Schittenhelm* u. a.).

Versuchsanordnung und Methodik. Die Versuche wurden an 19 Kaninchen ausgeführt, von denen jedes 5—6 Wochen in Beobachtung stand. Als Antigen diente Hühnereiweiß in physiologischer Lösung für einen Teil der Versuche und Eigelb für die anderen. Sensibilisierung wurde durch Sondenfütterung (nüchtern) mit Eiweiß oder Eigelb von 1—2 Eiern in 1—3 Verfütterungen und Aktivierung durch mehrfache intravenöse Einführung eines ccm einer physiologischen Lösung mit 1, 2, 4 und 8% Eiweiß- oder Eigelbgehalt, 14—18 Tage nach der letzten Fütterung, bewirkt. In Vergleichsversuchen wurde intravenöse Einspritzung des Antigens ohne vorausgegangene Vorbereitung ausgeführt.

In allen Versuchen wurden die Veränderungen des weißen Blutbildes bestimmt (Leukocytenzahl und Verhältnis der Arten nach *Schilling*). Die Blutprüfungen wurden nach den Fütterungen, in der Latenzperiode in verschiedenen Zeiträumen (siehe unten) vorgenommen, bei den Einspritzungen, 10 Min., 1, 3, 6, 12, 24, 48 Stunden und einige Tage nach dem Versuch. Der Normalgehalt wurde in mehrfachen Untersuchungen, im Laufe von 5—10 Tagen festgestellt wegen der Notwendigkeit bei Versuchen an Kaninchen, den Einfluß ihres labilen Gefäßsystems in Betracht zu ziehen.

Versuchstechnik. Thoma-Zeissche Zählkammer (Schütteldauer 8—10 Min.); Ausstrich auf Objektträger, Auszählung von 500 Zellen nach *Schilling*, Vermeidung zufälliger Maskierung des Blutbildes (Verdauungsreaktion usw.).

Die Versuchsbefunde teilen wir in 3 Gruppen:

1. Blutveränderungen nach enteraler Einführung des Antigens.
2. in der Latenzperiode und 3. nach wiederholten Einspritzungen des Antigens.

Sowohl bei Eiweiß, als auch bei Eigelb, war die Versuchsanordnung die gleiche.

1. Zeit der enteralen Einverleibung des Antigens.

Kaninchen 1 und 2 wurde 2mal je die Hälfte des Weißen eines Eies und 1 mal ein ganzes Eiweiß eingeführt, Nr. 3 und 4 erhielt in entsprechender Menge Eigelb (in 3 tägigen Zwischenräumen). Die Blutprüfung fand statt 2 Tage nach jeder Fütterung und 1 mal in 3 Tagen in der Latenzperiode. Tab. 1 gibt die Durchschnittswerte für einige Untersuchungen in der Norm, in der Fütterungsperiode und in der Latenzzeit. Man ersieht daraus, daß in 3 Fällen eine ständige, mäßige Leukocytose (Nr. 1, 2 und 3), mit geringem Abfall für die Latenz-

Tabelle 1.

Menge des eingeführten Antigen.	Versuchszeiten	Gesamt-leukozytentzahl	Pseudooxyphile		Lymphocyten		Monozyten		Eosinophil.		Mastzellen		Zahl der Untersuchung.
			%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	
<i>Kaninchen Nr. 1.</i>													
2 Eiweiße (3 Fütterungen)	Norm	6940	32,8	2276	60,4	4191	4,8	333	1,4	97	0,6	42	4
	Nach den Fütterungen	10470	25,4	2659	68,2	7140	3,8	398	0,8	85	1,8	180	3
	Latente Periode.....	8840	25,0	2210	66,8	5905	3,8	336	1,0	88	3,4	301	2
<i>Kaninchen Nr. 2.</i>													
2 Eiweiße (3 Fütterungen)	Norm	7210	26,8	1932	65,0	4687	6,2	447	0,8	58	1,2	86	3
	Fütterungsperiode....	9760	18,4	1796	73,2	7144	6,8	664	0,6	59	1,0	97	3
	Latente Periode.....	8280	19,2	1590	73,0	6045	4,4	664	0,4	33	3,0	248	2
<i>Kaninchen Nr. 3.</i>													
2 Eidotter (3 Fütterungen)	Norm	7260	46,4	3369	49,1	3565	2,1	152	1,0	73	1,4	101	3
	Fütterungen	9480	32,0	3034	59,9	5678	5,3	502	1,2	114	1,6	152	3
	Latente Periode.....	9080	23,1	2097	64,7	5875	4,8	436	2,0	182	5,4	490	3
<i>Kaninchen Nr. 4.</i>													
2 Eidotter (3 Fütterungen)	Norm	9830	47,8	4699	44,4	4364	3,0	295	4,6	452	0,2	20	3
	Fütterungsperiode....	8490	30,0	2547	62,3	5289	3,7	314	1,6	136	2,4	204	3
	Latente Periode.....	8840	24,2	2139	63,7	5632	3,6	318	5,3	468	3,2	283	4
<i>Kaninchen Nr. 5 (Parenteral).</i>													
3 Eiweißinjektionen in die Bauchhöhle (1 ccm 2--4--8 proz. Eiweiß)	Norm	9810	26,5	2600	66,0	6475	3,7	363	0,4	39	3,4	333	3
	Sensibilisationsperiode	12800	20,4	2611	74,9	9587	2,5	320	0,4	51	1,8	231	3
	Latente Periode.....	14670	17,8	2611	77,7	11399	3,4	499	0,2	29	0,9	132	3
<i>Kaninchen Nr. 6 (Parenteral).</i>													
3 Eidotterinjektionen in die Bauchhöhle (1 ccm 2--4--8 %)	Norm	7110	18,5	1315	74,6	5304	2,8	199	0,4	28	3,7	264	3
	Sensibilisationsperiode	9060	11,0	997	84,8	7683	3,5	317	—	—	0,7	63	3
	Latente Periode.....	9740	14,6	1422	82,2	8006	2,7	263	0,3	29	0,2	20	3

periode, auf die Fütterungen folgte. Desgleichen absolute und relative Lymphocytose und Pseudoeosinopenie, Monocytose, Basophilie, unbestimmte Schwankungen der Eosinophilen. Entsprechend ist das Blutbild an den Versuchskaninchen Nr. 5 und 6, nach parenteraler Sensibilisation (Tab. 1).

Tab. 2 gibt die Durchschnittswerte für die weiteren Versuche mit Gaben von je einem ganzen Eiweiß oder Eigelb in 2 Fütterungen oder einer. Das Blut wurde 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der Fütterung und 3—4 mal in der Latenzperiode geprüft. Unter diesen Bedingungen waren die Ergebnisse nicht so beständig, wie bei 3 maliger Fütterung. Besonders bezieht sich das auf die Eigelbversuche. Nach Eiweißfütterung sehen wir: mäßige Leukocytose (Nr. 9), Fehlen einer Reaktion (Nr. 10) und sogar Neigung zu Leukocytenabfall (Nr. 7). Die Eigelbversuche geben: Ansteigen der Leukocyten (Nr. 3, 8, 13) oder Normalgehalt mit Neigung zu Abfall (Nr. 4, 12, 14).

Prüften wir das Blut frühzeitig, so ergab sich, daß das Ansteigen der Leukocyten in den ersten Stunden beginnt, nach 6—12 Stunden den Höhepunkt erreicht und allmählich an Stärke abnimmt. Jedoch im weiteren Verlauf der Versuche verzichteten wir darauf, das Blut vor Ablauf von 6 Stunden zu entnehmen, weil die Fütterung als solche eine Änderung der Psyche des Tieres bewirkt, was auf den Blutbefund Einfluß haben könnte.

Im Vergleich mit den Angaben über das Blutbild nach parenteraler Sensibilisation, sehen wir folgendes: Geringe, anhaltende Leukocytose nach kurzdauernder Leukopenie (*Biedl und Kraus, Nolf, Achard und Aynaud, Mas y Magro, Weiß u. a.*), oder auch, schon nach einer einzigen Einspritzung, anhaltende Leukopenie (*Schittenhelm, Mors und Brown, Hamburger und Reiß u. a.*) und schließlich auch unveränderte Leukocytenzahl. Die Befunde sind somit auch bei der klassischen Sensibilisation nicht immer die gleichen, wie das auch in unseren Versuchen mit enteraler Einverleibung der Fall ist, wobei besonders die Eigelbversuche zu einem schwankenden Blutbild geführt haben.

In unseren Eiweißversuchen sehen wir oft Lymphocytose (absolute und relative) neben Ansteigen der Leukocyten und recht beständige Neigung der Pseudoeosinophilen zum Abfall, manchmal auch bei Fehlen einer Leukocytose (Nr. 7). In den Eigelbversuchen sind die Befunde nicht so ständig und zeigen verschiedene Abweichungen vom typischen Verhalten (Tab. 1 und 2).

Die Auszählung nach *Schilling* ergibt wenig charakteristische Veränderungen. Wir bringen daher keine genauen Hämogramme.

Die Entstehung der Lymphocytose verläuft scheinbar in 2 Abschnitten: Zuerst entwickelt sich Pseudoeosinophilie mit nachfolgendem Übergang in Lymphocytose. Aus diesem Grunde erfaßt eine Blutprüfung in großen Intervallen nur den Schluß der Reaktion. Diese Erfahrung wurde durch wiederholte Blutprüfungen in kurzen Zeiträumen gewonnen.

Tabelle 2.

Menge des eingeführten Antig.	Versuchszeiten	Gesamt-leukozyten-zahl	Pseudoeosinoph.		Lymphocyten		Monocyten		Eosinophile		Mastzellen		Zahl der untersuchten
			%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	
<i>Kaninchen Nr. 7.</i>													
2 Eiweiße (2 Fütterungen)	Norm.	9520	29,0	2761	64,0	6093	6,2	590	—	0,8	76	3	
	Fütterungsperiode	8250	17,0	1403	72,4	5973	8,0	660	0,6	2,0	165	5	
	Latente Periode	8990	22,4	2014	66,0	5933	10,4	935	0,2	1,0	90	3	
<i>Kaninchen Nr. 8.</i>													
2 Eidottern (3 Fütterungen)	Norm.	10250	33,3	3413	42,7	4377	18,8	1927	0,3	31	4,9	502	3
	Nach 1 Fütterung	12570	44,5	5594	36,8	4626	14,4	1810	0,5	63	3,8	477	4
	Nach 2 Fütterungen	12350	41,9	5175	40,3	4977	12,8	1581	0,9	111	4,1	506	2
	Latente Periode	13510	41,5	5607	35,3	4769	14,0	1891	3,8	513	5,4	730	2
<i>Kaninchen Nr. 9.</i>													
1 Fütterung mit 1 Eiweiß	Norm.	9240	20,1	1857	62,8	5803	14,5	1340	0,6	55	2,0	185	2
	Nach den Fütterungen	12420	21,3	2646	61,8	7676	13,9	1726	1,0	124	2,0	248	
	Latente Periode	8490	20,2	1716	62,6	5316	14,0	1184	0,8	70	2,4	204	3
<i>Kaninchen Nr. 10.</i>													
1 Fütterung mit 1 Eiweiß	Norm.	8370	23,6	1975	62,7	5248	11,7	979	0,3	25	1,7	143	3
	Nach den Fütterungen	8220	18,0	1480	60,6	4981	19,0	1562	0,2	16	2,2	181	3
	Latente Periode	9840	22,5	2214	61,7	6071	13,1	1289	0,5	49	2,2	217	4
<i>Kaninchen Nr. 12.</i>													
1 Fütterung mit 1 Eiweiß	Norm.	9360	27,9	2611	64,1	6000	6,3	590	0,3	28	1,4	131	4
	Nach den Fütterungen	9010	30,9	2784	62,3	5614	4,1	369	0,3	27	2,4	216	3
<i>Kaninchen Nr. 13.</i>													
1 Fütterung mit 1 Eidotter	Norm.	7850	30,6	2402	54,6	4286	9,7	762	1,1	86	4,0	314	3
	Nach den Fütterungen	12280	33,0	4062	50,6	6214	10,4	1277	1,1	135	4,9	602	4
	Latente Periode	9380	33,1	3105	54,7	5131	9,0	844	0,6	56	2,6	244	3
<i>Kaninchen Nr. 14.</i>													
1 Fütterung mit 1 Eidotter	Norm.	9570	29,0	2775	52,3	5005	14,6	1397	0,7	69	3,4	324	3
	Nach den Fütterungen	9300	26,4	2455	55,9	5199	13,6	1265	1,1	102	3,0	279	
	Latente Periode	8750	23,3	2039	60,4	5285	13,9	1216	0,5	44	1,9	166	3
<i>Kaninchen Nr. 11.</i>													
1 Eiweiß	Norm.	9090	42,8	3890	37,4	3400	14,4	1309	1,6	145	3,8	346	3
	Nach 3 Stunden	13310	49,2	6548	30,0	3993	14,8	1970	1,8	239	4,2	783	1
	Nach 6 Stunden	9780	40,4	3950	36,4	3560	14,8	1448	0,4	39	8,0	417	1
	Nach 12 Stunden	10400	46,0	4783	33,0	3432	15,2	1581	1,8	187	4,0	438	1
	Nach 24 Stunden	9110	42,4	3862	33,2	3025	19,2	1749	0,4	36	4,8	387	1
	Nach 48 Stunden	9670	38,4	3713	41,2	3984	15,4	1489	1,0	97	4,0	387	

Die Schwankungen der übrigen Leukocytenformen sind wenig charakteristisch. Die Monocyten zeigen Zunahme oder sogar Abnahme, neben Normalgehalt. Ebenso sind unbeständig die Veränderungen der Eosinophilen, wobei ausgeprägte Eosinophilie eher zu den Ausnahmen gehört (Nr. 8). Die Basophilen sind häufig vermehrt, besonders nach Eigelbgaben. Diese Befunde stehen denjenigen von Fr. Dr. Togunow, mit parenteraler Proteineinführung, nahe.

2. Latenzperiode.

In diesem Zeitabschnitt (Tab. 1 und 2) ist die Gesamtzahl der Leukozyten entweder normal oder etwas erhöht. Das Differentialbild gibt in der Regel die für die Fütterungsperiode festgestellten Schwankungen. Im Gegensatz zu unseren Befunden, hat *Mas y Magro* an Meerschweinchen mit klassischer Anaphylaxie Neutrophilie und Lymphopenie beobachtet. Dieser Widerspruch beruht wohl darauf, daß Sensibilisationsverfahren, Antigengaben und Versuchstiere verschieden sind.

3. Wiederholte Einführung des Antigens.

14—18 Tage nach der letzten enteralen Eiweiß- oder Eigelbgabe, wurde daselbe Antigen in die Randvene des Ohres injiziert und zwar je 1 ccm einer physiologischen Lösung mit 1, 2, 4 oder 8% Antigengehalt. Dabei ist zu bemerken, daß die Dosierung willkürlich ist, weil es unmöglich ist, eine wahre Antigendose

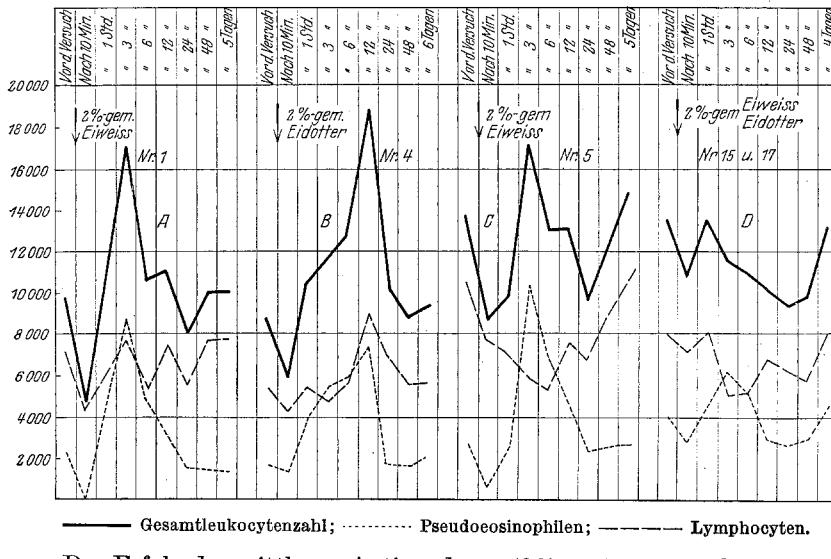
Tabelle 3.

Kaninchen-Nr.	Ge- wicht in g	Menge des Antig. bei der Sensibilisation	Latente Periode	Menge der zweiten Ein- führung des Antig. (in Blutadern)	Äußere Reaktion nach der Einspritzung
1	1470	2 Eiweiße (3 Fütterungen)	18 Tage	1 ccm 2 proz. Eiweiß	Leichter Angstanfall, leichtes Dyspnöe
2	1280	2 Eiweiße (3 Fütterungen)	18 Tage	0,5 ccm 1 proz. Eiweiß	Reaktionslos
3	1500	Auch mit Eidotter	14 Tage	0,5 ccm 1 proz. Eidotter	Reaktionslos
4	1490	Auch mit Eidotter	16 Tage	1 ccm 2 proz. Eidotter	Leichtes Dyspnöe
7	2050	2 Fütterung. mit 1 Eiweiß	14 Tage	1 ccm 8 proz. Eiweiß	Das Bild eines leichten Anaphyl. Schocks
8	2040	2 Fütterung. mit 1 Eidotter	14 Tage	1 ccm 8 proz. Eidotter	Angstanfall, Dyspnöe
9	2020	1 Eiweiß	13 Tage	1 ccm 8 proz. Eiweiß	Das Bild eines leichten Anaphyl. Schocks
10	1540	1 Eiweiß	15 Tage	1 ccm 4 proz. Eiweiß	Reaktionslos
13	1590	1 Eidotter	14 Tage	1 ccm 8 proz. Eidotter	Reaktionslos
14	1670	1 Eidotter	14 Tage	1 ccm 4 proz. Eidotter	Reaktionslos
5	2400	3 Einspritzungen à 1,5 ccm 2—4—8 proz. Eiweiß	21 Tage	1 ccm 2 proz. Eiweiß	Leichtes Dyspnöe
6	2010	3 Eidotttereinspritzungen in die Bauchhöhle	21 Tage	1 ccm 2 proz. Eidotter	Angstanfall, Dyspnöe
15	2060	Vergleichsversuche		1 ccm 2 proz. Eiweiß	Reaktionslos
16	2090			1 ccm 8 proz. Eiweiß	
17	2200			1 ccm 2 proz. Eidotter	
18	1920			1 ccm 8 proz. Eidotter	

zu bestimmen, ohne die Durchlässigkeit der Darmwand zu kennen. Bedingt wurde festgelegt 0,5 ccm einer 1 proz. Antigenlösung als klein, 1,0 ccm einer 2—4 proz. Lösung als mittelhoch und 1,0 ccm einer 8 proz. Lösung von Eiweiß oder Eigelb, als hoch aufzufassen. Die Blutprüfung wurde vorgenommen 10 Min., 1, 3, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der Einspritzung und einige Tage nach dem Versuch. Die Versuchsanordnung ist in Tab. 3 angegeben.

Es hat sich herausgestellt, daß das Blutbild von der wiederholten Gabe des Antigens und der Vorbereitung des Tieres abhängig ist und zwar muß, mit Abnahme der Zahl der Fütterungen die erneute Gabe erhöht werden, damit der Erfolg eintritt. Für die Eiweißversuche gibt es 2 Grundtypen der Reaktion: 1. kurzdauernde Hypoleukocytose im Beginn, mit nachfolgender Hyperleukocytose und 2. anhaltende Hypoleukocytose. Der zweite Reaktionstyp fehlt in den Eigelbversuchen.

Tabelle 4.



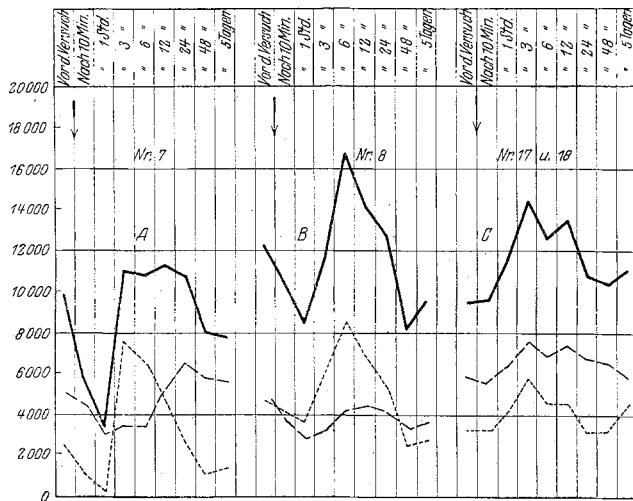
Der Erfolg der mittleren Antigendosen (2% — 1 ccm) nach 3 maliger Fütterung mit Eiweiß (A) mit Eigelb (B), nach klassischer parenteraler Einwirkung (3 Einspritzungen peritoneal) (C) und bei den Vergleichen (D), ist in den Kurven auf Tab. 4 wiedergegeben. In allen Versuchen trat zuerst kurzdauernde (unter 1 Stunde) Hypoleukocytose mit nachfolgender ausgeprägter pseudoeosinophiler Hyperleukocytose ein, am höchsten entwickelt nach 3 Stunden in den Eiweißversuchen und nach 12 Stunden in den Eigelbversuchen. Die Vergleiche zeigen für beide Antigene Neigung der Leukocyten zum Abfall. Wurde unter gleicher Vorbereitung des Tieres anstatt der mittleren, die kleine Gabe (1% — 0,5 ccm) verabfolgt, so war die Reaktion derjenigen der Kontrollen gleich (Tab. 5).

Tabelle 5.

Menge des Antig.	Zeit der Untersuchung	Gesamt-leukozytenzahl	Kaninchen Nr. 2.		Kaninchen Nr. 3.		Kaninchen Nr. 10.		Kaninchen Nr. 14.		
			Pseudoeosinoph.	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
0,5 ccm 1% Eiweiß	Vor dem Versuch.	8770	23,0	2017	66,4	5823	4,4	386	0,4	38	2,4
	Nach 10 Minuten	7350	17,2	1265	75,6	5577	4,4	323	0,4	29	2,4
	Nach 1 Stunde	11030	31,4	3463	58,6	6464	5,2	574	1,0	110	3,8
	Nach 3 Stunden	7710	21,6	1665	68,8	5304	4,6	355	0,8	62	4,2
	Nach 6 Stunden	10170	23,0	2440	67,2	5733	4,2	427	0,8	81	4,8
	Nach 12 Stunden	9190	23,8	2186	68,0	6249	4,6	423	0,8	55	3,0
	Nach 24 Stunden	9480	18,2	1720	73,0	6920	3,8	360	0,6	57	4,4
	Nach 5 Tagen	9730	18,0	1757	74,0	7200	3,8	370	0,6	292	1,2
0,5 ccm 1% Eidotter	Vor dem Versuch.	9970	26,0	2592	62,4	6221	3,2	229	1,6	160	6,8
	Nach 10 Minuten	12450	43,0	5363	47,6	5926	2,4	229	2,8	348	4,2
	Nach 1 Stunde	12590	49,2	6194	33,6	4250	2,8	353	1,8	227	12,6
	Nach 3 Stunden	9190	34,4	3162	50,8	4669	3,4	312	1,0	92	10,4
	Nach 6 Stunden	9320	38,6	3597	50,4	4697	3,0	280	1,6	149	6,4
	Nach 12 Stunden	5300	37,6	2804	54,4	4080	1,6	120	1,6	120	4,8
	Nach 24 Stunden	8060	31,8	2563	59,0	4755	1,8	145	1,0	81	6,4
	Nach 5 Tagen	9890	38,4	3798	50,6	5004	5,0	495	2,2	217	3,8
1 ccm 4% Eiweiß	Vor dem Versuch.	10040	25,8	2590	56,4	5663	15,8	1586	0,2	20	1,8
	Nach 10 Minuten	10610	22,8	2419	54,8	5814	20,8	2207	0,8	85	0,8
	Nach 1 Stunde	10820	25,0	2705	52,2	5648	20,0	2164	1,0	108	1,8
	Nach 3 Stunden	10190	26,0	2649	54,0	5503	18,0	1834	0,8	82	1,2
	Nach 6 Stunden	8940	24,0	2145	58,0	5185	15,6	1395	0,4	36	2,0
	Nach 12 Stunden	9360	23,2	2172	54,0	5054	20,0	1872	1,6	150	1,2
	Nach 24 Stunden	7910	17,6	1392	57,6	4556	22,4	1772	0,4	32	2,0
	Nach 48 Stunden	8010	29,2	2339	50,4	4037	18,4	1474	0,8	64	1,2
	Nach 4 Tagen	7490	23,9	1768	56,0	4194	18,4	1378	1,2	90	0,8
1 ccm 4% Eirotter	Vor dem Versuch.	9000	28,0	2520	53,8	4842	15,8	1422	1,0	90	1,4
	Nach 10 Minuten	10290	32,4	3334	47,2	4857	17,2	1770	1,2	123	2,0
	Nach 50 Minuten	10940	45,6	4986	29,0	3176	22,6	2472	1,0	109	1,8
	Nach 3 Stunden	10610	39,2	4159	38,4	4074	19,2	2037	0,4	43	2,8
	Nach 6 Stunden	10280	42,4	4359	37,6	3865	16,0	1645	0,8	82	3,2
	Nach 12 Stunden	9990	37,8	3776	40,0	3996	17,8	1778	0,8	80	3,6
	Nach 24 Stunden	7280	28,8	2096	47,6	3465	20,4	1485	1,2	87	2,0
	Nach 48 Stunden	9460	22,8	2157	55,6	5259	19,2	1816	0,8	76	1,6
	Nach 4 Tagen	9360	22,8	2134	52,0	4867	20,4	1909	2,0	187	2,8

Weiterhin wurde wiederholt die hohe Gabe (8% — 1,0 ccm) gegeben. Bei Sensibilisierung mit 2 Stück Eiweiß oder Eigelb bleibt der beschriebene Reaktionstyp erhalten (Tab. 6, Kurve), mit dem Unter-

Tabelle 6.

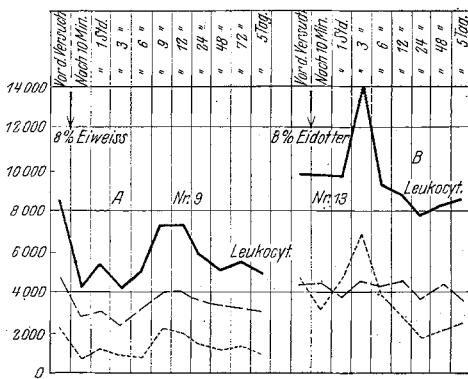


A = Eiweißversuch; B = Eigelbversuch; C = Kontrollversuche.

schiede, daß der Abschnitt der Hypoleukocytose länger andauert, und die Hyperleukocytose bedeutend schwächer ausgeprägt ist. Die Kontrollen zeigen mäßige Leukocytose auf Kosten der Hauptzellen ohne vorausgegangene Abnahme der Leukocyten (Tab. 6). Bei dieser Dosierung ist es gelungen, im Eiweißversuch das Bild eines leichten anaphylaktischen Shoks herzurufen, mit ausgeprägter Atemnot, krampfartigen Zuckungen, Unruhe mit Übergang in deutliche Depression und Nahrungsunlust, Hypokinesie, für die Dauer eines Tages (Nr. 7).

Der beschriebene Symptomenkomplex kann bei einem mit einmaliger Eiweißfütterung vorbereiteten Kaninchen zur Entwicklung kommen (Nr. 9). Hier wurden auch Störungen der Harn- und Kotentleerung beobachtet im Laufe von 8—9 Stunden. Im Blutbilde haben wir andauernde Hypoleukocytose

Tabelle 7.



im Laufe einiger Tage und nur angedeutet ein Ansteigen der Leukocyten für den Zeitraum von 12—24 Stunden. (Tab. 7, Kurve). Vergleicht man vorstehende Versuche, dann gewinnt man den Eindruck, daß Abnahme der Zahl der Fütterungen und Erhöhung der wiederholten Gabe von einer Verlängerung des Stadiums der Hypoleukocytose gefolgt ist und daß die Leukocytenzunahme dabei abfällt, fast bis zum Schwinden.

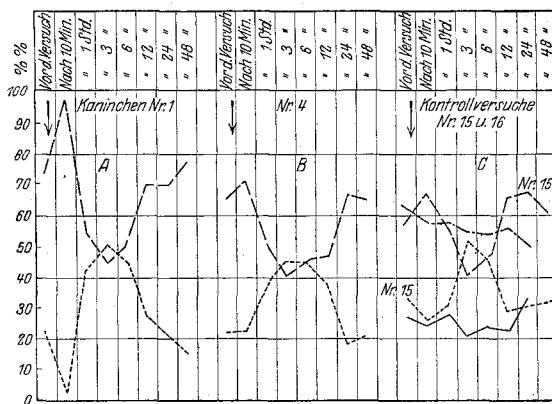
In den Eigelbversuchen ist kein einziges Mal Shok und meistens nur Atemnot zur Beobachtung gekommen. Die Vermutung, daß die wiederholte Zufuhr von Antigen zu groß war im Verhältnis zu der ungenügenden enteralen Vorbereitung, hat in entsprechenden Versuchen mit der halben Menge (Nr. 10 und 14) keine Bestätigung gefunden (Tab. 5). Somit sehen wir bei Versuchen mit Eiweiß und Eigelb folgende Unterschiede angedeutet:

1. Die Reaktion auf Eigelb ist schwächer als die auf Eiweiß.
2. Die einmalige Fütterung ist eine ganz ungenügende Vorbereitung.
3. Das Blut gibt dabei nur einen Reaktionstyp, und zwar Hypoleukocytose mit nachfolgender Hyperleukocytose oder die gewöhnliche Reaktion der Vergleichstiere, sofern die Versuchsanordnung unzutreffend war und
4. der anaphylaktische Shok kommt in den Eigelbversuchen nicht zur Beobachtung. Möglicherweise beruhen die Blutveränderungen unter Eigelbfütterung auf seinem Gehalt an Albuminen und nicht auf dem an Lipoiden.

In den Eiweißversuchen haben wir im Stadium der Hypoleukocytose ausgeprägte Pseudoeosinopenie und bedingte Lymphocytose gefunden. In den Eigelbversuchen fällt die Abnahme gleichmäßig auf Rechnung der Pseudoeosinophilen und Lymphocyten ohne Schwankungen im Prozent-Gehalt, in diesem Zeitabschnitt. Die Hyperleukocytose entwickelt sich immer auf Kosten der Pseudoeosinophilen, geht mit prozentualer Lymphopenie einher; jedoch können die absoluten Lymphocytenzahlen erhöht sein. In dieser Periode ist fast immer eine ausgeprägte Linksverschiebung nach *Schilling* nachweisbar, manchmal mit hohem Gehalt an jungen Zellen, ohne daß Myelocyten auftreten. Die prozentualen Schwankungen für Pseudoeosinophilen und Lymphocyten sind auf Tab. 8 dargestellt. Hier tritt der Unterschied in der Reaktion der Versuchs- und Vergleichstiere nach Einführung der gleichen Antigenmenge (1 ccm 2 proz. Eiweiß oder Eigelb) zutage.

Alle übrigen Zellformen bieten keine kennzeichnenden Abweichungen, ebenso wie in der Sensibilisationsperiode. Für die Monocyten ist Monopenie das gewöhnliche in der Hypoleukocytosephase, nachher entweder normales Verhalten oder mäßige, bisweilen starke Monocytose. In den ersten Stunden nach der Einspritzung sind *Türksche* Zellen reichlich, *Rieder*formen selten. Die Zahl der Eosinophilen zeigt

Tabelle 8.



A = Eiweißversuch; B = Eigelbversuch; C = Kontrollversuche; Nr. 15 = Eiweiß; Nr. 17 = Eigelb.

entweder normales Verhalten oder ist etwas erhöht, manchmal ist bedeutende kurzdauernde Eosinophilie in den ersten Stunden und einige Tage nach der Einspritzung vorhanden. Möglich ist auch Aneosinophilie für einige Stunden. Die Zahl der Basophilen ist häufig kurzdauernd erhöht, manchmal bis zum Grade einer ausgeprägten Basophilie, besonders in den Eigelbversuchen. Die erste Einführung von Eigelb führt häufiger zu Basophilie, als die nachfolgende.

Beim Vergleich unserer Befunde am Blutbilde nach wiederholten Einspritzungen bei enteral sensibilisierten Tieren mit den entsprechenden Angaben über klassische parenterale Anaphylaxie (nach den schon zitierten Autoren), sehen wir folgendes: Dort bestand andauernde Leukopenie im Gefolge schweren anaphylaktischen Shocks und bei überlebenden Tieren wurde die Leukopenie von einer Leukocytose abgelöst. Dieser zweite Reaktionstyp ist in unseren Versuchen der häufigere. Die für unsere Eiweißversuche charakteristische Hyponeutrophilie und Lymphocytose im leukopenischen Stadium kommt auch bei der klassischen Anaphylaxie (Biedl und Kraus, Nolf, Mas y Magro u. a.) zur Beobachtung. Die unbestimmbaren Schwankungen der Eosinophilen stehen nicht im Einklang mit der herrschenden Anschauung über Ansteigen der Eosinophilen nach Einverleibung albuminöser Substanzen, jedoch nach Schlecht, Doerr u. a. ist auch die entgegengesetzte Möglichkeit nicht ausgeschlossen. Konstante Eosinophilie kommt erst nach häufigen Einspritzungen zur Entwicklung.

Mas y Magro versuchte die Blutveränderungen auf eine Reaktion des hämatopoietischen Apparates zurückzuführen. Diese Möglichkeit liegt vor bei Hyperleukocytose, jedoch ist sie wenig wahrscheinlich in der leukopenischen Phase. Besser begründet ist die Annahme, daß die Verteilung der Leukocyten abgeändert wird im Gefolge vasomotorischer Reaktionen, wobei sie in den Capillaren der

inneren Organe (Lungen) stecken bleiben. Zu dieser Auffassung neigt auch *Webb* nach Versuchen an Hunden.

Zum Schluß wollen wir noch die Bedeutung unserer Befunde streifen. Nur in 2 Fällen haben wir anaphylaktischen Shock in leichtem Grade beobachtet. Möglicherweise war die Sensibilisation zu schwach infolge ungenügender Zufuhr des Antigens; jedoch auf Grund älterer Beobachtungen von *Laroche*, *Richet* und *St. Giront* haben wir darauf verzichtet, die Zahl der Fütterungen zu vermehren, weil nach diesen Untersuchern Meerschweinchen, wenn sie im Laufe von 3 Tagen in der Nahrung Hühnereiweiß erhalten hatten, erhöhte Empfindlichkeit in 78% aufwiesen, während nach einer Fütterungsdauer von 15 Tagen, der entsprechende Prozentsatz nur 13% betragen hatte. In solchen Fällen ist mit drohender Antianaphylaxie zu rechnen. Zudem war anaphylaktischer Shock nicht mit Sicherheit vorauszusehen, weil ja auch klassische Sensibilisierung nicht immer dazu führt. Es hängt eben alles von der Dosierung des Antigens ab und, wie schon bemerkt, gibt es für enterale Anaphylaxie keine festgelegten Dosen, weil der Durchlässigkeitsgrad der Darmwand unbekannt ist. Aus dem Fehlen eines anaphylaktischen Shocks, kann somit nicht gefolgert werden, daß Anaphylaxie ausgeblieben war. Reagiert ein vorbereitetes Tier stärker als das Versuchstier, wie das auch in unseren Versuchen der Fall war, so liegt im wesentlichen ein anaphylaktischer Zustand vor.

Zusammenfassung.

1. Die Morphologie des Kaninchenblutes in der Zeit enteraler Einführung von Eiweiß oder Eigelb gibt kein bestimmtes Bild. Verhältnismäßig häufig ist andauernde mäßige Leukocytose (hauptsächlich in Eiweißversuchen) mit Vermehrung der Lymphocyten und Neigung der Pseudoeosinophilen zum Abfall. Diese Erscheinungen sind unbeständig in Versuchen mit Eigelb.

2. Die Lymphocytose verläuft in zwei Phasen: zuerst gibt es eine pseudoeosinophile Reaktion, die von einer Lymphocytenzunahme abgelöst wird.

3. Die Monocyten, Eosinophilen und Basophilen zeigen keine charakteristischen Veränderungen. Eigelb führt häufiger zu Basophilie als Eiweiß.

4. In der Latenzperiode ist das Verhalten der Leukocyten normal oder es kommt zu geringer Leukocytose. Das weiße Blutbild zeigt die gleichen Schwankungen wie unter dem Einflusse der Fütterung.

5. Mehrfache Eiweißzufuhr gibt, je nach der Sensibilisations- und Aktivierungsgabe, entweder anfangs Hypoleukocytose mit nachfolgender Hyperleukocytose oder anhaltende Hypoleukocytose. Dabei ist es erforderlich, mit abnehmender Zahl der Fütterungen die wiederholte Gabe zu erhöhen.

6. Mehrfache Eigelbzufuhr führt zu vorübergehender Hypoleukocytose mit nachfolgender Hyperleukocytose. Einmalige Fütterung mit Eigelb ist eine durchsus ungenügende Vorbereitung.

7. In den Eiweißversuchen geht das Stadium der Hypoleukocytose mit Eosinopenie und Lymphocytose einher (fehlen in den Eigelbversuchen). Die Hyperleukocytose wird von verhältnismäßiger Lymphopenie und starker Pseudoeosinophilie mit Linksverschiebung nach *Schilling* begleitet. Die übrigen Zellformen zeigen keine charakteristischen Veränderungen.

8. Bei enteral mit Eiweiß sensibilisierten, im Gegensatz zu unvorbereiteten Tieren, kommt das Blutbild sehr nahe demjenigen parenteral sensibilisierter.

9. Die Reaktion auf Eigelb ist die gleiche wie auf Eiweiß, jedoch bedeutend schwächer und mannigfaltiger Abweichung vom Grundtypus unterworfen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Ahl* und *Schittenhelm*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**, H. 1—2. 1913. — ² *Ascoli*, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 10. — ³ *Arthus*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1903, T. 53, S. 817. — ⁴ *Aynaud*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1921, S. 84. — ⁵ *Behring*, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 39. — ⁶ *Biedl* und *Kraus*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **15**. 1912. — ⁷ *Biedl* und *Kraus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39. — ⁸ *Besredka*, Compt. rend. de la soc. de biol. **64**, 18. 1908. — ⁹ *Besredka*, Ann. de l'inst. Pasteur **23**, 166. 1909. — ¹⁰ *Besredka*, Bull. de l'Inst. Pasteur 1917, Nr. 15. — ¹¹ *Dean*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **27**, Nr. 1. 1924. — ¹² *Dean* and *Webb*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **27**, Nr. 1. 1924. — ¹³ *Doerr*, Handbuch der pathogenen Mikr. v. Kolle und Wassermann Bd. II. 1914. — ¹⁴ *Doerr*, Ergeb. der Immunit., Hyg. u. Bakt. **5**. 1922. — ¹⁵ *Doerr*, Ergeb. der Immunit. **1**, 257. 1914. — ¹⁶ *Ganghofer*, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 34. — ¹⁷ *Hamburger*, Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 11. — ¹⁸ *Ichikawa*, Zeitschr. f. Immunit. **18**, 163. 1913. — ¹⁹ *Kleinschmidt*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**, Nr. 12. 1913. — ²⁰ *Kraus*, R., Rev. d. inst. bacter. Buenos Aires 1919, T. 2, S. 1. — ²¹ *Laroche*, Ch. *Richel* et *St. Girons*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1911, T. 70, Nr. 5. — ²² *Laroche*, Ch. *Richel* et *St. Girons*, Gaz. des hopit. **85**, 1969. 1912. — ²³ *Laroche*, Ch. *Richel* et *St. Girons*, Compt. rend. de la soc. de biol. 1913, T. 74, Nr. 2. — ²⁴ *Langer*, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 34. — ²⁵ *Lepsky*, Ossjasi eosinophilii s. anaflaxiei. Inaug.-Diss. Kasan 1915. (Russisch.) — ²⁶ *Makarowa*, Vracebnaja gazeta 1914, Nr. 23. (Russisch.) — ²⁷ *Mas y Magro*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**. 1923. — ²⁸ *Rosenau* and *Anderson*, Journ. med. Research. **15**, Nr. 1. 1906. — ²⁹ *Rosenau* and *Anderson*, Journ. of infect. dis. **4**, 552. — ³⁰ *Richel*, Ch., Ann. de l'inst. Pasteur 1911, T. 25, Nr. 8. — ³¹ *Richel*, Ch., Presse méd. 1913, **21**, 537. — ³² *Schilling*, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung 1922. (Russische Ausgabe 1926.) — ³³ *Schlecht*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1910. — ³⁴ *Schlecht*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910, 27. — ³⁵ *Schlecht*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1912, 67. — ³⁶ *Schlecht* und *Schwenker*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912, 108. — ³⁷ *Togunowa*, Arch. klin. i exper. Med. 1923, Nr. 7—8, S. 52—99. (Russisch.) — ³⁸ *Ward*, New York med. journ. 1922, Nr. 10. — ³⁹ *Weinberg* und *Seguin*, Ann. de l'inst. Pasteur 1914, Nr. 5.