

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.  
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinke].)

## Schilddrüse und Allergie.

(Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der allergischen Reaktion vom Funktionszustand der Schilddrüse<sup>1</sup>.)

Von  
Dr. med. Wilhelm Eickhoff.

Mit 17 Abbildungen und 3 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 19. Dezember 1938.)

### 1. Einleitung und Fragestellung.

Es ist heute fast eine Selbstverständlichkeit, daß in allen eingehenden Darstellungen und Abhandlungen über das umfangreiche Kapitel der klinischen sowohl als auch der experimentellen Allergie auf die Bedeutung des Nervensystems im allgemeinen und des vegetativen Systems im besonderen für das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Veränderungen hingewiesen wird. Das hat seinen Grund darin, daß zum 1. bei zahlreichen menschlichen, einheitlich als allergisch aufgefaßten Krankheiten — z. B. Asthma, gewissen Hautkrankheiten — nervöse Einflüsse so augenscheinlich sind, daß sie nicht übersehen werden können; daß zum 2. aber auch *experimentell* der Einfluß des Nervensystems deutlich gemacht werden kann. Wir wissen, daß es möglich ist, durch Eingriffe am autonomen Nervensystem im Tierexperiment die allergisch-hyperergische Entzündung zu steuern, nicht nur was die *Lokalisation* im Körper, sondern auch die *Stärke* der Veränderungen anbetrifft. So konnte *Klinke* durch Entnervung eines Kaninchenohres und der dadurch bedingten Störung der Blutzirkulation eine mächtige Verstärkung der allergisch-hyperergischen Entzündung erzielen, während es *Knepper* u. a. gelang, durch unspezifische, verschiedenartige pharmakologische Mittel beim sensibilisierten Tier durch artfremdes Serum dieselben Veränderungen in die verschiedensten Organe zu lokalisieren. Umgekehrt läßt sich aber ebenso gut die allergisch-hyperergische Entzündung unzweifelhaft z. B. durch eine ganze Reihe verschiedenster Narkotica abschwächen (*Eickhoff*).

Wenn also eine weitgehende Beeinflußbarkeit des gesamten allergisch-hyperergischen Geschehens durch das autonome Nervensystem so offensichtlich ist, so muß auch von vornherein dem System der innersekretorischen Drüsen, das anatomisch und funktionell eng mit dem

<sup>1</sup> Die Arbeit wurde mit Hilfe der Deutschen Notgemeinschaft ausgeführt, wofür an dieser Stelle gedankt wird.

vegetativen System gekoppelt ist, eine Regulierungsmöglichkeit zugeschrieben werden. In der Tat beweisen die Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren, daß das Inkret verschiedener zum endokrinen System gehörenden Drüsen das allergische Geschehen beeinflußt. *Kämmerer* gibt eine Übersicht über die Wirkungsweise der Inkrete der Drüsen, die nach seiner Meinung eine Rolle spielen könnten, und die Tabelle von *Hajos* kennzeichnet genau ihre Rolle gegenüber der Allergie. Es ist sicherlich kein Zufall, daß in beiden Übersichten die Schilddrüse zuerst aufgeführt ist, ist sie doch ein Organ, dessen vor allen anderen Inkretdrüsen beherrschende Funktion hinsichtlich des vegetativen Nervensystems unbestritten ist, und dessen Funktionsstörung klinisch, weil häufiger und deutlicher, am längsten bekannt ist.

Die Schilddrüse ist ein Organ, das bei allen Wirbeltieren vorkommt und meistens schon früh embryonal angelegt wird. Aus der Tatsache, daß die Schilddrüse an wichtigen Lebensvorgängen teilnimmt, ist auf ihre Wichtigkeit zu schließen. In zusammenfassenden Darstellungen von *Abelin*, *Eggert* wird u. a. ein jahreszyklisches Verhalten der Schilddrüse beschrieben, ferner das Verhalten während der Geschlechtsperiode, der Häutung, der Mauser, im Alter und ihre Bedeutung für die Rassentwicklung. Im allgemeinen ergibt sich nach diesen Autoren eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse in Zeiten gesteigerter Leistungen des Organismus, z. B. während der Mauser und der Geschlechtsperiode, während des Wanderns und Streichens (Zug- und Strichvögel) und umgekehrt eine Rückbildung, z. B. im Alter. Die freilebenden, nicht winterschlafenden Säugetiere und Vögel, die eine gute Wärmeregulation besitzen, zeigen im Sommer eine kolloidreiche Ruheschilddrüse und im Winter, infolge der zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur notwendigen gesteigerten Oxydationen, eine aktive kolloidarme Schilddrüse. Bei den winterschlafenden Säugern dagegen ist das Verhalten umgekehrt, im Winter eine inaktive, im Sommer eine aktive Schilddrüse. Der Grund ist nach dem Vorhergesagten offensichtlich. Durch gewaltsames Eingreifen in diesen physiologischen Mechanismus mittels Einspritzung schilddrüsenangrenzender Stoffe läßt sich der Stoffwechsel und damit die Temperatur erhöhen, und der Winterschläfer wacht auf. Aus all diesen Tatsachen geht hervor, wie sehr die Schilddrüse an wichtigen Lebensvorgängen beteiligt ist, wobei allerdings offengelassen werden muß, ob diese Beteiligung eine ursächliche ist oder nur begleitende Folge. Daß sie aber beteiligt ist, darüber besteht kein Zweifel, denn dies läßt sich morphologisch-histologisch erfassen.

Um nun mikroskopisch eine Aktivierung der Schilddrüse feststellen zu können, muß man zunächst das Bild einer Ruheschilddrüse kennen. Diese besteht aus mehr oder weniger gleich großen Follikeln, die sämtlich mit einem gut färbaren und gleichmäßig gefärbten Kolloid gefüllt sind. Je dickflüssiger letzteres ist, desto intensiver rot (eosinophil)

färbt es sich und bei hoher Eindickung mit einem leichten bläulichen Unterton. Die Follikel sind mit einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, das sehr niedrig ist. Die Kerne sind flach, langgestreckt und schmal, zuweilen endothelartig; Zellgrenzen sind nicht erkennbar. Bei einer Aktivierung der Schilddrüse, die besonders experimentell von *Okkels, Loeser* u. a. mit thyreotropem Hormon studiert wurden, findet sich ein ganz anderes Bild. Die Follikel werden kleiner, das Kolloid schwindet und nimmt nur sehr schlecht Farbe an. Oft ist es ganz geschwunden, und die Follikel scheinen leer; häufig finden sich Randvakuolen. Das Epithel wird hoch, der Zellkern rund und bläschenförmig. Die Zellgrenzen sind deutlich erkennbar, das Zellplasma wird krümelig schäumig. Dieses Bild der Aktivierung beginnt zumeist im Zentrum der Schilddrüse. Hier wandeln sich die Follikel oft zuerst um, werden klein und stellenweise solide; sie sind zahlreicher als sonst, so daß es sich teilweise um Neubildung von Follikeln handeln muß, die wahrscheinlich durch Epithelproliferation und Abschnürung entsteht.

An Hand dieser Anhaltspunkte, die vor allen Dingen von den letztgenannten Forschern recht eingehend untersucht und festgelegt worden sind, läßt sich der jeweilige Zustand einer Schilddrüse bestimmen. Die physiologischen Schwankungen der Schilddrüse geben nun je nach dem Tätigkeitszustand in den verschiedenen Lebensphasen Bilder, die denen der experimentell erzeugten Aktivierung sehr nahe kommen. Doch sind diese Schwankungen, von denen oben schon einmal die Rede war, meistens nur sehr ausgedehnt bei freilebenden Tieren. Unter dem Einfluß der Domestikation schwinden diese mehr und mehr, und der Zustand ist, abgesehen von geringen Schwankungen, meistens gleichbleibend. Trotzdem muß man natürlich im Experiment diese möglichen Fehler beachten, um aus den mikroskopischen Bildern keine Trugschlüsse zu ziehen. Ein Wesentliches hierzu ist schon getan, wenn man dafür Sorge trägt, daß es sich um gleichaltrige Tiere handelt, die unter denselben Lebensbedingungen gehalten werden, d. h. im gleichen Stalle sind und gleich verpflegt werden. Letzteres ist besonders wichtig, da wir die Abhängigkeit der Schilddrüse von alimentären Faktoren aus den Arbeiten von *Paal* und *Kleize* kennen, wonach jede einseitige Ernährungskost zu einer Aktivierung der Schilddrüse führen kann. Diese Fehlerquellen fallen natürlich weg, wenn man die Schilddrüsenbilder einer Versuchsreihe, die gleich ernährt wurde, vergleichsweise betrachtet. Nur so ist es möglich, einigermaßen sichere Schlüsse zu ziehen, besonders auch noch dann, wenn man unter Vernachlässigung kleinerer Befunde und Abweichungen nur solche Bilder verwertet, deren histologische Merkmale markant sind und beim ersten Blick in die Augen fallen.

In vorliegender Arbeit soll nun versucht werden, die Beziehungen der Schilddrüse zur experimentellen Allergie herauszustellen. Manches ist darüber schon bekannt, doch läßt sich nicht vermeiden, teilweise

darauf zurückzukommen, da insbesondere ja die Ergebnisse nicht immer einheitlich und unwidersprochen geblieben sind. Um nun unnütze Wiederholungen zu vermeiden, sei auf die bekannten, zusammenfassenden Übersichten von *Abelin*, *Doerr*, *Kämmerer*, *Urbach*, *Haag* und *Karenberg* hingewiesen. Unser Stoff gliedert sich ganz zwanglos in mehrere größere Abschnitte, demgemäß auch die Versuchsreihen angestellt wurden. Nachdem von verschiedensten Seiten die Frage der Rolle der Schilddrüse für Zustandekommen und Ablauf anaphylaktischer Reaktionen angeschnitten worden war, drängte sich uns zu allererst die Frage

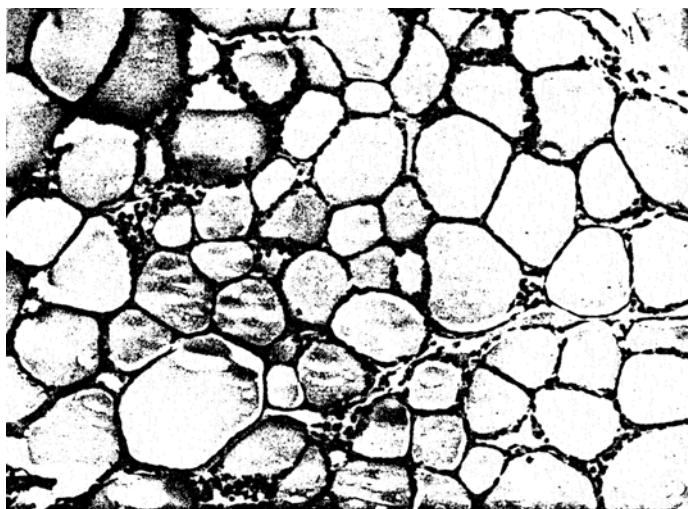


Abb. 1. (BN<sub>1,0</sub>) Ruheschilddrüse eines normalen unvorbehandelten Kaninchens (X).

auf, ob sich nicht auch umgekehrt die Sensibilisierung eines Tieres mit artfremdem Eiweiß histo-morphologisch an der Schilddrüse bemerkbar macht. Darüber konnten wir in der ganzen uns zugänglichen Literatur keinerlei Angaben finden, so daß wir annehmen konnten, daß hierüber systematische Untersuchungen noch nicht vorliegen. Zwar sind im Zusammenhang mit der Prüfung des thyreotropen Hormons und der Erforschung sog. „antithyreotroper Wirkstoffe“ schon Untersuchungen über den Zustand der Schilddrüse angestellt worden (*Loeser*, *Eitel*), jedoch auf ganz anderer experimenteller Grundlage und Voraussetzung. Daher erschien es in erster Linie wichtig, die Wirkung artfremden Eiweißes, in den für die Sensibilisierung üblichen Zeitabständen gespritzt, auf die Schilddrüse eingehend zu untersuchen. Wenn bei allen Leistungssteigerungen des Organismus eine histo-morphologisch faßbare Veränderung der Schilddrüse gefunden werden konnte, so war diese auch bei der Serumhyperergie von vornherein möglich. Es bestand kein Grund,

weshalb die Schilddrüse sich nicht an der durch artfremdes Serum erzeugten Leistungssteigerung, der Hyperergie, beteiligen sollte. Weiter wurde nun die Rolle der Schilddrüse bei der Sensibilisierung in Verfolg früherer, bereits veröffentlichter Versuche derart geprüft, daß wir nach Schilddrüsenexstirpation den Verlauf der Sensibilisierung bei gleichzeitiger Gabe thyreotropen Hormons bzw. eines Schilddrüsenpräparates, des Elityrans, beobachteten. Weiter wurde versucht, ob durch Eingriffe am nervösen Versorgungsapparat der Schilddrüse durch Resektion des Halssympathicus bzw. des Vagus, die Sensibilisierung eines Versuchstieres irgendwie beeinflußbar ist. Schließlich und endlich erhob sich nun noch eine Frage, die der Prüfung wert schien, ob nämlich die bekannte Tatsache, daß bei der Sensibilisierung mit massiven Dosen der allgemeine Shock ausbleibt und auch bei intravenöser Reinfektion Entzündungszellinfiltrate an den Organen fehlen, irgendwie vielleicht mit der Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang stehen könnte. Wir sind uns klar darüber, daß dies natürlich nicht die letzte Frage ist, die noch zu prüfen gewesen wäre, um restlos über die Funktion der Schilddrüse bei dem Zustandekommen und Ablauf allergischer Vorgänge im klaren zu sein, aber wir glaubten nach Abschluß dieser Experimente wenigstens einen Komplex zusammengehörender und sich aus sich selbst ergebender Fragen so abgeschlossen zu haben, daß sie doch schon ein gewisses Urteil gestatten und der Veröffentlichung wert erschienen.

Es bleibt uns ferner einleitend noch übrig, auf die Methoden hinzuweisen, mit denen wir den Zustand der Sensibilisierung prüften. Das geschah in üblicher Weise durch die Feststellung der Menge der intravenösen Erfolgsdosis, die zur Auslösung eines anaphylaktischen Shocks notwendig war, dann durch die Prüfung der Größe des subcutanen *Arthusschen* Phänomens und selbstverständlich durch die Untersuchung der histo-morphologischen Schilddrüsenbilder. In einigen Versuchsreihen wurden, wo es uns nötig schien, auch noch der Antikörper- und Komplementgehalt des Blutes mit den üblichen serologischen Methoden geprüft; denn wenn die Hauptfragestellung auch dahin ging, im *morphologischen* Bild den experimentell gesetzten jeweiligen Funktionszustand der Schilddrüse zu prüfen, so sollte doch auch parallel damit *serologisch* der Sensibilisierungsgrad als Ergänzung mit beachtet werden.

Zur Feststellung, ob die Versuchstiere entsprechend der Einverleibung des artfremden Eiweißes mit der Sensibilisierung Antikörper im Serum gebildet hatten, stellten wir daher noch Untersuchungen über den Präcipitingerhalt des Serums an, die im Hygienischen Institut (Prof. Dr. Jötten) ausgeführt wurden. In der üblichen Weise wurden Verdünnungen des zur Sensibilisierung benutzten Serums (Schweineserum) nach Klärung durch ein Seitz-Klärfilter angelegt. In den Versuchsröhrchen gaben wir dann 1 ccm der verschiedenen Antigenverdünnungen durch vorsichtiges Überschichten zusammen mit den zu prüfenden

Seren und stellten fest, in welchen Verdünnungen nach der Stärke des entstandenen Fällungsringes eine Präcipitation erfolgt war.

Weiterhin zogen wir dann noch eine andere Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Reaktionszustandes der Versuchstiere heran, die Bestimmung des Komplementgehaltes.

Im Schrifttum sind eine Anzahl Untersuchungen veröffentlicht, nach denen sowohl im Blut allergisch erkrankter Menschen als auch in künstlich allergisch gemachten Tieren der Komplementgehalt des Serums erheblich absinkt. Es sei hier auf die Arbeiten von *Paul* und *Pély*, dann von *Horsch* hingewiesen.

In unseren Versuchen wurde je 0,1 ccm 5%iger Hammelblutkörperchenaufschwemmung hämolytischen Amboceptors in der ermittelten Gebrauchs dosis (1:600) und die entsprechende Serumverdünnung, die zwischen 0,01 bis 0,3 schwankt, zusammengegeben und nach halbstündigem Aufenthalt im Wasserbad bei 37° geprüft, ob und bis zu welcher Verdünnung Hämolysen aufgetreten war.

Es sei vorweggenommen, daß die Komplementbestimmung keinerlei gesetzmäßig erkennbare Regelmäßigkeiten aufweist. Wir fanden eine nach Abschluß der Experimente erschienene Mitteilung von *Illényi* und *Luduny*, die darauf hinweist, daß der Komplementgehalt des Serums unter der regelnden Wirkung des vegetativen Nervensystems steht und demnach also scheinbar mit der Schilddrüsentätigkeit nichts zu tun hat.

## 2. Wirkung der Sensibilisierung auf die Schilddrüse von Kaninchen und Meerschweinchen.

So zahlreich wie die Veröffentlichungen über die Rolle der Schilddrüse auch sind, es finden sich immer nur Abhandlungen allgemeiner Art über den *Einfluß der Schilddrüse auf die Allergie* schlechthin; zahlreich und sehr vielseitig sind in dieser Hinsicht die mitgeteilten Untersuchungen über Funktion und Rolle der Schilddrüse. In der uns zugänglichen Literatur fanden sich aber keinerlei Hinweise über die *Einwirkungen der durch artfremdes Serum erzielten Sensibilisierung auf die Schilddrüse*. Dies ist um so erstaunlicher, als eine etwaige Einflußnahme von Bedeutung und hohem Interesse wäre. *Apitz* hat fast alle wichtigen Organe auf spontane Veränderungen untersucht; Veränderungen, wie sie bei der einfachen Sensibilisierung die Regel sind, also die spontane Einwirkung des artfremden Eiweißes auf die verschiedensten Organe, sei es mit intravenöser oder lediglich subcutaner Reinjektion, z. B. auf Herz, Lungen, Leber, Milz und Thymus. Die Folgen der Sensibilisierung für die Schilddrüse wurden dabei anscheinend nicht beachtet. Dieses Übergehen der Schilddrüse in der Literatur ist um so bemerkenswerter, als man weiß, welch wichtiges Organ die Schilddrüse ist, und wie eng sie mit dem vegetativen Nervensystem verbunden ist, dem ja besonders in letzter Zeit reichlich Aufmerksamkeit bezüglich der allergischen Entzündung geschenkt wurde. *Sauerbruch* hat noch kürzlich zum Ausdruck gebracht, daß das sog. autonome Nervensystem

gar nicht so autonom sei, wie es der Name sage, sondern durch die Schilddrüse gesteuert werde, wie aber auch andererseits die Schilddrüse das Erfolgsorgan des vegetativen Nervensystems sei. Aus dieser bekannten, engen wechselseitigen, funktionellen Beziehung von vegetativem und endokrinem System ergibt sich dann zwangsläufig die Frage, welche spontanen Folgen die Sensibilisierung eines Tieres mit artfremdem Serum für die Schilddrüse mit sich bringt.

Es wurden gleichaltrige Kaninchen, die unter den gleichen Bedingungen, wie sie oben für wichtig erachtet, gehalten wurden in Abständen von 5–6 Tagen 5mal

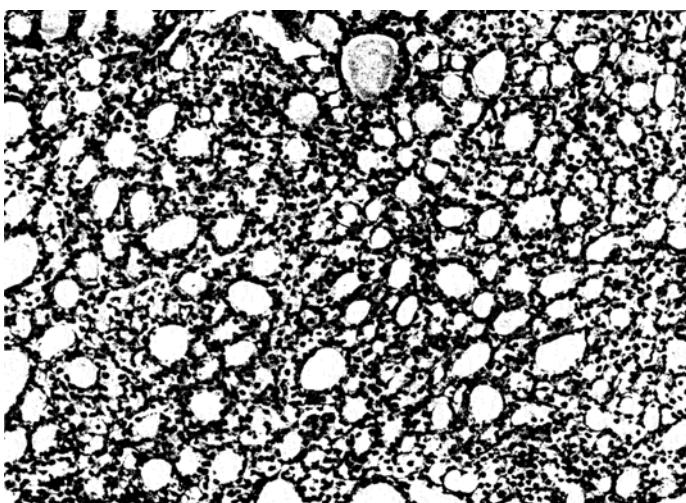


Abb. 2. (CS<sub>5</sub>) Aktivierte Schilddrüse eines mit Schweineserum hochgradig sensibilisierten Kaninchens (X).

mit je 2 ccm Schweineserum subcutan am linken Hinterschenkel sensibilisiert. Nach beendeter Behandlung wurden sie teils durch Nackenschlag, teils durch intravenöse Reinfektion von Serum im Shock getötet. Außerdem wurde das *Arthus*-sche Phänomen geprüft, die Schilddrüse herauspräpariert, und von ihr mit H.-E. gefärbte Paraffinschnitte angefertigt. Bevor diese Versuchsreihe angesetzt wurde, untersuchten wir die Schilddrüsen von 18 unvorbehandelten, völlig normalen Kaninchen, die unter den gleichen Bedingungen lebten, auf dieselbe Weise zum Vergleich. Die Zahl der Kontrolltiere war deshalb so groß, um nach Möglichkeit die Variationsbreite der eventuellen physiologischen Schwankungen kennenzulernen, damit nicht Veränderungen an den Versuchstieren als charakteristisch angesehen wurden, die in den Bereich des Normalen gehören.

Die Ergebnisse waren nun folgende: die Schilddrüsen der Kontrolltiere zeigten sämtlich das Bild einer Ruheschilddrüse, d. h. also, reichlich kolloidgefüllte, mit flachem Epithel ausgekleidete Follikel. Die Follikel waren ungefähr gleich groß, mit Ausnahme einiger am Rande gelegener, kleinerer Follikel mit höherem Epithel und gewisser Kolloidarmut bzw. -freiheit. Eine geringe Zahl solcher aktiv aussehender

Follikel findet sich fast in jeder Schilddrüse; diese sind aber meistens peripher gelegen und nur ganz vereinzelt im Zentrum sichtbar. Auch liegen sie, wenn vorhanden, ziemlich geschlossen und dicht beieinander. Anders dagegen das histo-morphologische Bild der Schilddrüse eines sensibilisierten Tieres, das alle Zeichen einer Aktivierung aufweist, also Kleinwerden der Follikel mit Erhöhung des Epithels, Kolloidarmut bzw. -schwund und demgemäß auch schlechte Färbbarkeit, teilweise Vakuolenbildung im Kolloid und teils Abschilferung des Epithels. Diese aktivierte Follikel sind in der Überzahl und beherrschen das Bild. Die

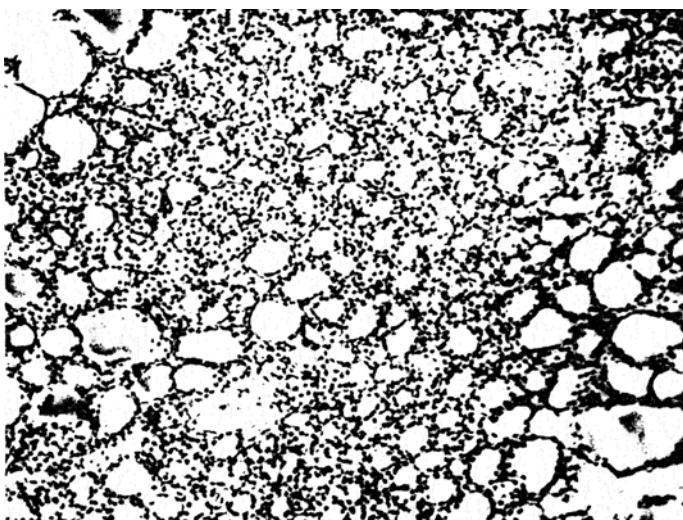


Abb. 3. (13) Aktivierte Schilddrüse eines normalen unvorbehandelten Kaninchens 24 Stunden nach intraperitonealer Gabe von 100 MSE thyreotropen Hormons (VIII).

Aktivierung nimmt ihren Ausgang vom Zentrum der Drüse, und nur das Zentrum ist ja auch maßgebend für das Urteil aktiv oder inaktiv. Die kleinen Follikel sind zahlreich, weswegen man den Eindruck einer Schilddrüsenvergrößerung infolge von Follikelneubildung hat. Das Epithel wird häufiger mehrreihig und füllt manchmal den ganzen Follikel aus, so daß dieser ein solides Aussehen hat. Dieses findet sich in der Schilddrüse der Kontrolltiere nur selten. Wir glauben nicht, daß die Mehrreihigkeit des Folliklepeithels bzw. Solidität der Follikel, die sich nur in größerem Ausmaße in den aktivierte Schilddrüsen findet, auf Tangentialschnitten beruht; selbst wenn das der Fall sein sollte, so beweist immer noch ihre Häufigkeit gegenüber den Kontrollschilddrüsen eine Follikelvermehrung. Abb. 1 und 2 stellen die Befunde deutlich gegenüber. CN<sub>14</sub> zeigt das normale Schilddrüsenbild eines unvorbehandelten Kaninchens, wobei wir wegen der eventuell jahreszeitlichen

Schwankung immer den Monat in römischen Zahlen dazu setzen;  $CS_4$  stellt das Bild einer Schilddrüse eines mit Schweineserum behandelten Kaninchens dar.

Der Grad der Aktivierung einer Schilddrüse ist selbstverständlich nicht in allen Fällen gleich groß, wie ja auch bekannt ist, daß die Sensibilisierung gewissen individuellen Schwankungen unterworfen ist. Bei hochgradiger Sensibilisierung aber, wie sie durch oben angegebene Methoden geprüft wurde, fand sich auch eine dementsprechende Aktivierung der Schilddrüse. Diese kann sogar soweit gehen, daß sie histomorphologisch fast nicht von einer mit 100 Meerschweincheneinheiten thyro-

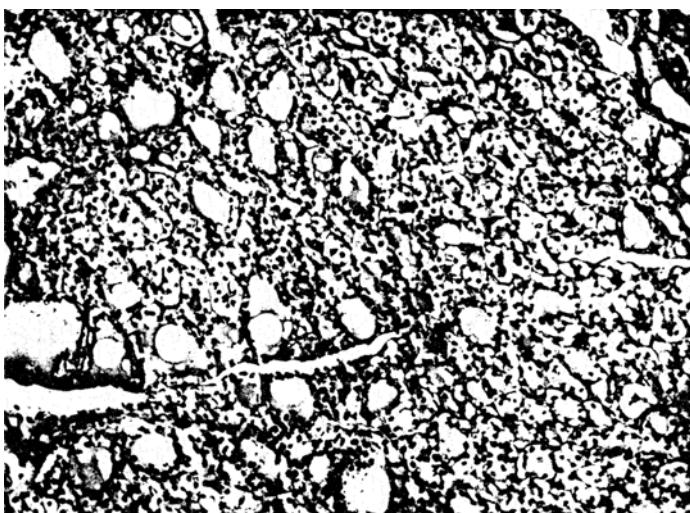


Abb. 4. Aktivierte Schilddrüse eines Wildkaninchens (X).

tropen Hormons aktivierten Kaninchenschilddrüse zu unterscheiden ist, eine Tatsache, wie sie schon gelegentlich anderer gemeinsamer Untersuchungen mit *Sunder-Plaßmann* betreffend die sog. „antithyreotropen Wirkstoffe“ gefunden wurde. Abb. 3 zeigt eine solche durch Hormongabe stark aktivierte Schilddrüse. In Abb. 4 zeigen wir eine hochgradig aktivierte Schilddrüse eines Wildkaninchens aus dem Monat Oktober. Bei Vergleich von Abb. 2, 3 und 4 läßt sich histologisch ein Unterschied mit Sicherheit kaum erfassen. Ob nun bei unseren Versuchstieren der anaphylaktische Shock selbst einen Einfluß auf das morphologische Bild der Schilddrüse ausübt, war histologisch mit Sicherheit nicht zu erkennen, da die auf verschiedene Weise getöteten Tiere keine regelmäßigen und größeren Unterschiede aufwiesen.

Diese Befunde an den Schilddrüsen sensibilisierter Kaninchen deckten sich überraschenderweise mit den vorausgegangenen theoretischen

Erwägungen. Der Wichtigkeit der Ergebnisse halber wurde es aber für notwendig erachtet, dasselbe Experiment nochmals am Meerschweinchen zu wiederholen. Es wurden auch hier unter den gleichen Bedingungen 10 Tiere wie gewöhnlich mit 1 ccm Schweineserum sensibilisiert und unter den gleichen Bedingungen gehalten wie 2 Kontrolltiere. Auf eine größere Anzahl von Kontrollen wurde verzichtet, weil aus früheren histologischen Arbeiten mit *Sunder-Plaßmann* das Bild der normalen Schilddrüse genügend bekannt war. Es wurde nun so vorgegangen, daß jeweils 5 Tage nach jeder subcutanen Serumverabreichung 2 Tiere

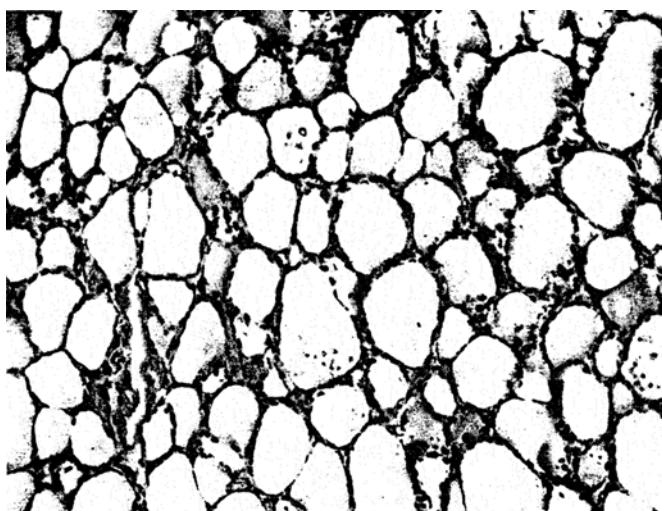


Abb. 5. (MSK<sub>1</sub>) Ruheschilddrüse eines normalen nicht vorbehandelten Meerschweinchens (X).

getötet, und dann die Schilddrüse untersucht wurde. Mit dem letzten getöteten Paar wurden dann auch die Kontrolltiere getötet. Auf diese Weise sollte ein Einblick gewonnen werden, ob sich das Bild der Schilddrüse progressiv parallel der Serumbehandlung im Sinne einer Aktivierung entwickelte oder nicht. Das 1. Paar, das nach einmaliger Serumbehandlung 5 Tage später getötet wurde, zeigte mikroskopisch, gemessen an dem Kontrolltier, noch keinerlei eindeutige Veränderungen. Das 2. Paar wies schon eine deutliche Aktivierung der Schilddrüsen auf, die beim 3. Paar sich noch zusehends steigerte. Eigentümlicherweise ließ sich aber bei den folgenden Paaren eine zusätzliche Steigerung der Aktivierung der Schilddrüsen nicht mehr feststellen (s. Abb. 7). Offenbar geht also die Aktivierung der Schilddrüse bei den Meerschweinchen nicht über einen gewissen Punkt trotz Weiterbehandlung mit artfremdem Serum hinaus, ein Umstand, auf den wir später nochmals bei den Versuchen an Kaninchen mit massiven Serumdosen zurückkommen werden.

Die Schilddrüsen der Kontrolltiere waren denen der Versuchstiere gegenüber ruhig gestellt; ein gewisses unruhiges Bild, das aber in keinem Vergleich zu der Aktivierung der Schilddrüsen der serumbehandelten Versuchstiere stand, mag sich aus der physiologischen, jahreszeitlichen Schwankung, da es sich um Oktober-Tiere handelt, erklären. Im ganzen genommen sehen wir auch bei den Meerschweinchen im Laufe einer Sensibilisierung eine Aktivierung der Schilddrüse auftreten. Abb. 5 zeigt die Ruheschilddrüse eines Kontrollmeerschweinchens, Abb. 6 die Schilddrüse eines Meerschweinchens nach 3maliger, Abb. 7 nach 5maliger

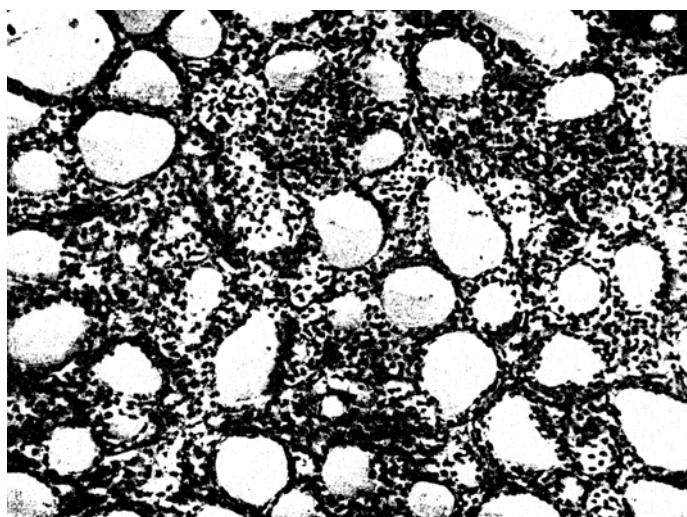


Abb. 6. (101) Aktivierte Meerschweinchenschilddrüse nach 3maliger subcutaner Gabe von Schweineserum (X).

subcutaner, in Abständen von 5 Tagen vorgenommener Behandlung mit Schweineserum. Der Unterschied ist deutlich, die Aktivierung hinreichend erkenntlich.

Nach diesen Befunden an Kaninchen und Meerschweinchen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich durch Sensibilisierung mit artfremdem Serum die Schilddrüse aktiviert wird, eine Tatsache, die im Schrifttum bisher unbekannt zu sein scheint. Daß durch thyreotropes Hormon die Schilddrüse aktiviert wird, ist hinreichend bekannt. Angriffspunkt dieses Hormons ist die Schilddrüse selbst, und über den Weg ihrer Aktivierung kommt es auch im Serum-Hyperergie-Versuch noch zu einer weiteren allgemein erhöhten Reaktionsbereitschaft (Eickhoff, Sunder-Plaßmann, Stecher), d. h. zu einer zusätzlich erhöhten nervösen Reizbarkeit, wobei an und für sich unterschwellige Reize schon stürmische Erscheinungen auslösen. Durch thyreotropes Hormon findet

also über den Weg der Schilddrüse eine hochgradige Reizbarkeitssteigerung des Nervensystems statt; das Nervensystem ist, wenn man so will, in diesem Falle das Erfolgsorgan der Peripherie, der Schilddrüse. Bei der Sensibilisierung jedoch scheint umgekehrt die Schilddrüse das Erfolgsorgan des Nervensystems zu sein. Es wäre allenfalls vielleicht denkbar, daß das Serum auf humoralem Wege wie in alle Organe, so auch in die Schilddrüse gelangt und hier jetzt eine Wirkung entfalten würde, die zu einer Aktivierung führte. Eine solche Affinität des Serums

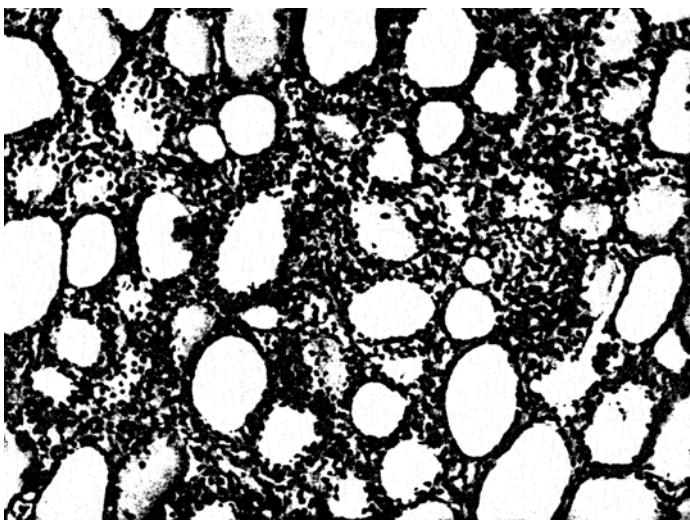


Abb. 7. (102) Aktivierte Meerschweinchenschilddrüse nach 5maliger subcutaner Gabe von Schweineserum (X).

zur Schilddrüse, die der Wirkung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens gleichkäme, kann aber keineswegs als bewiesen gelten; vielmehr ist aus unseren, weiter unten dargelegten Versuchen der Durchschneidung der großen Nervenstämme der Schilddrüse mit einem Recht eher das Gegenteil zu schließen. Nach unseren Vorstellungen wirkt das artfremde Serum, parenteral eingebracht, örtlich als Zellreiz auf das Zellplasma. Dieses ist aber, wie wir aus den Untersuchungen von *Stöhr* und *Sunder-Plaßmann* wissen, in Symbiose mit den Endausbreitungen des Nervensystems, dem Terminalreticulum, vereint, weshalb es leicht verständlich erscheint, daß der Zellreiz gleichzeitig zum nervösen, das Terminalreticulum treffenden Reiz wird, das diesen seinerseits zentral weiterleitet. Vom Zentrum aus erhält dann die Schilddrüse die Impulse, die sie zu einer vermehrten Tätigkeit anregen und somit aktivieren. Wir glauben also, daß in diesem Falle, d. h. bei der Sensibilisierung, die Schilddrüsenaktivierung Folge eines auf Umwegen an der Schilddrüse angreifenden nervösen Reizes ist, und

die Drüse daher hier ein Erfolgsorgan des Zentralnervensystems ist. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang nebenbei, daß auch *Lasowski* und *Kogan* schon die Ansicht vertraten, daß eine allgemeine Sensibilisierung eines Körpers mit einer solchen des Nervensystems einherginge. Diese Aktivierung der Schilddrüse ist für die erhöhte Abwehrbereitschaft des Organismus notwendig, weil die Zellen, wenn sie zu erhöhter Tätigkeit oder, was dasselbe, zu anaphylaktischer Reaktivität fähig sein sollen, unbedingt das Schilddrüseninkret, das als katalytisch wirkender Betriebsstoff anzusehen ist (*H. H. Meyer*), brauchen. Zwar ist die Schilddrüse, wie weiter unten noch dargelegt werden wird, zur Ausbildung einer allergisch-hyperergischen Reaktionslage nicht allein ausschlaggebend, da auch das Zellplasma an sich zur Antikörperbildung fähig ist (*Rössle*); doch für den Grad der Antikörperbildung und damit der Sensibilisierung ist sie so erheblich, daß bei ihrem Fehlen in dem Maße eine Hemmung der Sensibilisierung statthaben kann, die einer völligen Unterdrückung nahekommt. Es findet sich bei der Sensibilisierung mit artfremdem Serum Wirkung und Gegenwirkung im Organismus ziemlich eng verknüpft, und zwar so, daß die durch parenterale Serumeinverleibung — wie wir annehmen — ausgelöste nervöse Reizung sich, weitergeleitet auf die Schilddrüse, im Sinne einer Aktivierung auswirkt, und diese wiederum die nervöse Erregbarkeit steigert, also eine gegenseitige Steigerung stattfindet, wobei hier die Schilddrüse als Erfolgsorgan des Nervensystems aufgefaßt werden kann. Die reichliche nervöse Versorgung sowie die von verschiedenen Seiten hervorgehobene ausgedehnte Verzweigung des Terminalreticulums lassen das sehr verständlich erscheinen. Als Wesentliches verdient aber jedenfalls auf Grund der Versuchsergebnisse die Tatsache der *Aktivierung einer Schilddrüse durch Sensibilisierung eines Tieres mit artfremdem Serum* festgehalten zu werden<sup>1</sup>. Die parenterale Einverleibung von Schweineserum zieht also, wenigstens bei unseren domestizierten Kaninchen und Meerschweinchen, eine Aktivierung ihrer Schilddrüsen nach sich. Ganz abgesehen von weiteren theoretischen Folgerungen ist dieses Ergebnis auch noch insofern wichtig, als hierdurch endlich auch ein *histologisches Merkmal* für eine ausreichende Sensibilisierung eines Tieres gegeben ist, das natürlich den alten und bewährten, zum Teil funktionellen Methoden gegenüber verschiedene Nachteile hat, und sie daher weder außer Kraft zu setzen imstande ist, noch sie außer Kraft setzen soll. Als zusätzliches, histologisches Hilfsmittel zur Feststellung des Sensibilisierungsgrades eines Tieres ist das Schilddrüsenbild natürlich willkommen und in Verbindung mit anderen Methoden selbstverständlich nur dann nützlich, wenn durch genügend Kontrolltiere irgendwelche physiologischen Schwankungen aus der Beurteilung des histologischen

<sup>1</sup> Soweit inzwischen angestellte, noch laufende Versuche erkennen lassen, geht damit eine Erhöhung des Grundumsatzes parallel: ausführliche Veröffentlichung demnächst an dieser Stelle.

Bildes ausgeschaltet werden können. Es lohnt sich, diese aus der experimentellen Forschung sich ergebenden Gedanken auf ihre Bedeutung für die menschliche Pathologie zu prüfen.

### 3. Einfluß der Sensibilisierung auf die Schilddrüse von Kaninchen bei doppelseitiger Grenzstrangresektion.

Bevor wir nun ausführlich die im Gefolge der Operationen am Nervensystem auftretenden allergischen Reaktionen bzw. Reaktionen an der Schilddrüse wiedergeben, möchten wir einige grundsätzliche und allgemeine Bemerkungen vorausschicken. Es ist mehrfach in der Literatur angegeben (*Doerr*), daß große Eingriffe, z. B. operativer Art, die an und für sich vollkommen unspezifisch sind, wobei also nur der Tatbestand eines schweren Eingriffes vorliegt, in der Lage sind, nachfolgende allergische Reaktionen -- meist in hemmendem Sinne --- zu beeinflussen. Es ist in diesem Zusammenhange aber nie die Schilddrüse untersucht worden. Inwieweit der Operationsschock eine funktionelle Sperrung des vegetativen Nervensystems und damit auch eine Hemmung der Schilddrüsentätigkeit jeweils verursacht haben könnte, sei dahingestellt. Wir haben gelegentlich unserer Versuche derartige unspezifische große Eingriffe ausgeführt, und zwar in Form von Inhalationsnarkosen, großen Aderlässen und Frakturierung eines Hinterschenkels. Wir konnten anschließend aber keine Folgen dieser Maßnahmen bei den allergischen Reaktionen und an den Schilddrüsen dieser sensibilisierten Versuchstiere feststellen. Die Schilddrüsen waren aktiviert wie bei den übrigen sensibilisierten Kaninchen auch. Dieses gibt uns unseres Erachtens die Berechtigung, die bei unseren operativen Eingriffen erzielten Ergebnisse als *Folge der Eingriffe speziell am Nervensystem* anzusehen und sie nicht etwa in ursächlichem Zusammenhang mit großen unspezifischen Eingriffen irgendwelcher Art entstanden zu denken.

Der überaus große und reichlich verzweigte nervöse Versorgungsapparat der Schilddrüse, der anatomisch dargestellt wurde (*Sunder-Plaßmann*), läßt nun schon allein eine enge funktionelle Koppelung von Schilddrüse und Nervensystem vermuten. Die Schilddrüse wird, jede Seite selbstständig für sich, einmal vom Grenzstrang, und zwar über das Ganglion cervicale sup., med., inf., versorgt. Ferner erhält sie Fasern vom Vagus, es ziehen zu ihr der Ramus cardiacus des Laryngeus sup. und des N. glossopharyngeus. Außerdem verbreitet sich in ihr mit den Gefäßen ein weitverzweigtes nervöses System, das kontinuierlich von den Gefäßwänden zu den einzelnen Follikelzellen hinzieht (*Sunder-Plaßmann*). Wenn diese ausgezeichnete nervöse Versorgung nun Grundlage einer engen funktionellen Koppelung ist, deren Intaktheit ein wesentliches Moment für Zustandekommen und Ablauf allergisch-hyperergischer Vorgänge darstellt, so wird auch vermutlich die Unterbrechung dieser anatomischen Einheit eine Störung ihrer funktionellen Beziehung zur Folge haben. Inwieweit sich nun tatsächlich eine Unterbrechung

oder richtiger gesagt Dämpfung dieser Nervenimpulse auf eine Sensibilisierung auswirken würde, sollte in den nachstehenden Versuchen geprüft werden. Vielleicht ließe sich auf diese Weise auch zusätzlich ein Anhaltspunkt dafür gewinnen, daß tatsächlich, wie vermutet, die Schilddrüse bei der Sensibilisierung Erfolgsorgan des Nervensystems sein kann.

Wir waren uns von vornherein klar darüber, daß es an und für sich unmöglich ist, bei dem reichlich verzweigten Terminalreticulum eine vollständige Denervierung der Schilddrüse zu erreichen und beschränkten

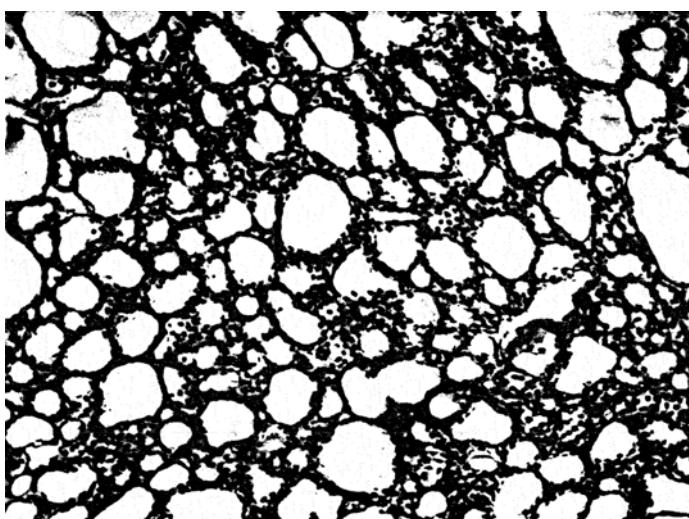


Abb. 8. (45) Durch Schweineserum bedingte Aktivierung einer Kaninchenschilddrüse (IX).

uns daher auf eine teilweise Unterbrechung der großen Nervensträmme. In Urethannarkose wurden 3 Kaninchen beiderseits der Grenzstrang reseziert. Da die Regenerationsmöglichkeit der vegetativen Nervensträmme sehr groß ist, wurde der Sympathicus vom Bereich des Ganglion Cerv. supremum bis zum Cerv. med. inklusive der Ganglien selbst entfernt, um eine frühzeitige Wiedervereinigung der aus den Stümpfen kommenden Regenerate zu verhindern. Die Durchschneidung des Nervenstranges geschah in örtlicher Novocainbetäubung, um den sonst auftretenden schweren Nervenschock, der oft zum Tode führt, zu verhindern. Nach gelungener Operation begann die Behandlung mit Schweineserum, die in 4tägigen Abständen 4mal subcutan durchgeführt wurde. 4 Tage nach beendeter Behandlung wurden im Ätherrausch durch Herzpunktion 5 ccm Blut entnommen zur Präcipitations- und Komplementbestimmung. Dasselbe wurde nach weiteren 4 Tagen nochmals wiederholt. Wir sahen die Komplementbestimmung unregelmäßig, während

die Präcipitinbestimmung (Antikörpergehalt) ungefähr mit dem anaphylaktischen Zustand übereinstimmt. Die Antikörperbildung ist bei 2 Tieren herabgesetzt, bei einem hingegen fast normal. Bei diesen Kaninchen wurden später bei der Obduktion trotz der in großer Ausdehnung vorgenommenen Resektion reichlich neugebildete Nervenfasern gefunden, wobei allerdings die Stümpfe noch nicht wieder zusammen gewachsen waren; der Erfolg der Operation ist mithin also zweifelhaft. Bei den anderen Tieren war das nicht der Fall. Die Anaphylaxieproben fielen auch demgemäß aus. Die Tiere, die keine oder vielmehr abgeschwächte Präcipitinreaktionen aufwiesen, bekamen auch bei 4 ccm

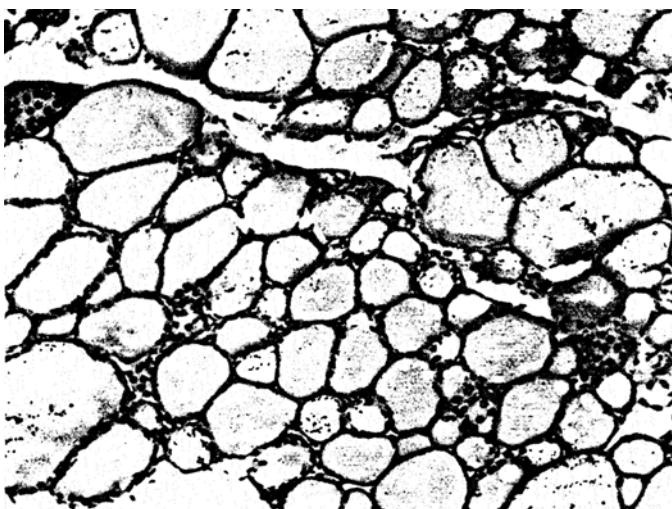


Abb. 9. (40). Ruhiggestellte Schilddrüse eines grenzstrangresezierten und dann sensibilisierten Kaninchens (IX).

noch keinen Shock und wurden dann 1 Stunde später durch Nackenschlag getötet. Das Arthussche Phänomen war sehr gering ausgebildet. *Die Schilddrüse des Kontrolltieres, das wie gewöhnlich sensibilisiert wurde, war deutlich aktiviert, die der grenzstrangresezierten Kaninchen waren nicht aktiviert.* Tier 38 zeigte eine leichte Epithelerhöhung, aber längst nicht in dem Maße wie das Kontrolltier. In Abb. 8 sehen wir die aktivierte Schilddrüse des normal sensibilisierten Kontrolltieres (45), in Abb. 9 die eines grenzstrangresezierten Tieres (40). Die Aktivierung der Schilddrüse in Abb. 8 ist deutlich, während sie in Abb. 9 fehlt.

Wir verhehlen uns nicht, daß eine Auswertung dieser Versuchsergebnisse wegen der geringen Anzahl der Kaninchen nur mit Vorbehalt vorgenommen werden kann. Die geringe Anzahl der Tiere erklärt sich weniger aus der Schwierigkeit des operativen Eingriffes, als vielmehr aus der Schwierigkeit, die Versuchstiere nach vorgenommener Operation

so lange (fast 4 Wochen) unter der Serumbehandlung am Leben zu erhalten. Die Sterblichkeit der Kaninchen war sehr groß. Im ganzen wurden 12 Tiere operiert. Soweit also in Anbetracht der geringen Anzahl der Versuchstiere aus den Untersuchungsergebnissen allgemeingültige Folgerungen zu ziehen erlaubt ist, geht aus ihnen hervor, daß eine doppelseitige Sympathektomie eine Antikörperbildung, wenn auch nicht ganz unterbindet, so doch zum mindesten stark hemmt. Die Sensibilisierung war nur schwach ausgebildet, eine dementsprechende Aktivierung der Schilddrüsen ging hier nur bei 1 Tier parallel; sonst fand sich eine Ruheschilddrüse. Hiermit ist ein wichtiger Anhaltspunkt für die Abhängigkeit der Schilddrüse vom vegetativen Nervensystem gegeben. Es fehlt der Schilddrüse offenbar nach Durchschneidung der großen Nervenbahnen ein Großteil der Befehlsübermittler, die sie zu erhöhter Tätigkeit im akuten Hyperergieversuch anregen, um den für die Abwehr zuständigen Zellen bei ihrer Tätigkeit durch ihr Sekret zu Hilfe zu kommen.

#### 4. Einfluß der Sensibilisierung auf die Schilddrüse des vagotomierten Kaninchens.

Da aber auch der Vagus nicht unmaßgeblich an der Innervation der Schilddrüse mitbeteiligt ist, wurden dieselben Versuche auch an vagotomierten Kaninchen angestellt, um zu prüfen, ob vielleicht auch eine Vagotomie auf den Sensibilisierungsprozeß Einfluß haben würde. Es zeigt sich jedoch, daß eine doppelseitige Resektion, auch zweizeitig in Urethannarkose und örtlicher Novocainbetäubung, zwecks Vermeidung des akuten tödlichen Nervenshocks ausgeführt, nicht durchführbar war, da die Tiere später an Lungenabscessen (Schluckpneumonie) eingingen. Nach diesen Fehlschlägen stellten wir daher zunächst einmal Vorversuche an, um zu sehen, ob eine einseitige Vagotomie irgendwie von Einfluß auf die Schilddrüse und damit auf die Sensibilisierung sei. Es wurden 3 in gewöhnlicher Weise sensibilisierten Kaninchen (23, 26, 41; nur die, die den Versuch überstanden, sind genannt) in Urethannarkose einseitig der Vagus reseziert, und zwar in großer Ausdehnung vom oberen Rand des Kehlkopfes bis fast zum Eintritt in den Brustkorb. Dann wurde ihnen in 4tägigen Abständen intravenös 3mal Serum reinjiziert, um so die Tiere hoch sensibel zu halten. Gleichzeitig wurde ein unvorbehandeltes, normales Kaninchen (42) einseitig vagotomiert und anschließend in gewöhnlicher Weise sensibilisiert. Dann wurde je einem Kaninchen (26, 42) 2mal durch Herzpunktion im Ätherrausch zwecks Feststellung des Komplement- und Präcipitingehaltes 5 ccm Blut entnommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Es findet sich bei beiden Tieren übereinstimmend eine Verschiebung des Komplementgehaltes. Das Tier, dem nach der Sensibilisierung der Vagus operativ entfernt wurde, weist, wie nicht anders zu erwarten,

Tabelle 1.

## Komplementbestimmung.

Tier		Verdünnung					
		3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5
K	Kontrolle	—	—	±	±	+	++
45	Normal sens.	++++	++++	++++	++++	++++	++++
27	Thyreoidektomie.	+	+	+	++	++	+++
28	Sens.	—	—	—	+++	—	—
29	Desgl.	++	++	++	++	+++	+++
	“	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	Grenzstrangresektion.	±	—	—	++	—	++++
40	Sens.	±	+	—	+	+++	+++
38	Desgl.	±	—	±	—	++	++
	“	±	—	±	—	—	—
26	Sensibilisierung	—	—	±	±	+	++
	Vagotomie						
42	Vagotomie	±	—	±	—	—	++
	Sensibilisierung						+++

i. v. E. D. = intravenöse Erfolgsdosis.

Erfolg: + = typ. Shock; (—) = inverser Shock; ± = protrahierter; Θ = kein Shock.

Makro = Arthus: Θ = nicht vorhanden; (+) = zweifelhaft; +/+ = mäßig; + = angedeutet; ++ = deutlich; +++ = sehr groß.

einen Präcipitintiter auf, der sich kaum von dem des nichtoperierten Kontrolltieres unterscheidet, während sich bei dem erst nach der Vagotomie sensibilisierten Kaninchen eine recht erhebliche Hemmung der Antikörperbildung zeigt. Im Hinblick auf die shockauslösende Reinkjektionsdosis aber ergibt sich bei diesem Tier ein nicht zu erklärender Widerspruch. Bei 2 anderen, genau wie Nr. 26 behandelten Kaninchen (23, 41), bei denen leider keine Präcipitinreaktion angestellt und die deshalb nicht in die Tabelle 1 übernommen wurden, ergibt sich, was Shockdosis und Arthussches Phänomen angeht, ungefähr das gleiche Verhalten wie bei 26. Bei der Obduktion wurde selbstverständlich auch der Operationserfolg kontrolliert und auf eventuelle Regenerate aus den durchschnittenen Nervenstämmen geachtet, die aber nicht auffindbar waren. Die untersuchten Schilddrüsen aber weisen histologisch bei allen 4 Tieren fast das gleiche Bild auf. Es finden sich überall große, kolloidgefüllte Follikel mit flachem Epithel, also regelrechte Ruhe- oder Stapelschilddrüsen. Die Bilder erinnern direkt an die menschliche Kolloidstruma. Geringe Unterschiede sind insofern vorhanden, als der Kolloidreichtum einmal größer, einmal kleiner ist. Vorherrschend sind jedenfalls die großen, flach epithelialisierten Follikel, neben denen sich, wie auch schon in ganz normalen Ruheschilddrüsen nichtbehandelter Kaninchen,

## Kaninchen.

## Präcipitation.

0,1	Verdünnung					i.v. E.D. ccm	Erfolg	Makro	Mikro
	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200				
+++	—	—	—	—	—				
++++	—	—	—	—	—				
++++	++++	++++	+++	+++	+++	1	+	+++	++
++++	++	±	±	±	—	3,5	—	+	
—	±	±	±	±	±	3,5	±	++	
—	±	±	±	±	—	3,5	—	(+)	
—	+	+	±	±	—	4	—	+	⊗
++++	±	±	±	—	—	4	—	(+)	⊗
—	++	++	++	++	++	4	+	+	⊗
—	++	++	++	++	++	—	—	—	⊗
—	++	++	—	—	—	1,5	+	⊗	⊗
++++	±	±	—	—	—				

Mikro = Schilddrüsenbild; Ø = keine Schilddrüsenaktivierung; + = geringe; ++ = deutliche.

Komplement: ++++ = völlige Hemmung; — = Hämolyse.

Präcipitation: + + + + = volle P.; weniger Kreuze = abnehmende P.; ± = fragliche P.; (—) = keine P.

geringgradige Epithelerhöhung an einigen kleineren, vorzüglich randständigen Follikeln findet. Abb. 10 zeigt die Schilddrüse eines sensibilisierten und dann vagotomierten Kaninchens (26); man sieht eine regelrechte Kolloidstruma. In noch ausgedehnterer Form findet sich diese in Abb. 11 von einem gleichsinnig behandelten Versuchstier (41). Abb. 12 zeigt ebenfalls eine Ruheschilddrüse (Tier 42), allerdings nicht so stark ausgeprägt, wie in den beiden vorhergehenden Abbildungen: es handelt sich um die Schilddrüse eines Kaninchens, welches nach der einseitigen Vagotomie in üblicher Weise sensibilisiert wurde.

Es ist eigentlich erstaunlich und nicht recht erklärlich, wieso eine einseitige Vagotomie auf die Schilddrüse solch eine Wirkung haben kann, ganz abgesehen davon, daß auch der Ablauf der allergisch-hyperergischen Reaktion deutlich beeinflußt war. Die Tiere bekamen bei Mengen, bei denen das Kontrolltier längst dem typischen anaphylaktischen Shock erlegen war, keinerlei Shockerscheinungen und wurden anschließend durch Nackenschlag getötet. Dieses Ergebnis ist um so mehr verwunderlich, als aus der Literatur bekannt ist, daß alle Stoffe, die den Tonus des Sympathicus erhöhen, auch die Shockbereitschaft steigern (*De Waele*). Da aber Vagus und Sympathicus funktionelle Antagonisten sind, müßte durch Vagotomie der Sympathicus auto-

matisch das Übergewicht erhalten, damit also eine Sympathikotonie entstehen; und trotzdem findet sich nicht nur keine Shocksteigerung,



Abb. 10. (26) Schilddrüse eines sensibilisierten und dann vagotomierten Kaninchens (IX).  
Kolloidstruma.

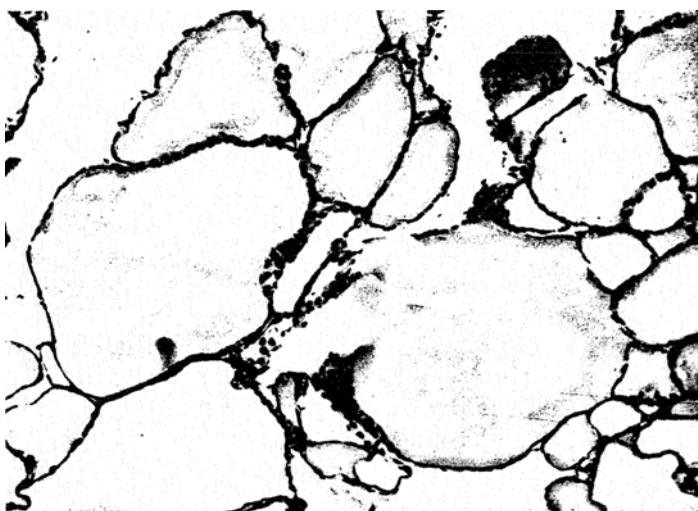


Abb. 11. (11) Kolloidstruma eines sensibilisierten und dann vagotomierten Kaninchens (IX).

sondern sogar eine deutliche Shockhemmung. *Garrelon* und *Santenoise* berichten allerdings auch von Shockhemmung nach vorheriger hoher Vagusdurchschneidung. Das *Arthussche* Phänomen war insofern nur mit

Vorsicht zur Beurteilung heranzuziehen, als ja immerhin nach der letzten subcutanen Behandlung 3 Wochen verstrichen waren. Trotz 3maliger intravenöser Reinjektion von Serum fanden sich aber an Herz und Lungen, in denen sich sonst am häufigsten Veränderungen finden, keinerlei entzündliche Prozesse, so daß auch von einer Hemmung der allergisch-hyperergischen Entzündung gesprochen werden kann. Um nun aber vor Fehlschlüssen sicher zu sein, setzten wir eine neue Versuchsreihe an, um den Sachverhalt einwandfrei sicherzustellen, ob es

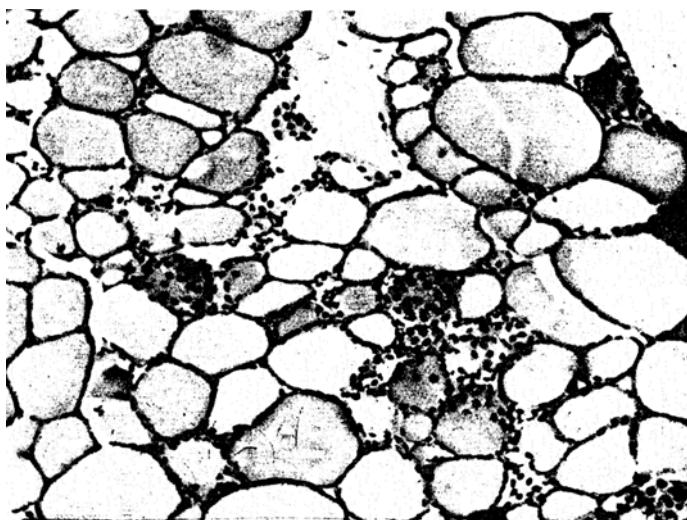


Abb. 12. (42) Ruheschilddrüse eines vagotomierten und dann sensibilisierten Kaninchens (IX).

sich vielleicht nur um Zufallsbefunde handeln könnte oder ob tatsächlich durch einseitige Resektion des Vagus trotz aktivierender subcutaner und zum Teil auch intravenöser Serumbehandlung eine derartige Ruhigstellung der Schilddrüse und damit Abschwächung aller anaphylaktischen Reaktionen erfolgt.

Es wurde 4 unvorbehandelten normalen Kaninchen (55, 56, 57, 58) in Urethannarkose einseitig, wie oben, der Vagus reseziert und dann mit der üblichen Sensibilisierungsbehandlung begonnen. Nach 4 subcutanen Spritzen wurden durch Herzpunktion im Ätherrausch 5 cem Blut zwecks Komplement- und Präcipitinbestimmung entnommen. Ergebnisse siehe in Tabelle 2. Der Antikörpertiter war herabgesetzt, manchmal gar keine Antikörper mehr vorhanden, der Komplementgehalt unregelmäßig und schwankend. Nach der Herzpunktion wurde den Tieren das Doppelte der tödlichen Erfolgsdosis des Kontrolltieres intravenös gegeben. Mit Ausnahme eines Tieres bekamen sie trotz zum Teil hoher Injektionsdosen keine Shockerscheinungen und wurden dann

Tabelle 2.  
*Komplement.*

Tier	Verdünnung									
	1000	2000	4000	8000	16	32	64	132	264	528
55	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
56	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
57	—	—	±	+	+	+	+	+	+	+
58	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+
59	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—
61	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+
62	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
Kontr.	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+

i. v. E. D. = intravenöse Erfolgsdosis.

Erfolg: Ø = kein Shock; + = typ. Shock.

Makro = Arthus; (+) = zweifelhaft; + = angedeutet; ++ = deutlich.

1 Stunde später durch Nackenschlag getötet. Das Arthussche Phänomen war mäßig ausgebildet, nicht perforiert und nicht so hämorrhagisch und schmierig wie bei dem Kontrolltier. Die Schilddrüsen sämtlicher Versuchstiere waren makroskopisch groß und blaß; histologisch zeigten sie nun fast genau dasselbe Bild wie in den beschriebenen Vorversuchen; große Follikel mit teils unterschiedlichem Kolloidgehalt und mit flachem Epithel, daneben, exzentrisch gelegen, einige kleinere, mit hohem Epithel ausgekleidete Follikel, jedoch im ganzen eine ausgesprochene Ruheschilddrüse.

Gleichzeitig mit diesen Tieren wurden 4 weitere normale Kaninchen (59, 60, 61, 62) zuerst sensibilisiert und dann nach beendeter Behandlung operiert, d. h. der Vagus einseitig reseziert. 10 Tage nach der Operation wurde ebenfalls der Komplement- und Antikörpergehalt des Blutes bestimmt. Letzterer war stark herabgesetzt, wohl wegen des langen Intervalls (14 Tage) nach der letzten subcutanen Spritze. Auch die intravenöse Erfolgsdosis war mit einer Ausnahme ohne Shockwirkung (s. Tabelle 2). Das Arthussche Phänomen war von demselben Ausmaße und derselben Beschaffenheit wie bei dem Kontrolltier. Die Schilddrüsen aller Kaninchen waren makroskopisch groß und blaß, mikroskopisch vollkommen ruhig gestellt wie bei den anderen 4 Versuchstieren. Die Schilddrüse des Kontrolltieres war deutlich aktiviert. In Abb. 13 sieht man die Schilddrüse eines Tieres (57), das nach Vagotomie sensibilisiert wurde, in Abb. 14 die Schilddrüse eines Tieres (61), das nach der Sensibilisierung vagotomiert wurde. In beiden Bildern kommt deutlich die Ruhigstellung der Schilddrüse zum Ausdruck. In

## Kaninchen.

## Präcipitation.

Verdünnung								i.v. E.D. ccm	Er- folg	Makro	Mikro
200	400	800	16	32	64	128					
+	+	+	—	—	—	—	6	Ø	+	Ø	
++	+	+	±	—	—	—	15	+	+	Ø	
+	++	+	—	—	—	—	15	Ø	(+)	Ø	
—	—	—	—	—	—	—	10	Ø	+	Ø	
+	±	±	—	—	—	—	15	+	++	+	+
++++	++++	++++	+++	++	+	±	15	Ø	+	Ø	
—	—	—	—	—	—	—	15	Ø	+	Ø	
+	±	±	—	—	—	—	10	Ø	++	Ø	
—	—	—	—	—	—	—	12	Ø	+	Ø	
±	±	—	—	—	—	—	12	+	++	+	+

Mikro = Schilddrüsenbild; Ø = keine Schilddrüsenaktivierung; + = geringe.

Komplement: + = Hemmung; (—) = Hämolyse.

Präcipitation: + + + + = volle P.; weniger = abnehmende P.; (—) = keine P.

Abb. 15 (CS<sub>6</sub>) findet sich die aktivierte Schilddrüse des normal sensibilisierten Kontrolltieres.

In beiden Versuchsreihen wurde also durch einseitige Vagussresektion eine Ruhigstellung der Schilddrüse erzielt: in der einen Reihe kommt es erst überhaupt nicht zur Aktivierung der Schilddrüse, wie ja auch die ganzen allergisch-hyperergischen Reaktionen gehemmt und nicht in voller Stärke ausgebildet sind; in der anderen kommt es, wie nach den früheren Ergebnissen angenommen werden darf, zuerst zu einer Aktivierung der Schilddrüse durch die Serumbehandlung, die aber trotz Weiterbehandlung mit Serum nach der Operation nicht nur nicht mehr gesteigert, sondern sogar rückgängig gemacht wird. Damit ist eigentlich erwiesen, daß die Schilddrüse vom vegetativen Nervensystem gesteuert wird und in gewisser Beziehung maßgeblich von ihm abhängig ist. Auf die Ausbildung des allergisch-hyperergischen Zustandes hat das vegetative Nervensystem scheinbar nur Einfluß über die Schilddrüse. Wenn eine Sensibilisierung nach vorheriger Vagotomie nicht zu stande kommt, dann unseres Erachtens deshalb nicht, weil eine der Hauptbahnen, die den neuen unbekannten Reiz, der durch die Serumbehandlung entsteht, zur Schilddrüse leiten, unterbrochen ist. Es kann infolgedessen die Schilddrüse nicht aktiviert werden und daher wegen mangelnder Aktivierung auch dem Körper bei der Abwehr bzw. bei der Antikörperbildung nicht zu Hilfe kommen. Es schließt sich also nicht der Ring, der durch die Serumbehandlung normalerweise ausgelöst wird: nervöser Reiz — Aktivierung der Schilddrüse — Steigerung der nervösen Erregbarkeit usf.

Wir glauben aus den Ergebnissen dieser Versuche der teilweisen Abtrennung der großen Nervenbahnen von der Schilddrüse mit gewisser

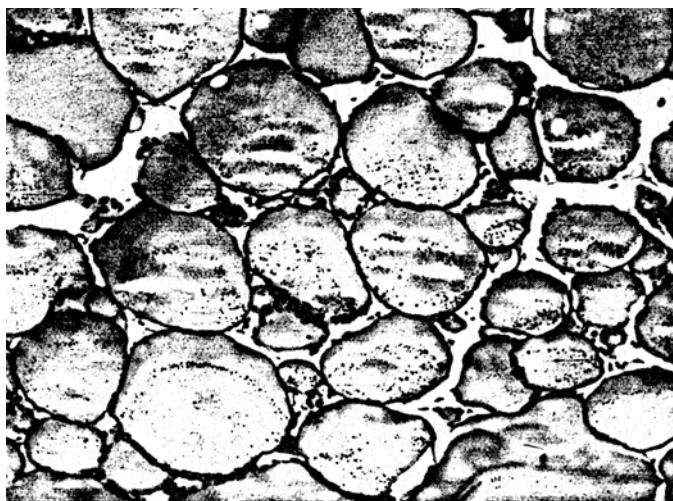


Abb. 13. (57) Ruheschilddrüse eines Kaninchens, das nach Vagotomie sensibilisiert wurde (XI).

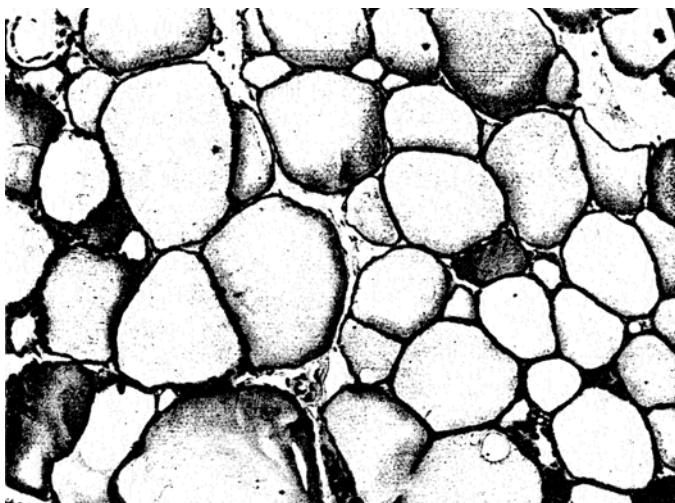


Abb. 14. (61) Ruheschilddrüse eines Kaninchens, das nach der Sensibilisierung vagotomiert wurde (XI).

Berechtigung entnehmen zu können, daß *der primäre Angriffspunkt des Serums bei dem Sensibilisierungsprozeß am Nervensystem zu suchen ist*. Wenn das so ist, wäre mithin die Schilddrüse in diesem Fall als Erfolgs-

organ des Nervensystems zu betrachten. Über diesen Umweg über die Schilddrüse kann also dem autonomen Nervensystem, dessen bedeutende Rolle bei dem Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktion ja bekannt ist, eine beachtliche, allerdings indirekte, aber nichtsdestoweniger wichtige Rolle bei der Ausbildung der allergisch-hyperergischen Reaktionslage zugeschrieben werden. Dem einseitigen Standpunkt *Rickers*, daß dies lediglich eine Angelegenheit des Nervensystems sei, kann man deshalb nicht folgen, da aus den jetzigen, wie auch früheren Versuchen mit *Sunder-Plaßmann* zu erkennen ist, welch ausschlaggebenden Anteil die

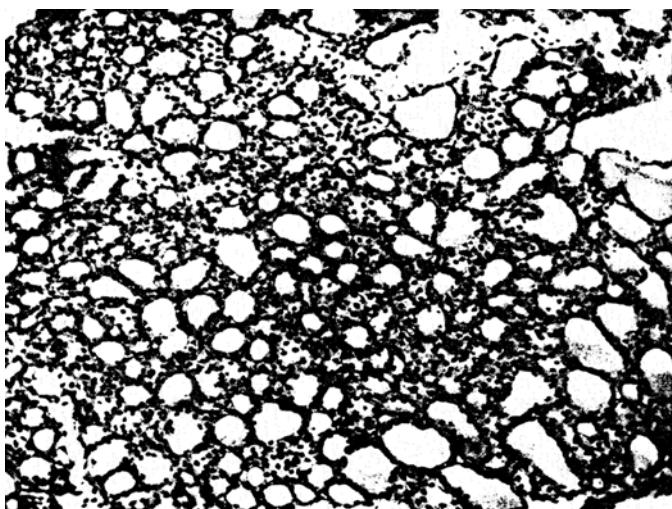


Abb. 15. (CSa) Aktivierte Schilddrüse eines normal sensibilisierten Kontrollkaninchens (X1).

Schilddrüse hat. Trotz allem bleibt natürlich unbefriedigend, weshalb sowohl bei der doppelseitigen Grenzstrangresektion als auch bei einseitiger Vagotomie, wenn man *Sympathicus* und *Vagus* als funktionelle Antagonisten ansieht, nach entsprechender Versuchsanordnung z. B. der anaphylaktische Shock gleichsinnig verläuft und auch die Schilddrüse gleichermaßen aussieht. Hierfür eine ausreichende Erklärung abzugeben, ist uns nicht möglich (Amphotonie im Sinne *Danielopolus*!). Ein gleichartiges Verhalten teilen *Meythaler* und *Mann* mit, die sowohl beim *Base-dow* als auch beim *Myxödem* — also bei Hypo- und Hyperthyreoidismus — trotz gegensätzlichem Funktionszustand des vegetativen Nervensystems eine in allen ihren Folgen gleichsinnige Reaktion bei Insulingabe feststellten. Wir führen die Versuche an, weil sie uns wichtig waren, betreffs des Einblicks in die Schilddrüsenfunktion und deren Steuerung durch das Nervensystem, die ja für die anaphylaktische Reaktivität zum mindesten in sehr hohem Grade mitbestimmend ist.

Nebenher ist vielleicht noch ein Befund an den Schilddrüsen dieser vagotomierten Kaninchen erwähnenswert, wie ihn auch *Tanai* mitgeteilt hat. Er fand nach Rekurrenzdurchschneidung eine Vermehrung von interfollikulären Zellen. Diese interfollikulären Zellen sollen Abkömmlinge gewuchter *Schwannscher* Kerne sein, die im Stroma auftreten, und zwar vorzüglich am Rande der Schilddrüse und in ihrer bindegewebigen Kapsel (*Sunder-Plaßmann*). Diese eigentümlichen Zellwucherungen konnten auch wir an einigen Schilddrüsen unserer vagotomierten Kaninchen feststellen. Diese Bindegewebs- und Zellvermehrung hat mit allergischer Entzündung nichts zu tun. Es handelt sich, wie gesagt, bei diesen interfollikulären Zellen um gewucherte *Schwannsche* Kerne. Sie stehen in keinem Zusammenhange mit den Follikelepithelien, sind nur nach Vagotomie so deutlich vermehrt vorhanden und in allen anderen Versuchsreihen nicht zu finden.

### 5. Verlauf der Sensibilisierung bei Kaninchen nach Entfernung der Schilddrüse und gleichzeitiger Gabe von thyreotropem Hormon.

In früheren Untersuchungen im Zusammenhang mit der Prüfung des thyreotropen Hormons konnte schon die Rolle der Schilddrüse bei der Allergie in gewisser Hinsicht festgestellt und konnten die Befunde der meisten Untersucher bestätigt werden. An der Steigerung sämtlicher allergischer Reaktionen durch Schilddrüsenaktivierung mittels thyreotropen Hormons konnte kein Zweifel sein. Ebenso klar war es, daß bei vorheriger Schilddrüsenexstirpation die Sensibilisierung vollkommen anders verlief. Es fand sich eine starke Hemmung der subeutanen Entzündung, des *Arthusschen* Phänomens, und es fehlten trotz hoher intravenöser Reinktionsdosen die sonst leicht zu erzielenden allergisch-hyperergischen Entzündungszellinfiltrate an den Organen. Außerdem war kein typischer anaphylaktischer Shock, sondern nur ein in allen Zeichen ins Negative gekehrter Symptomenkomplex, ein inverser Shock, durch hohe intravenöse Erfolgsdosen zu erzielen. Daraus sowie aus den Angaben in der Literatur (*Doerr, Haag und Karrenberg, Kämmerer, Urbach*) ging hervor, welche wichtige Rolle die Schilddrüse für den Ablauf und das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Reaktionen innehat. Da aber in unseren Versuchen damals die Antikörperbildung im Blut nicht geprüft worden war, wurden jetzt nochmals 3 Kaninchen (27, 28, 29) in Urethannarkose thyreoidektomiert und dann wie üblich mit Schweineserum sensibilisiert, um zu prüfen, ob das nach Thyreoidektomie festzustellende Ausbleiben der anaphylaktischen Reaktivität auf mangelnde Reaktionsbereitschaft zwischen Antigen und Antikörper oder direkt auf fehlende Antikörperbildung zu beziehen war. Nach beendeter Sensibilisierung zeigten sich bei allen Kaninchen im Blut keine bzw. nur ganz geringe Antikörperbildung und eine deutliche Verschiebung des Komplementgehaltes. Alle Versuchstiere wiesen nur

andeutungsweise ein *Arthussches Phänomen* auf. Bei der intravenösen Erfolgsdosis zeigte sich kein typischer anaphylaktischer, sondern ein inverser Shock, mit Ausnahme eines Tieres, das im protrahierten Shock starb, das aber am Tage vorher spontan abortiert hatte. Anschließend wurden die Tiere dann durch Nackenschlag getötet. Mikroskopisch fanden sich keine Schilddrüsenreste an Serienschnitten der Kehlköpfe. Es ist also tatsächlich so, daß durch Schilddrüsenextirpation eine Sensibilisierung in hohem Maße verhindert wird und eine Entzündungshemmung statthat, die auf mangelnder Antikörperbildung beruht. *Moyer, Fleisher und Wilhelmj* glauben, daß durch Thyreoidektomie nur die durch (subcutane oder intravenöse) Reinjektion zu erzielenden anaphylaktischen Reaktionen sich ändern würden, daß aber die Reaktion auf die erste Spritze, d. h. also mit anderen Worten die Antikörperbildung unberührt bliebe. Daß dem nicht so war, glaubten wir schon, und das bestätigt sich durch die jetzigen Resultate. Die Antikörperbildung wird direkt durch Schilddrüsenextirpation gehemmt. Damit stimmt auch überein, daß, je später während der Sensibilisierungsperiode die Schilddrüse entfernt wird, desto geringere Abweichungen von den normalen anaphylaktischen Reaktionen zu finden sind (*Lüttichau*). Auch *Kepinow* und *Lanzenberg* nehmen auf Grund des positiven anaphylaktischen Experimentes an, daß die Antikörperbildung durch Schilddrüsenextirpation gehemmt wird. Diese Versuche wurden deshalb nochmals ausgeführt, weil es in der Literatur nicht an Widersprüchen fehlt und weil sogar einige Autoren (*Appelmanns*) einen Einfluß der Schilddrüse auf die Anaphylaxie überhaupt ablehnen. Die Ergebnisse unserer Versuchsreihe sowie die früherer Versuche stimmen jedoch mit denen der meisten Untersucher, die sich auch von einer stark gehemmten Sensibilisierung schilddrüsenloser Tiere überzeugen konnten, überein (s. Tabelle 1).

Nachdem wir nun so die mangelnde Antikörperbildung schilddrüsenloser Kaninchen durch vergleichende Präcipitinbestimmungen normal sensibilisierter Kontrolltiere feststellen konnten, stellten wir weitere Versuche an, um einen tieferen Einblick in die Schilddrüsenwirkung tun zu können. Es wurde versucht, schilddrüsenlosen Tieren gleichzeitig mit der Serumbehandlung thyreotropes Hormon zu verabreichen. 8 Tage nach der Thyreoidektomie wurde den Tieren (1, 2, 608) 4mal in 4tägigen Intervallen thyreotropes Hormon intraperitoneal gegeben und gleichzeitig bzw. kurz darauf Schweineserum, wie üblich, subcutan. Am Ende der Behandlungszeit bekamen die Kaninchen eine intravenöse Erfolgsdosis von 5 ccm Schweineserum mit den Zeichen des inversen Shocks. Tags darauf wurden sie durch Luftembolie getötet. Das *Arthussche Phänomen* war nur in Form einer markstückgroßen Verquellung vorhanden, teils kaum auffindbar, im Gegensatz zu dem schmierig-eitrigsten, auf die Muskulatur übergehenden Prozeß eines normalen Versuchstieres. Die mikroskopische Kontrolle an Serienschnitten der Kehlköpfe

wies keinerlei Schilddrüsenreste auf. Es zeigte sich also, daß das thyreotrope Hormon bezüglich der Ausbildung eines allergisch-hyperergischen Zustandes vollkommen unwirksam gewesen war, daß es keinerlei Schilddrüsensubstanz ersetzen konnte. Die Wirkung war dieselbe, wie sie bei den vorhergehenden schilddrüsenlosen Tieren ohne zusätzliche medikamentöse Spritzen erreicht wurde; eine Änderung dieses Verhaltens konnte durch Gaben thyreotropen Hormons in keiner Weise erzielt werden. Dies ist ganz verständlich, wenn man bedenkt, daß das verwendete Hormon nur über den Weg der Schilddrüse wirken kann und daher bei fehlendem Schilddrüsengewebe keine Wirkung auftreten kann, weil ihm der Angriffspunkt fehlt und ihm eine Wirkung auf andere Gewebe, vielleicht solche zum endokrinen System gehörende Drüsen, die ja manchmal in gewissem Grade Funktionen ausgefallener Drüsen übernehmen, offenbar nicht zukommt. Wäre das doch der Fall, so wäre eigentlich von vornherein der Erfolg einer Schilddrüsenexstirpation illusorisch. Denn es ist bekannt (*Loeser*), daß nach Schilddrüsenexstirpation der Hypophysenvorderlappen vermehrt arbeitet und reichlich thyreotropes Hormon ausschüttet, um dem Körper das fehlende Schilddrüsenhormon durch eine Aktivierung der Schilddrüse zu liefern. Wenn irgendwelche, sei es auch noch so kleine Reste von Schilddrüsengewebe stehen bleiben, so werden diese sehr stark durch das physiologisch vermehrt ausgeschüttete thyreotrope Hormon aktiviert. Ist natürlich keinerlei Gewebe mehr vorhanden, so muß auch dieser körpereigene, physiologische Hormonstoß mangels Angriffspunktes im Leerlauf enden. Es war also vorauszusehen, daß, wenn schon ein physiologisch erhöhter Spiegel körpereigenen thyreotropen Hormons im Blute keinerlei Wirkung auf die Sensibilisierung zeigte, diese auch nicht durch künstliche Zufuhr zu erreichen war.

#### 6. Verlauf der Sensibilisierung bei Kaninchen nach Entfernung der Schilddrüse und gleichzeitiger Gabe von Elityran.

Anders liegen die Dinge nun, wenn man anstatt thyreotroper Stoffe, die lediglich über die Aktivierung des Schilddrüsengewebes, also indirekt, wirken, einem thyreoidektomierten Kaninchen direkt den wirksamen Schilddrüsenstoff zuführt. Es wurde schon von *Kepinow* thyreoidektomierten Tieren Schilddrüsensubstanz verfüttert und danach eine Wiederkehr aller anaphylaktischen Erscheinungen beobachtet. *Savini* dagegen sah im Widerspruch hierzu nach Gabe von Schilddrüsenpulver bei sensibilisierten Meerschweinchen eine Abschwächung des Shocks. *Blom* hinwiederum konnte durch Elityrangenaben eine erhebliche Verstärkung des anaphylaktischen Shocks beim normal sensibilisierten, nicht operierten Meerschweinchen erzielen. Letztere Versuchsergebnisse sind eigentlich, wenn schon feststeht, daß hyperthyreotische Tiere verstärkte anaphylaktische Reaktionen zeigen, selbstverständlich, wie es

ja auch mehrfach durch die Versuche mit thyreotropem Hormon bewiesen wurde. Die Frage ist nur die, ob der erhöhte durch Elityran herbeigeführte Sensibilisierungsgrad den Weg über eine Aktivierung der Schilddrüse nimmt oder ob das Elityran allein auch nach Ausschaltung der Schilddrüse von sich aus Schilddrüseneigenschaften zu entwickeln imstande ist.

Zur Prüfung dieser Frage wurden 5 unvorbehandelte, normale, gleichaltrige Kaninchen in Urethannarkose unter Schonung der Epithelkörperchen thyreoidektomiert. 10 Tage nach der Operation bekamen 3 Tiere (3, 4, 5) abends je 1 ccm Elityran (*Bayer*) intraperitoneal und am nächsten Morgen nochmals dasselbe mit anschließender subcutaner Gabe von 2 ccm Schweineserum. Dieses wurde in 4tägigen Abständen 4mal ausgeführt. Es fiel im Laufe dieser Behandlung auf, daß nach der 4. Elityrangabe die Tiere auffallend lebhaft und schreckhaft wurden und glänzende, vorstehende Bulbi bekamen, ganz im Gegensatz zu den sonstigen, thyreoidektomierten Tieren, die ziemlich apathisch mit hängenden Ohren dasaßen und einen müden und ruhigen Eindruck machten. 8 Tage nach der letzten Serumbehandlung waren die Tiere sehr munter, leicht erschreckbar, mit vorstehenden Glanzaugen und hochstehenden Ohren. 1 Kaninchen starb schon nach der 3. subcutanen Serumspritze an Enteritis. Die übrigen, die die Behandlung bis zum Ende durchstanden, gingen schon bei 2 ccm intravenöser Erfolgsinjektion im schweren typischen anaphylaktischen Shock ein. Bei allen Tieren war das *Arthussche* Phänomen sehr groß, über den ganzen Hinterschenkel ausgedehnt, zum Teil weit auf die Bauchwand reichend und tief auf die Muskulatur übergreifend; seine Beschaffenheit war schmierig, teils war es hämorrhagisch und durch die Haut durchgebrochen. Auffallend war bei der Obduktion, daß sämtliche Tiere einen stark vergrößerten Thymus aufwiesen. 2 Kaninchen (10, 908) wurden nun täglich, laufend morgens und abends, mit 1 ccm Elityran intraperitoneal gespritzt und jeden 4. Tag subcutan 2 ccm Schweineserum dazugegeben. Diese Behandlung hielten sie aber nicht lange aus, sie wurden sehr matt und bekamen heftigen Durchfall; es mußte zeitweilig mit der Behandlung aufgesetzt werden. Trotzdem ging eins von den beiden Tieren an der Enteritis zugrunde. Beide Tiere aber, ob sie nun die Behandlung bis zum Schluß durchstanden oder nicht, zeigten genau wie 3, 4, 5 ein sehr großes *Arthussches* Phänomen. Mikroskopisch wurde auch in dieser Versuchsreihe von allen Tieren der Kehlkopf in Serien aufgeschnitten und auf Schilddrüsenreste mikroskopisch gefahndet, aber immer mit negativem Erfolg.

Diese Versuche zeigen, daß das Elityran in dieser Versuchsanordnung tatsächlich die Eigenschaften der wirksamen Schilddrüsensubstanz besitzt. Es gelingt ohne Schwierigkeiten, durch diesen Ersatzstoff nicht nur die Schilddrüsenwirkung voll und ganz zu ersetzen, sondern bei

geeigneter Dosierung eine Wirkung zu erzielen, wie sie sonst nur bei hoher Aktivierung der Schilddrüse zu erreichen war. Bei dieser Sachlage wäre es natürlich von Interesse, zu wissen, wie wohl die Wirkungsweise dieses künstlich dem Organismus zugeführten Schilddrüsenextraktes ist; steigert das Elityran die Reizbarkeit des Nervensystems, oder spielt es direkt eine Rolle am Ort der Entzündung, d. h. ist es in stofflicher Form lokal, wenn auch nur als Katalysator, an der allergisch-hyperergischen Entzündung beteiligt? Diese Frage stellen, heißt selbstverständlich auch, gleichzeitig die Frage nach der Wirkungsweise des physiologischen Schilddrüseninkretes aufwerfen. Experimentell ist von *Mansfeld* am Nerv-Muskelpräparat des Frosches bewiesen, daß das Thyroxin durch den intakten Nerven zur Zelle gelangen kann. Der *Weg über das Nervensystem* ist also grundsätzlich möglich. *Voß* glaubt z. B. beim menschlichen Basedow an eine toxische Schädigung des Zentralnervensystems, an eine thyreotoxische Encephalitis. Wenn es auch im Tierexperiment nicht gelingt, einen echten Basedow zu erzeugen, so läßt sich aber immerhin zeigen (*Voß*), daß durch Thyreoidinvergiftung schwere Veränderungen an den sympathischen Ganglienzellen sowie in Hirn und Rückenmark entstehen. *Meythaler* und *Mann* lassen keinen Zweifel daran, daß das Schilddrüseninkret zentral am Hirnstamm angreift, da z. B. durch entsprechend angreifende Narkotica die Inkretwirkung völlig aufgehoben wird. Auch *E. P. Pick* ist der Ansicht, daß enge Beziehungen der Schilddrüse zum vegetativen Nervensystem bestehen; der Basedow habe durch krankhaft gesteigerte Inkretzufuhr aus der Schilddrüse eine grundlegende Umstimmung der vegetativen Zentren zur Folge mit einer Beschleunigung aller Reaktionen, während bei der Kachexia strumipriva die Reaktionen — z. B. das Fieber bei Infektionen, Pneumonie — gedämpft seien. Zweifellos gibt es auch periphere toxische *Wirkungen auf humoralem Wege* an den Organzellen selbst, wenn man sich nur einmal die bekannten Veränderungen an der Leber beim Basedow, bei experimenteller Hyperthyreose (*Haban*) vergegenwärtigt oder die Herzveränderungen (*Fahr*) und die degenerativen Veränderungen an der quergestreiften Muskulatur (*Askanazy*) sich vor Augen hält. *H. H. Meyer* trifft sicherlich das Richtige, wenn er beide Theorien, die eines peripheren Angriffspunktes des Thyroxins (*Rohrer, Dresel*) wie auch die eines zentralen (*Asher, Pick, Glaubach*, um nur einige zu nennen), für möglich hält, indem er sagt, daß das Schilddrüsenhormon in 2facher Weise wirksam sein könne: „1. unmittelbar in den Organzellen als Bau- oder chemisch-katalytischer Betriebsstoff, 2. durch eine im Zentralnervensystem ansetzende und mittels der sympathischen Bahnen auf die Organzellen übertragbare Erregung.“ Was für einen einzelnen Schilddrüsenstoff gilt, gilt selbstverständlich auch für den Schilddrüsenextrakt, der alle wirksamen Schilddrüsenstoffe enthält. Es wird daher in unseren Versuchen mit Elityran beides, eine humoral-peripher-örtliche und eine

ferngesteuerte, zentralnervöse Wirkungsweise anzunehmen sein, die das Zustandekommen gesteigerter anaphylaktischer Reaktionen fördert und erleichtert. Ferner ist durch vorliegende Versuche erwiesen, daß es bei dem Zustandekommen erhöhter anaphylaktischer Reaktivität letzten Endes nicht auf das Schilddrüsengewebe, sondern auf die von ihm gelieferte zelleistungssteigernde Substanz ankommt. Das Schilddrüsengewebe ist danach an und für sich für die Ausbildung anaphylaktischer Reaktionen überhaupt praktisch bedeutungslos, sein Sekret aber ist der Motor für die mit der Abwehr betrauten Zellen; es ist das eigentliche leistungssteigernde Prinzip, das, gleich ob physiologisch vermehrt oder künstlich schilddrüsenlosen Tieren zugeführt, immer die gleiche Wirkung entfaltet und in bezug auf die Sensibilisierung eine erhöhte Reaktivität bewirkt.

### 7. Wirkung der Sensibilisierung mit massiven Dosen auf die Schilddrüse von Kaninchen.

Die weitere Verfolgung dieser Gedanken führt wiederum zu einer neuen, sehr wichtigen Fragestellung. Wenn man Tiere mit hohen Dosen artfremden Serums behandelt, so gelingt es bekanntlich entweder gar nicht oder nur sehr mangelhaft, einen anaphylaktischen Shock auszulösen. Das Nächstliegende wäre natürlich, an eine Hemmung der Antikörperbildung im Blute, vielleicht durch Lähmung des antikörperproduzierenden Zellapparates, zu denken. Das ist aber nicht der Fall, denn die Antikörperbildung ist im Blute wie sonst, vielleicht nur geringgradig vermindert, nachweisbar (*Doerr*). Wie soll man sich nun die auffallende Erscheinung der mangelnden anaphylaktischen Reaktivität, gemessen an der intravenösen Probe bei der reichlich vorhandenen Antikörpermenge erklären? *Moldoran* und *Zolog* nehmen eine besondere Substanz (Reticulin) an, die, von den Reticuloendothelien produziert, die Eigenschaft haben soll, anaphylaktische Reaktionen zu verhindern. Das schließen sie aus Speicherungsversuchen des Reticuloendothels mit Trypanblau, Tusche usw., wie sie ja unter anderem auch von *Klinge* ausgeführt wurden. Durch diese Speicherungsblockade gereizt, sollen diese Zellen den Stoff mit den erwähnten Eigenschaften abgeben. Diese Erklärung erscheint nicht plausibel. Wir vermuteten vielmehr bei diesem Vorgang einen Einfluß der Schilddrüse, und zwar dahingehend, daß vielleicht durch die Behandlung mit massiven Dosen eine Aktivierung der Schilddrüse verhindert würde und daher auch die gesteigerte, also allergisch-hyperergische Reaktion, oder, wenn man so will, der Shock unterbunden würde.

Es wurden daher 8 gleichgroße, normale, unvorbehandelte Kaninchen in 2 Abteilungen mit hohen Dosen Schweineserum behandelt. 4 Tiere (46, 48, 49) bekamen je 10 ecm subcutan in beide Hinterschenkel

Tabelle 3.  
Präzipitation.

Tier	Verdünnung							
	1 : 200	400	800	1600	3200	6400	12800	25600
50	+	+	+	±	±	±	Ø	Ø
	++	++	++					
51	+	+	±	±	Ø	Ø	Ø	Ø
	++							
52	±	+	+	±	±	Ø	Ø	Ø
53	++	+	+	±	Ø	Ø	Ø	Ø
		++						
Kontr.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
46	+	++	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø
	++							
47	+++	++	+	±	Ø	Ø	Ø	Ø
		++						
48	+	+	±	—	Ø	Ø	Ø	Ø
	++							
49	+++	++	+	±	Ø	Ø	Ø	Ø
	++++	+++	++					
Kontr.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

i.v. E.D. = intravenöse Erfolgsdosis.

Erfolg: + = typ. Shock; Ø = kein Shock.

Makro = Arthus; + = angedeutet; (+) = zweifelhaft; ± = mäßiger; ++ = deutlich; +++ = sehr groß.

in Abständen von 2 Tagen, im ganzen 9mal, zusammen also 180 ccm; die übrigen 4 Kaninchen dieselben Mengen (je 20 ccm) Schweineserum, nur in Abständen von 4 Tagen, und zwar im ganzen 5mal, so daß die gesamte gespritzte Serummenge pro Tier in dieser Reihe 100 ccm betrug. 4 Tage nach der letzten Behandlung wurden aus der Ohrvene 10 ccm Blut zur Feststellung des Antikörpergehaltes entnommen und den Tieren dann intravenös Schweineserum reinjiziert. 1 Tier (46) bekam, allerdings erst bei hoher Injektionsdosis (8 ccm), einen letal endenden, akuten, typischen, anaphylaktischen Shock. Alle anderen Versuchstiere bekamen trotz zum Teil wesentlich höherer Injektionsmengen keinen Shock. Das Arthussche Phänomen war bei den in 4tägigen Abständen gespritzten Tieren klein, bei den in 2tägigen Intervallen behandelten groß. Letzteres ist nicht weiter verwunderlich und erklärt sich einfach aus den gewaltigen, kurz hintereinander gegebenen Serum Mengen, die örtlich, infolge verlangsamter Resorption und damit verbundener Anhäufung im subcutanen Gewebe eine toxische Wirkung auf das Gewebe ausgeübt haben mögen und daher unseres Erachtens mit allergisch-hyperergischer Entzündung nicht viel mehr zu tun haben. Die Schilddrüsen von 3 Versuchstieren lassen nun eine Aktivierung

## Kaninchen.

Behandlung	i.v. E.D. cem	Erfolg	Tod	Makro	Mikro
5mal 20 cem SS	9	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	+	∅
5mal 20 cem SS	10	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	++	∅
5mal 20 cem SS	10	∅	nach 3 Min. protrah. Sympt.	(+)	∅
5mal 20 cem SS	9	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	(+)	∅
9mal 20 cem SS	8	+		++	+++
9mal 20 cem SS	10	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	+++	(+)
9mal 20 cem SS	15	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	++	(+)
9mal 20 cem SS	10	∅	nach 1 Std. Nackenschlag	++	∅

Mikro = Schilddrüsenbild; ∅ = keine Schilddrüsenaktivierung; + = geringe; ++ = deutlich; +++ = sehr groß.

Präcipitation: +++ = volle P.; — = abnehmende P.; ± = fragliche P.; (—) = keine P.

gänzlich vermissen; sie sind als regelrechte Ruheschilddrüsen anzusprechen. Nur 1 Kaninchen, und zwar eben dasselbe, das im anaphylaktischen Shock zugrunde ging, zeigt eine stark aktivierte Schilddrüse. Die übrigen Bilder nehmen eine Mittelstellung zwischen beiden ein, indem die Aktivierung nur mäßig war. Man hätte eigentlich erwarten sollen, daß nach Behandlung mit solch hohen Dosen auch die Schilddrüsen dementsprechend aktiviert wären oder doch mindestens so stark wie bei den in üblicher Weise mit 2 cem Serum behandelten Kaninchen. Das Gegenteil war, mit einer Ausnahme allerdings, der Fall: zum Teil totale Ruhigstellung, zum Teil nur geringe, jedenfalls aber keine den hohen Serummengen proportionale Aktivierung. Die Präcipitinbestimmung im Blute zeigte dabei einen unveränderten Antikörpergehalt. Tabelle 3 gibt eine übersichtliche Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe. Abb. 16 stammt von einem Kaninchen (49), das im ganzen 180 cem Schweineserum, Abb. 17, das 100 cem Schweineserum erhielt (50).

Auch nach diesen Ergebnissen ist es klar, daß die Schilddrüse einen Einfluß auf die anaphylaktische Reaktivität haben muß. Wir sehen, daß das Ausbleiben einer Aktivierung auch eine Hemmung anaphylak-

tischer Reaktionen zur Folge hat. Das ist wiederum ein Anhaltspunkt dafür, daß das Schilddrüsenprodukt maßgeblich an diesen Reaktionen beteiligt ist. Vorläufig ist allerdings noch unklar, warum es in den meisten Fällen nicht zur Aktivierung oder wenigstens doch nicht zur vollausgeprägten Aktivierung der Schilddrüsen bei der Behandlung mit großen Dosen artfremden Serums kommt. Eingangs glaubten wir schon, auf Grund der Versuche annehmen zu dürfen, daß bei der Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß primär das Nervensystem gereizt würde

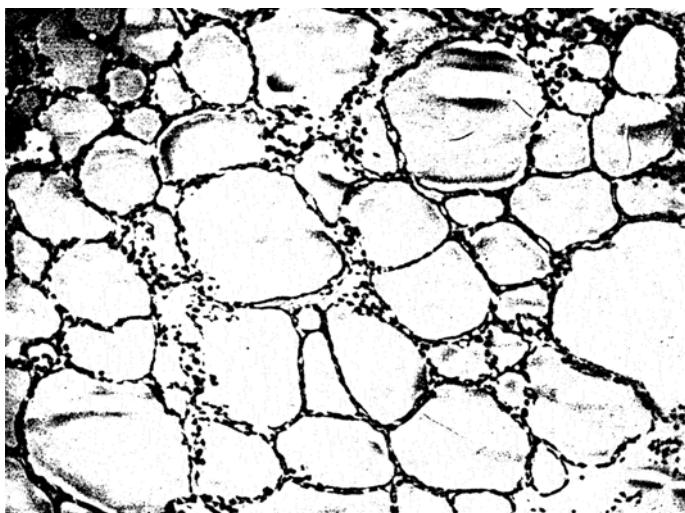


Abb. 16. (45) Ruheschilddrüse eines mit hohen Dosen (20 ccm) Schweineserum in 2tägigen Abständen 9mal sensibilisierten Kaninchens (X).

und dieses jetzt Impulse zur Schilddrüse schickt, die ihrerseits wiederum durch ihr dadurch vermehrt abgegebenes Inkret das Nervensystem erregt, so daß schließlich jener Zustand einer gesteigerten, eben der allergisch-hyperergischen Reaktionsbereitschaft entsteht. Dieser Werdegang einer Reaktionssteigerung wird offenbar durch massive Serum Mengen unterbunden. Der Vorgang ist auf zweierlei Art und Weise denkbar; entweder sperren sich auf allerdings nicht näher zu definierende Weise *funktionell* die Nervenbahnen bei Anwendung größerer Giftmengen gegen diese hohen Reize, ähnlich der bekannten Blutresorptionssperre bei der Entzündung, oder aber die hohen Reizdosen sind so schädlich, daß sie Veränderungen setzen, die die Leitfähigkeit nervöser Bahnen direkt unterbinden. Inwieweit das eine oder andere, vielleicht auch beides der Fall ist, wird selbstverständlich von der individuellen Widerstandsfähigkeit, d. h. von der Konstitution eines Tieres abhängig sein, womit die Unterschiede im Verhalten der Kaninchen

verständlich erscheinen. Wie erinnerlich, fand sich eine ähnliche Erscheinung in der ersten Versuchsreihe bei den Meerschweinchen, die nach mehr als 3maliger subcutaner Zufuhr von Schweineserum keine zusätzliche Aktivitätssteigerung ihrer Schilddrüsen erkennen ließen. Auch dies könnte vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß die Nervenbahnen eine Summation der Reihe nicht bis ins Uferlose zulassen, sondern dem an einem bestimmten Punkte eine Grenze setzen. Wie dem auch sei, als Tatsache verdient jedenfalls registriert zu werden, daß, wenn

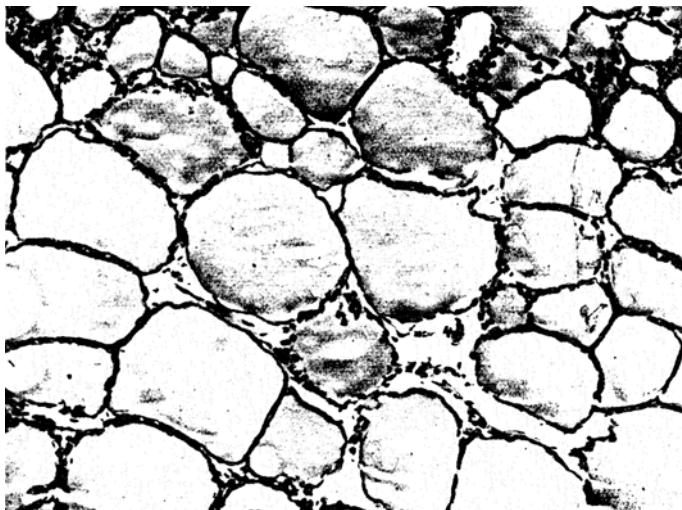


Abb. 17. (50) Ruheschilddrüse eines mit hohen Dosen (20 ccm Schweineserum) in 4tägigen Abständen 5mal sensibilisierten Kaninchens (IX).

bei Behandlung mit großen Dosen artfremden Serums durch intravenöse Erfolgsdosis kein typischer anaphylaktischer Shock ausgelöst werden kann, obschon Antikörper im Blut nachweisbar sind, dann auch die Schilddrüse dem allgemeinen Verhalten parallel geht, refraktär bleibt bzw. nur mäßige Aktivierung zeigt.

#### 8. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Ergebnisse sämtlicher Versuchsreihen zeigen klar, welch große Bedeutung der Schilddrüse beim Zustandekommen und Ablauf anaphylaktischer Reaktionen zukommt. Am überraschendsten sind wohl die Resultate der ersten Versuchsreihe; es besteht nicht der geringste Zweifel darüber, daß tatsächlich durch parenterale Zufuhr von artfremdem Eiweiß die Schilddrüse aktiviert wird, an und für sich ein naheliegendes und nur deshalb auffallendes Ergebnis, weil bisher in der wenigstens uns zugänglichen Literatur diesem Tatbestand keine

Erwähnung getan wurde. Dieser Befund ist nichtsdestoweniger sehr wichtig, weil er im Verein mit den übrigen Ergebnissen und allgemein bekannten Tatsachen in die Funktion und Rolle der Schilddrüse ganz allgemein, und im Zusammenhang mit der Allergie im besonderen, einige interessante Einblicke eröffnet.

Die Rolle der Schilddrüse für die Sensibilisierung war ja manni-  
fach beleuchtet, jedoch fehlt ein wichtiges Moment, wenn man nicht den  
Einfluß der Serumbehandlung auf die Schilddrüse, der in den vorliegen-  
den Untersuchungen klarzulegen versucht wurde, kennt. Es war schon  
länger bekannt und kürzlich auch von uns noch bestätigt, daß Schil-  
ddrüsenaktivierung eine Verstärkung allergisch-hyperergischer Vorgänge  
zur Folge hat, und umgekehrt Schilddrüsenhypofunktion, im Tierexperi-  
ment nicht anders als durch Schilddrüsenexstirpation zu erreichen, eine  
Sensibilisierung, gemessen an den einschlägigen Proben, in hohem Maße  
verhindert. Diese Befunde werden aber erst ins rechte Licht gerückt,  
wenn man weiß, daß der Organismus, mit dem artfremden Serum in  
Berührung gebracht, sich selbst *ebenso* hilft, nämlich durch Schilddrüsen-  
aktivierung und diesen Weg über den Hyperthyreoidismus benutzt,  
um sich -- biologisch gesehen -- die Mittel zur Fähigkeit erhöhter Ab-  
wehr zu verschaffen, d. h. also mit anderen Worten, *anders* und *verstärkt*  
eben allergisch-hyperergisch zu reagieren. Daß dieser auf den gesetzten  
Reiz hin (parenterale Eiweißgabe) erfolgende physiologische Hyper-  
thyreoidismus auf nervösem Wege ausgelöst wird, ist unseres Erachtens  
sehr wahrscheinlich. Der Vorgang ist vermutlich, wie schon oben mehr-  
fach dargelegt, so, daß das Nervensystem den durch subeutane Gabe aus-  
gelösten Reiz der Schilddrüse vermittelt, die Schilddrüse aktiviert  
wird und durch ihr vermehrt produziertes und abgegebenes Inkret einer-  
seits den Zellen bei der zu leistenden erhöhten Tätigkeit zu Hilfe kommt,  
wie auch andererseits das Nervensystem in gesteigertem Maße reiz-  
empfänglich macht. So ergibt sich ein geschlossener Kreislauf gegen-  
seitig sich beeinflussender Reize, und zwar in stetig sich steigerndem  
Sinne, deren Endresultat eben die anaphylaktische Reaktivität mit der  
bekannten Symptomatologie ist. Ein wesentliches Glied in diesem  
Kreis ist zweifellos die Schilddrüse, deren Inkret sozusagen der Motor  
der cellulären Tätigkeit ist, und ohne deren Mitwirkung der Körper  
daher nur in beschränktem Maße allergisch-hyperergisch werden kann.

Es wäre natürlich jetzt übertrieben, wollte man aus dem Gesagten  
vielleicht die Regel ableiten: ohne Schilddrüse keine Anaphylaxie! Seit  
*Rössles* Versuchen wissen wir, daß es auch gelingt, Flagellaten zu sensi-  
bilisieren, und daß daher „jede Zelle grundsätzlich zu einem Erfolgs-  
organ für wiederholte Reizung werden kann“, eine andersgeartete,  
allergische Reaktion also „eine Fähigkeit des Protoplasmas schlecht-  
hin“ sein muß. Der Einzeller ist aber funktionell gesehen omnipotent,  
da er Leistungen vollbringen muß, in deren Bewältigung sich die Mehr-

zeller teilen. Die Arbeitsteilung ist mit fortschreitender Entwicklungsstufe feiner. Die höchstentwickelten Organismen mit zum Teil sehr hochdifferenzierten, zum Abwehrkampf nicht mehr ausreichend fähigen Zellen bilden sich eigens zu diesem Zwecke Kampftruppen, denen speziell diese Aufgabe obliegt. Die Überwachung und Befehlsübermittlung zu gleichsinniger Arbeitsrichtung und Mobilisierung geschieht durch das *vegetative Nervensystem*, den Betriebsstoff zur cellulären Leistung liefert die *Schilddrüse*. Fehlt die Schilddrüse, so kommt es zwar nicht zur völligen Stillegung, aber immerhin zu einer beachtlichen *Hemmung der Zelltätigkeit*. Wir sahen ja auch bei unseren thyreoidektomierten Versuchstieren keine vollständige Hemmung der Antikörperbildung und der subcutanen Entzündung, aber sie war doch sehr stark herabgesetzt.

Das Zellplasma ist also von sich aus ohne Mitwirkung des Schilddrüsenproduktes in der Lage, Abwehrkräfte zu entwickeln, nur, wenn das Schilddrüseninkret fehlt, in verminderterem Maße. Ob sich nun in einem hochentwickelten Organismus *jede* Zelle diese Abwehrfähigkeit erhalten hat, oder ob, wenn wir speziell bei dem Fall der Sensibilisierung bleiben, die Fähigkeit zur Antikörperbildung auf die dazu bestimmten Zellen bzw. Zellsysteme, z. B. reticuloendotheliales System beschränkt ist, muß offen bleiben, jedenfalls so lange, wie der Ort der Antikörperbildung nicht unbestritten und einwandfrei bewiesen ist. Es ist wichtig, in diesem Zusammenhang von Antikörperbildung und Schilddrüsentätigkeit an diese Fähigkeit des Zellplasmas auch ohne Schilddrüsenmitwirkung zu erinnern, da sonst leicht die Vermutung auftreten könnte, daß der Ort der Antikörperbildung vielleicht in der Schilddrüse selbst zu suchen sei. Das ist selbstverständlich keineswegs der Fall. Dafür geben die vorliegenden Elityranversuche auch noch einen Hinweis: sie zeigen, daß es lediglich auf das Schilddrüseninkret ankommt, daß das Schilddrüsengewebe an und für sich für die Antikörperbildung praktisch belanglos ist. Wie wenig sich überhaupt das Schilddrüsengewebe an der gewöhnlichen, lokalentzündlichen Hyperergie beteiligt, beweisen die noch nachzutragenden Beobachtungen aus unseren Versuchen.

Durch *Kneppers* Arbeiten wissen wir von der Steuerbarkeit allergisch-hyperergischer Entzündungen. Es gelang ihm, durch ganz unspezifische, exogene Reize die allergisch-hyperergische Entzündung den geeigneten Reizen entsprechend in beliebige Organe zu lokalisieren. Die Vorbedingung und Grundlage aller dieser lokalisierten, allergisch-hyperergischen Entzündungen bildete aber immer die durch die angewandten Reize bedingten Kreislaufstörungen, wodurch es zur Anhäufung und längerem Verweilen der kreisenden Antigene in den zirkulationsgestörten Bezirken kommt und dabei nach Überwindung der Endothelschranke die Möglichkeit innigeren Kontaktes mit den örtlich zellständigen, fixen Antikörpern geschaffen wird. Auf demselben Prinzip der Zirkulationsstörung fußen auch die Ergebnisse *Klinges* nach

Entnervung eines Kaninchenohres, und *Kaiserlings* nach Eingriffen an den vegetativen Nervenstämmen des Bauches. Durch Sensibilisierung eines Kaninchens oder Meerschweinchens wird nun, wie gezeigt werden konnte, die Schilddrüse aktiviert. Mit dieser Aktivierung geht eine im mikroskopischen Bilde deutlich sichtbare, *hochgradige Hyperämie* einher. Die größeren Gefäße und auch die Capillaren sind sämtlich strotzend mit Blut gefüllt. Es finden sich aber in allen untersuchten hyperämischen Schilddrüsen keine Entzündungszellen und auch *keinerlei entzündliche Veränderungen*, geschweige denn allergisch-hyperergische Veränderungen, auch nicht an den Gefäßen. In früheren, gemeinsam mit *Sunder-Plaßmann* und *Stecher* ausgeführten Versuchen das gleiche Resultat: trotz maximalster Blutfülle infolge hochgradiger Aktivierung der Schilddrüse durch thyreotropes Hormon bei gleichzeitigen intravenösen Serumgaben auch nicht einmal eine Andeutung entzündlicher Veränderungen in der Schilddrüse, obwohl sich an anderen Organen infolge der allgemeinen Intensivierung der allergisch-hyperergischen Reaktion durch das thyreotrope Hormon ausgesprochen schwere Veränderungen fanden. An der Tatsache einer entzündungsregulierenden bzw. lokalisierenden Hyperämie gibt es keinen Zweifel, doch macht das Schilddrüsengewebe davon, wie es scheint, eine Ausnahme. Es liegt hier wohl eine mangelnde anaphylaktische Reaktivität auf der Grundlage einer besonderen, vielleicht organdispositionellen Eigentümlichkeit des Schilddrüsengewebes vor, für die vorläufig noch keine Erklärungen gegeben werden können.

Wenn bisher immer die Sensibilisierung eines Organismus unter den Gesichtswinkel der Schilddrüse und umgekehrt betrachtet und die Bedeutung und Funktion der Thyreoidea, was ja die Versuche bezweckten, in den Vordergrund gestellt wurden, so soll das natürlich nicht zu einseitiger Betrachtungsweise verleiten. Es sind sicher auch noch andere Faktoren dabei im Spiel, deren Rolle gewiß nicht unbedeutend ist, ja die zum Teil ebenfalls mit einer Voraussetzung und Grundbedingung anaphylaktischer Reaktivität überhaupt sind. Gemeint ist in erster Linie das Nervensystem. Der Anteil des Nervensystems, und zwar vor allen Dingen des autonomen Nervensystems an dem Zustandekommen und Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktionen soll nicht verkannt oder auch nur geshmälerlert werden. Dafür sprechen zu sehr die Versuche von *Klinge*, *Vaubel*, *Knepper* u. a. eine eindeutige Sprache. Sowohl das autonome Nervensystem als Regulator der Zirkulation als auch die Schilddrüse sind für eine hochgradige Sensibilisierung unerlässlich. Nur sind beide Funktionen geteilt und doch wieder gegenseitig sich ergänzend und ineinander greifend, indem das Nervensystem hochgradig reizempfindlich wird und die Schilddrüse den Betriebsstoff hierzu für die nervösen, wie auch alle übrigen Zellen des Organismus liefert. Das autonome Nervensystem ist in Wirklichkeit nicht so autonom, es

wird weitgehend vom endokrinen System und hier vorzüglich von der Schilddrüse reguliert. Wenn die Schilddrüse erhöhte Tätigkeit entfaltet, direkt durch thyreotropes Hormon aktiviert wird, bedeutet das für das vegetative Nervensystem erhöhte Reizbarkeit und damit Leistungssteigerung für sich selbst, die sich auf die Zellen überträgt. Die Zellen empfangen außerdem zusätzlich noch direkt peripher-örtlich den Schilddrüsenbetriebsstoff, so daß sie den nervösen Befehlen einer Leistungssteigerung auch nachkommen können. Die Schilddrüse wirkt also mittelbar und unmittelbar, sie ist für sämtliche, einschließlich nervöse Körperzellen der energetische Faktor, ihr Hormon hat, wie *Asher* sagt, einen allgemeinen leistungssteigernden Einfluß. Sie ist der Aktivator, der Energiespender, unter deren Einfluß sich alle Körperzellen zu erhöhter Tätigkeit aufschwingen.

Wir sehen, daß das sowohl im Tierexperiment als auch in der vergleichenden menschlichen Pathologie der Fall ist. Beim Morbus Basedow werden von allen Körperzellen ungeheure Energiemengen unter dem Einfluß der Schilddrüse nutzlos verfeuert. Die Schilddrüse ist aber nicht der allein schuldige Teil. Ihren Impuls erhält sie nach *Sauerbruch* von dem primär geschädigten Nervensystem, wodurch dann jener Kreislauf ausgelöst wird, von dem schon oben die Rede war. Eine umfangreiche nervöse Schädigung des Nervensystems läßt sich im Tierversuch nur schwer erzielen, weil es sich anscheinend über ein gewisses Maß der Reizung hinaus gegen weitere Steigerung irgendwie sperrt. Diese ungenügende, mangelnde Angreifbarkeit mag dann auch erklären, weshalb sich bei den gesunden Versuchstieren, eben wegen ihres intakten Nervenapparates, kein in allen Symptomen echtes menschliches Basedowbild erzeugen läßt. Es erhellt auch daraus wieder die große Wichtigkeit des Nervensystems, das für die experimentelle Serumhyperergie, allerdings unter Einschluß und Mitwirkung der Schilddrüse, vonnöten ist. Sahen wir doch bei unseren Vagusversuchen, gleich, ob die Durchschneidung vor oder nach der Sensibilisierung stattfand, eine Hemmung der anaphylaktischen Reaktivität, für die letzten Endes die Ruhigstellung der Schilddrüse ausschlaggebend war. Verantwortlich für die Hemmung anaphylaktischer Reaktionen bei der Behandlung der Kaninchen mit massiven Serumdosen war ebenfalls die histologisch faßbare Ruhigstellung der Schilddrüse, hier offenbar auf der Grundlage einer *funktionalen* Sperrung bzw. Dämpfung der nervösen Impulse. In beiden Fällen, also mit verschiedenen Mitteln, als Wesentliches eine Abschaltung der Schilddrüse von nervösen Impulsen mit gleichsinnigem Effekt einer Ruhigstellung der Schilddrüse und den bekannten Folgen für die anaphylaktischen Reaktionen.

### 9. Schlußbetrachtung.

Mit dem Aufzeigen der Rolle der Schilddrüse unter gleichzeitiger Betonung der Wichtigkeit des Nervensystems ist natürlich keineswegs das Problem der Sensibilisierung erschöpft. Die Schilddrüse ist nur *ein* Organ in dem großen System der endokrinen Drüsen, deren Rolle bei der Sensibilisierung noch ziemlich in Dunkel gehüllt ist. Wenn wir die Ergebnisse unserer Versuchsreihen überblicken, so fällt eine gewisse Inkonstanz auf, mit Ausnahme der ersten Versuchsreihe. Hier fanden sich niemals Ruheschilddrüsen bei serumvorbehandelten Tieren. Die Aktivierung war, wenn auch dem Grade nach verschieden, so doch regelmäßig vorhanden, so daß kein sensibilisiertes Tier ohne eine dementsprechend aktivierte Schilddrüse war. In den übrigen Versuchsreihen finden sich nun immer einige Versuchstiere, die ein abweichendes Verhalten zeigen. Dies ist ein Zustand, der allen, selbst den einfachsten anaphylaktischen Experimenten anhaftet (*Doerr*), der aber keineswegs entmutigen, sondern zur weiteren Klärung und Forschung anregen sollte.

Die — versuchstechnisch gesehen — bedauerlichen Unregelmäßigkeiten, die gelegentlichen Fehlschläge und widersprechenden Angaben in der Literatur liegen zum Teil sicher in der Eigenart des endokrinen Systems begründet. Die enge Zusammengehörigkeit und Zusammenarbeit aller diesem System angehörenden Drüsen wissen wir wohl, doch vermögen wir noch nicht hinreichend ihre gegenseitige Kompensationsfähigkeit im Falle der Erkrankung oder des Ausfalls einer Drüse zu übersehauen, um so mehr, da ein Ausfall dann erst augenscheinlich wird, wenn *mehrere* Drüsen insuffizient geworden sind. In dieser Unkenntnis seiner diesbezüglichen vikariierenden Funktionen mag auch der Grund für die zum Teil widersprechenden Angaben verschiedener Untersucher bei der Prüfung anaphylaktischer Reaktionen gelegen sein. Wenn hier also auch noch eine empfindliche Lücke in der Kenntnis gegenseitiger Kompensationsfähigkeit bzw. ihres Antagonismus besteht, so ist doch immerhin heute schon einiges über die wechselseitigen Beziehungen endokriner Organe bekannt, deren Wichtigkeit, in Beziehung zur Schilddrüse und Allergie gebracht, nicht von der Hand gewiesen werden kann. *Haban* sah bei experimenteller Hyperthyreose eine Vergrößerung der Nebennieren. *Haban* und *Angyol* berichten über Veränderungen der Zahl und Größe der Inseln sowie der Epithelien des Pankreas bei experimentellem Hyperthyreoidismus. *Rosenkranz* kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß Geschlechtsreife, Kastration keinen Einfluß auf die Schilddrüse von Stalltieren (Kaninchen, Rindern) haben, wohingegen er dem ultravioletten Licht große ausschlaggebende Bedeutung einräumt. *Sauerbruch* glaubt u. a. auch an eine ovarogene Form des Morbus Basedow und hält die Störung der Ovarialfunktionen für eine wichtige Voraussetzung seiner Genese. Daß auch der Thymus

in sehr enger Beziehung zur Schilddrüse steht, schließt *Breitner* aus der Tatsache, daß während der Periode seiner funktionellen Tätigkeit nur sehr selten ein Morbus Basedow auftritt. Es läßt sich in der Tat nicht leugnen, daß Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse vorliegen; in den vorliegenden Untersuchungen konnte, ähnlich wie von *Apitz* angegeben, häufig eine auffallende Thymusvergrößerung festgestellt werden, besonders in die Augen stechend bei unseren Elityrantieren, die aber leider nicht weiter untersucht worden ist. Daß auch die Epithelkörperchen, ein Hyper- oder Hypoparathyreoidismus, eine Rolle spielen können, soll nur nebenbei erwähnt sein.

Aus diesen kurzen Angaben ist schon ersichtlich, wie verwickelt und durchaus noch unklar in bezug auf die Allergie die Zusammenhänge im endokrinen System heute noch sind. Zusätzlich kompliziert und nicht durchschaubar wird die Sachlage dadurch, daß neben den Hormonen innersekretorischer Drüsen auch die Vitamine dadurch, daß sie den Hormonen teilweise antagonistisch gegenüberstehen, teilweise unterstützend eingreifen können, einen besonderen Einfluß zu haben scheinen. So berichtet *Thaddeus*, daß Vitamin A das Schilddrüsenhormon unwirksam macht. *Abelin* will unter anderem Vitamin A und B zur wirksamen Bekämpfung des Hyperthyreoidismus zuführen. *Fischer* und *Oehme* glauben insofern einen Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin C annehmen zu dürfen, als Vitamin C den sonst durch Thyroxin bedingten Glykogenschwund der Leber aufzuheben instande ist. *Gentzen* und *Moore* fanden insofern einen Antagonismus von thyreotropem Hormon und Vitamin B<sub>1</sub>, als letzteres die Stoffwechselsteigerung wieder aufhob; sie halten dabei eine Paralysierung der Stoffwechselwirkung des Schilddrüsenhormons über den Weg der Stabilisierung der vegetativen nervösen Zentren deshalb für wahrscheinlich, weil sie histologisch direkt keine Einwirkung von Vitamin B<sub>1</sub> auf das Schilddrüsengewebe finden konnten und insofern die Mitteilung von *Schneider* nicht bestätigt. Nach *Schulze* und *Linnemann* kommt der Askorbinsäure (Vitamin C) eine hemmende Wirkung auf die Schilddrüse zu, die aber nicht direkt an der Schilddrüse angreifen soll, sondern durch Neutralisation des vom Hypophysenvorderlappen produzierten thyreotropen Hormons statthat.

Es ist hier nicht der Ort und entspricht auch nicht dem Zweck vorliegender Arbeit, eine vollständige Übersicht antagonistisch oder gegenseitig sich fördernder Beziehungen von Vitaminen und Hormonen des endokrinen Systems zu geben. Es war vielmehr die Absicht, durch Ausführung einiger Beispiele zu zeigen, wie unendlich vielseitig und kompliziert die Dinge hinsichtlich der experimentellen Allergie liegen, und wieviel Faktoren beim Zustandekommen und Ablauf allergischer Reaktionen berücksichtigt werden müssen, um zu einem klaren Verständnis und Überblick zu kommen. Die Untersuchungen über die Rolle der Schilddrüse geben hiervon nur einen kleinen Ausschnitt wieder, gestatten uns aber, den Blick zu weiten auf Probleme mannigfacher Art, die noch zu klären eine dankbare Aufgabe der Zukunft ist.

#### Zusammenfassung.

Es wurden auf experimenteller Grundlage die Beziehungen der Schilddrüse zur Allergie nach mehreren Seiten hin untersucht und dabei folgende Ergebnisse gefunden:

1. Die Sensibilisierung von Kaninchen und Meerschweinchen hat eine Aktivierung ihrer Schilddrüsen zur Folge.
2. Die Aktivierung der Schilddrüse bleibt aus, wenn vor Beginn der Serumbehandlung beidseitig der Grenzstrang reseziert wird.
3. Bei einseitiger Vagotomie, gleich ob sie vor oder nach der Serumbehandlung vorgenommen wurde, findet sich eine Ruheschilddrüse.
4. Nach vorausgegangener Thyreoidektomie ist bei nachfolgender Sensibilisierung die Antikörperbildung im Blut, gemessen an den Präcipitinreaktionen, stark gehemmt, der Komplementgehalt ist schwankend. Zusätzliche Gabe von thyreotropem Hormon hat keinen steigernden Einfluß auf die Antikörperbildung und damit auf die Sensibilisierung.
5. Zufuhr von Elityran steigert bei schilddrüsenlosen Tieren den Sensibilisierungsgrad bis zur Norm und darüber hinaus.
6. Bei Sensibilisierung mit massiven Dosen lassen sich im Blut, wie gewöhnlich, Antikörper nachweisen. Die mangelnde anaphylaktische Reaktivität wird durch die fehlende bzw. nicht genügende Aktivierung der Schilddrüse erklärt.

Für Zustandekommen und Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktionen ist nur das Schilddrüseninkret, nicht das Schilddrüsengewebe vonnöten. Dieses wirkt auf alle Zellen leistungssteigernd, und zwar direkt und indirekt. Das vegetative Nervensystem wird als der primäre Angriffspunkt des parenteral eingebrachten Serums angesehen, welches den Reiz zentral und auch zur Schilddrüse weiterleitet, wodurch ein Kreis gegenseitig sich steigernder Reize ausgelöst wird, dessen Unterbrechung an irgendeinem Punkt eine mangelnde anaphylaktische Reaktivität zur Folge hat. In diesem Kreis steht an Bedeutung und Wichtigkeit die *Schilddrüse neben dem vegetativen Nervensystem*.

### Schrifttum.

- Abelin, J.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVL/1, S. 94, Berlin 1930. — *Schweiz. med. Wschr.* 1938 I, 478. — *Apitz, K.:* *Virchows Arch.* 289, 46 (1938). — *Appelmans, R.:* C. r. Soc. Biol. Paris 87, 1242 (1922). Zit. bei *Doerr*. — *Asher, L.:* *Klin. Wschr.* 1924 I, 308. — *Z. Biol.* 90, 327 (1930). — *Dtsch. med. Wschr.* 1931 I, 431. — *Askanazy, M.:* *Dtsch. Arch. klin. Med.* 61, 118 (1898). — *Blom, Th.:* *Z. Immun.forsch.* 83, 373 (1924). — *Breitner, W.:* *Wien. klin. Wschr.* 1923 I, 605. — *Danielopolu, D.:* *Presse méd.* 34 (1938). — *Doerr, R.:* Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 3, Teil 2, 1929. — *Dresel, K.:* *Klin. Wschr.* 1928 I, 504. — *Eggert, B.:* *Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der Inneren Sekretion*, Bd. 3, Leipzig 1938. — *Eickhoff, W.:* *Virchows Arch.* 299, 300 (1937); 301, 702 (1938). — *Eickhoff, W.:* *P. Sunder-Plaßmann u. W. Stecher, Z. Immun.forsch.* 93, 368 (1938). — *Frankf. Z. Path.* 52, 303 (1938). — *Eitel, H. u. A. Loeser:* *Arch. f. exper. Path.* 167, 393 (1932). — *Fahr, Th.:* *Zbl. Path.* 27, 1 (1916). — *Verh. dtsch. path. Ges.* 18, 163 (1923). — *Fischer, Gg. u. C. Oehme:* *Klin. Wschr.* 1937 II, 1453. — *Garrelon et Santenoise:* C. r. Soc. Biol. Paris 90, 15 (1924). Zit. bei *Kämmerer*. — *Gentzen, G. u. Th. Mohr:* *Klin. Wschr.* 1938 II,

1243. — *Glaubach, S. u. E. P. Pick*: Arch. f. exper. Path. **151**, 341 (1930). — *Haag, Fr. E. u. C. L. Karrenberg*: Jahrbuch der allergischen Krankheiten, Bd. 1. Köln-Mühlheim 1937. — *Haban, G.*: Beitr. path. Anat. **92**, 88 (1933/34); **95**, 573 (1935); **101**, 45 (1938). — *Haban, G. u. F. Angyol*: Beitr. path. Anat. **101**, 602 (1938). — *Hajos, K.*: Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 421. — *Hammerschmidt, J. u. P. Th. Müller*: Serologische Untersuchungstechnik, Jena 1926. — *Horsch, R.*: Inaug.-Diss. Münster 1936. — *Illenayi, A. u. G. v. Ludany*: Z. Immun.forsch. **94**, 321 (1938). — *Kämmerer, H.*: Allergische Diathese, 2. Aufl. München 1934. — *Kaiserling, H.*: Virchows Arch. **299**, 253 (1937). — *Kepinow, L.*: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 494 (1922). Zit. bei *Doerr*. — *Kepinow, L. et A. Lanzenberg*: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 906 (1922). Zit. bei *Doerr*. — *Klinge, F.*: Krkh.forsch. **5** (1927). — *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2265. — *Erg. Path.* **27** (1933). — Pathologie der allergischen Gewebsreaktion. Lehrbuch der allergischen Krankheiten. Leipzig 1939. (Er-scheint demnächst.) — *Knepper, R.*: Virchows Arch. **296** (1935). — *Lasnowski, J. M. u. M. M. Kogan*: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — *Loeser, A.*: Klin. Wschr. **1937 II**, 913. — *Littichau, A.*: Boll. Sci. med. Bologna **1**, 342 (1923). Zit. bei *Doerr*. — *Means, J. H.*: Thyroids and its Diseases. London 1937. — *Mansfeld, G.*: Klin. Wschr. **1935 I**, 884. — *Meyer, H. H.*: Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1531. — *Meythaler, Fr. u. H. Mann*: Klin. Wschr. **1937 II**, 983. — *Moldovan et Zolog*: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 217 (1924). Zit. bei *Doerr*. — *Moyer, S., Fleisher and C. M. Wilhelmj*: Z. Immun.forsch. **51**, 117 (1927). — *Okkels, H.*: J. of exper. Med. **66**, 305 (1937). — *Paul, H. u. H. O. Kleine*: Beitr. path. Anat. **91**, 322 (1933). — *Paul, B. u. M. Pögl*: Klin. Wschr. **1935 I**, 163. — *Pirk, E. P.*: Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1532. — *Ricker, G.*: Zentralnervensystem und akute Polyarthritis, Bd. 6: Der Rheumatismus. Dresden u. Leipzig 1938. — *Rohrer, Z.*: Z. Biochem. **145**, 154 (1924). — *Rössle, R.*: Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 609. — *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574. — *Verh. dtsch. path. Ges.* **17**, 281 (1914); **19**, 18 (1923). — *Rosenkranz, G.*: Klin. Wschr. **1931 I**, 1022. — *Sauerbruch, F.*: Arch. klin. Chir. **167**, 332 (1931). — *Zbl. Chir.* **58**, 1338 (1931). — *Savini*: C. r. Soc. Biol. Paris **89**. Zit. bei Kämmerer. — *Schneider, E.*: Dtsch. Z. Chir. **250**, 167 (1938). — *Schulze, E. u. H. Linnemann*: Arch. f. exper. Path. **189**, 448 (1938). — *Stöhr, Ph. jun.*: Z. Zellforsch. **27**, 341 (1937). — *Erg. Anat.* **32**, 1 (1938). — *Sunder-Plaßmann, P.*: Dtsch. Z. Chir. **245**, 756 (1935); **250**, 543 (1938); **251**, 125 (1938). — *Tanai, M.*: Beiträge zur Kenntnis der Nervenversorgung der Schilddrüse. Mitt. med. Ges. Tokyo **52**, 747 (1938). — *Thaddeus, S.*: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 492. — *Thaddeus, S. u. H. J. Runne*: Z. exper. Med. **103**, 283 (1938). — *Urbach, E.*: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien 1935. — *Vaabel, E.*: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — *Voß, H.*: Klin. Wschr. **1935 I**, 881. — *Waele, H., de*: Arch. internat. Physiol. **21**, 204 (1923). Zit. bei Kämmerer.