

Aus dem Pathologischen Institut der früheren Reichsuniversität Straßburg.

Zur Kenntnis der Parallergie.

Experimentelle Studien über parallergische, morphologische und funktionelle Reaktionen an Haut und Schleimhäuten, sowie an isolierten Organen verschiedener Versuchstiere.

Von

W. Eickhoff, Rheine i. W.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. März 1944.)

Inhalt.

A. Einleitung und Fragestellung S. 81. — B. Versuche an Kaninchen. S. 83.
I. Vorversuche. 1. Allgemein- und Hautreaktionen durch Schweineserum S. 85. — 2. Allgemein- und Hautreaktionen durch Rinderserum S. 86. — II. Parallergische Hautreaktionen. 1. Durch heterologes Rinderserum (S.-Reihe) S. 87. — 2. Durch heterologes Schweineserum (R.-Reihe) S. 89. — 3. Durch heterologes Pferdeserum (M.-Reihe) S. 89. — III. Kontrollversuche S. 90. — IV. Besprechung der Versuchsergebnisse S. 91. — C. Versuche an Meerschweinchen S. 94. — I. Reaktionen an isolierten Dünndarmsegmenten. — 1. Vorversuche im klassischen Darm-schreibversuch S. 95. — a) Mit toluolhaltigem Schweineserum S. 95. — b) Mit toluolhaltigem Rinderserum S. 95. — c) Besprechung S. 97. — 2. Vorversuche im modifizierten Darm-schreibversuch. a) Versuchsanordnung S. 100. — b) Vorversuche mit frischen, toluolhaltigen und -freien Rinder- und Schweineseren S. 101. c) Besprechung S. 104. — II. Reaktionen an gleichzeitig mehreren Dünndarmsegmenten. 1. Die allergischen Serum-Darm-Reaktionen S. 105. — 2. Besprechung S. 107. — 3. Die parallergischen Serum-Darm-Reaktionen S. 110. — 4. Besprechung S. 115. — III. Die parallergischen Hautreaktionen durch heterologe Seren. 1. Frisches Rinder- und Schweineserum mit und ohne Toluolzusatz S. 117. — 2. Frisches Menschen- (H.-Reihe) und Hammelserum (M.-Reihe) ohne Zusatz S. 120. 3. Pferdeserum (M.-Reihe) S. 123. — 4. Menschenserum (P.-Reihe) S. 126. — IV. Das Gewebsbild der Schilddrüse S. 127. — D. Versuche zur Erzeugung des SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomens durch heterologes Serum. 1. An der Haut S. 127. — 2. An den Konjunktiven S. 129. — E. Die parallergischen Reaktionen an gleichzeitig mehreren isolierten Froschherzen S. 130. — F. Schlußbetrachtungen S. 130. Zusammenfassung S. 133.

A. Einleitung und Fragestellung.

Seit der Entdeckung der allergischen Reaktionen durch RICHEZ hat die Forschung bis auf den heutigen Tag nicht aufgehört, sich mit den verschiedenen und umfangreichen Problemen der Allergie zu beschäftigen. Zahlreiche namhafte Forscher förderten wichtige Erkenntnisse und Tatsachen zutage, auf Grund deren wir bereits eine recht gute

Einsicht in das allergische Geschehen, insbesondere bezüglich der morphologischen Erscheinungen im Gewebe, besitzen. Die folgenden vier Etappen erscheinen retrospektiv im heutigen Gebäude der Allergielehre die markantesten. Nach der Entdeckung RICHETS teilte ARTHUS wichtige, experimentell erzielte Phänomene mit, die noch heute Gültigkeit haben und unter seinem Namen bekannt sind. v. PIRQUET schaffte sich dann weiter ein großes Verdienst durch den prägnanten, das Wesen dieser Reaktionen kennzeichnenden Ausdruck: *Allergie*. Die Einordnung dieses Begriffes in die Pathologie und die Stellung der Allergie in dieser nahm dann RÖSSLER vor. Die sichtende Kritik und Sammlung — neben eigenen, verdienstvollen Forschungen — der sich häufenden, weit verstreuten Ergebnisse unternahm DOERR.

Verfolgt man diese Meilensteine der Allergieforschung, so ist selbstverständlich, daß erst eine Unmenge von Arbeit sie möglich machte. Als eine der ersten, die sich systematisch mit den pathologisch-anatomischen Problemen der Allergie befaßten, sind RÖSSLER und seine Schüler zu nennen. Erste grundlegende Erkenntnisse der allergischen Reaktion (allergisch-hyperergischen Entzündung) verdanken wir dieser Schule (GERLACH, KLINGE). Die Spezifität der allergischen (anaphylaktischen) Vorgänge legten, wenn man den sich darbietenden Problemen auf den Grund kommen wollte, zunächst nur die eingehenden Untersuchungen dieser spezifischen geweblichen Prozesse nahe. Selbst diese wurden, da sie offenbar den übrigen allgemein eindrucksvollen und interessanten Erscheinungsbildern weit nachstanden, erst relativ spät untersucht, so daß es GERLACH erstaunlich fand, „wie außerordentlich wenig im Zeitalter parenteraler Eiweißverabreichung darüber bekannt ist, was sich eigentlich im Gewebe bei der Verabreichung dieser Körper abspielt, sei es, daß der Organismus normergisch oder allergisch war“.

Ähnlich liegen die Verhältnisse heute, wenn man fahndet nach systematischen Untersuchungen über die geweblichen Vorgänge im sensibilisierten Organismus nach Einbringung eines anderen Fremdserums als das der Vorbehandlung. Nachdem wir wissen, wie die allergisch-hyperergischen Reaktionen verlaufen nach parenteraler Reinjektion der gleichen wie zur Vorbehandlung (Präparierung) benutzten Antigene, liegt die Frage nach den parallergischen Reaktionen auf der Hand. Unter Parallergie verstehen wir nach MORO und KELLER „eine von der spezifischen Allergie induzierte, fakultative, vorübergehende, meist als gesteigerte, seltener als herabgesetzte Entzündungsbereitschaft sich äußernde Reaktionsveränderung des Organismus gegenüber unspezifischen, d. h. vom primären Allergen verschiedenen Reizstoffen unbelebter und belebter Natur“.

Durch eine parenterale Eiweißinjektion kommt es zur Umstimmung des ganzen Körpers in dem Sinne, daß wiederholte Injektion eine anders

geartete, verstärkte Reaktion zeitigt. Diese Reaktion ist spezifisch und stellt sich nur bei Wiederverwendung desselben Antigens und bei schon bedeutend geringeren als zur Erstinjektion benutzten Mengen ein. Fest steht, daß das Antigen dasselbe ist, ja nach allgemein anerkannter Regel sogar bleiben muß. Geändert hat sich also der Organismus. Es muß zweifelhaft erscheinen, daß der Organismus, der große Veränderungen durchmacht, dies nur für das eine betreffende Antigen durchführt und im übrigen sich völlig wie sonst — normergisch — verhält. Die Veränderungen des Organismus sind zwar hauptsächlich funktioneller Art und vorwiegend an das Nervensystem gebunden, doch gehen im gleichen Zuge auch morphologisch faßbare Veränderungen z. B. an der Schilddrüse einher, so daß die Sensibilisierung zum großen Teil eine eng ineinander gekoppelte vegetativ-hormonale Komplexwirkung ist. Hierbei drängt sich die Frage auf, ob diese spezifische Umstimmung des Organismus sich nicht auch gegenüber anderen ihn treffenden unspezifischen Reizen auswirkt. Es ist zwar eine gesicherte Tatsache, daß die hyperergische Reaktion spezifisch ist, aber, so muß man fragen: In welchen Grenzen? Gewiß, kleinste — im Vergleich zur Erstinjektion — abgestimmte Serummengen erzeugen noch eine charakteristische hyperergische Reaktion, die andere, nicht abgestimmte Reize bei dieser Dosierung nicht mehr auszulösen imstande sind. Gibt es aber auch für nicht abgestimmte Reize eine Schwelle, bei der hyperergische Reaktionen ausgelöst werden zu einer Zeit, wo sie im normergischen Organismus noch reaktionslos vertragen werden? Wo liegt diese Reizschwelle? Liegt sie unterhalb der Grenze der Reizauslösung für den normergischen Organismus oder nicht? Wenn im Vergleich zum normergischen nicht abgestimmte unterschwellige Reize für den sensibilisierten Organismus bestehen, wie ist ihr Ablauf? Sind sie hyperergisch bzw. parallergisch-hyperergisch?

Diese Fragen schienen der eingehenden experimentellen Untersuchung wert und wurden nun im folgenden an Kaninchen, Meerschweinchen und Fröschen unter verschiedenen Versuchsbedingungen geprüft. Es war dazu um so mehr Veranlassung, als systematische, exakte Untersuchungen tierexperimenteller Art in bezug auf diese Fragestellungen kaum vorlagen. Plan und Beginn der Experimente reichen bis in den August 1937 zurück, mußten aber immer wieder hintan gestellt werden. Ein kleiner Restteil der Experimente wurde im Winter und Sommer 1943 ausgeführt.

B. Versuche an Kaninchen.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen von GERLACH haben wir keine Vorversuche angestellt. Es ist als bekannt vorauszusetzen, wie die Hautreaktion durch den Stich mit der Kanüle, durch Entfernen der

Haare, Kopierstift usw. in bestimmten Zeitabständen aussieht, ebenfalls die Reaktionen durch Serum im normergischen und allergischen Tier. Da die unspezifischen Reaktionen bereits nach 24 Stunden fast vollkommen abgeklungen sind, so wählten wir für unsere Versuche diesen Zeitpunkt in der Gewißheit, alle zu dieser Zeit noch anzutreffenden Veränderungen als durch die Besonderheit der Versuchsanordnung hervorgerufen ansehen zu können. Gleichzeitig blieben wir bei einer konstanten, optimalen Reinkjektionsdosis, da vorderhand nur die Reaktionen selbst und nicht ihre quantitativen Auslösungsbedingungen interessieren. Die Tiere wurden zumeist nach der oben angegebenen Zeit getötet. Das spätere Schicksal der Hautveränderungen haben wir ebenfalls nicht untersucht. Es ist bekannt, daß das Kaninchen am leichtesten und sichersten anaphylaktische Hautreaktionen zeigt. Diese schienen uns daher zunächst als einfachstes Mittel, um parallergische Reaktionen, also unspezifische Leistungssteigerungen (Abwehrleistung) spezifisch sensibilisierter Organismen auf nicht abgestimmte Serumreize, prüfen zu können. Im Folgenden die Versuchsanordnung.

Technik. In zwei parallel laufenden Tierreihen wurde Schweineserum (S.) und Rinderserum (R.) benutzt. Das Serum wurde steril gewonnen, inaktiviert und auf Eis gestellt, nachdem es mit einer Toluolschicht überschüttet war. Zum Gebrauch wurde aus dem Kolben die benötigte Menge in eine sterile Pyrex-Schale geschüttet. Die Überreste wurden nicht in den Kolben zurückgebracht, sondern fortgeschüttet. Das benutzte Serum wurde intracutan eingespritzt. Für jede einzuspritzende Flüssigkeit wurde eine besondere Spritze und Kanüle genommen. Die ungefähr gleichaltrigen (1 Jahr) Kaninchen (grau) erhielten 4 mal in 4 tägigen Abständen 2 ccm des betreffenden Serums subcutan in den linken Hinterschenkel. 8 Tage nach der letzten präparierenden Injektion bekamen sie Hautquaddeln gesetzt in die Mitte der Rückenhaut, und zwar von vorn nach hinten in der Reihenfolge 0,5 ccm Aqua dest., 0,5 ccm NaCl und 0,5 ccm Serum, und zwar gleiches wie zur Vorbehandlung benutztes, d. h. homologes, korrespondierendes, abgestimmtes Serum. (Hier im folgenden als *Synonyma* gebraucht wie auch *heterologes*, nicht abgestimmtes, Serum.) 24 Stunden später bekamen sie intravenös eine gleiche Dosis homologen Serums (intravenöse Erfolgsinjektion). Der Bequemlichkeit und leichteren Verständigung halber bezeichnen wir im folgenden als *ARTHUSSches Phänomen* die Veränderungen am linken Hinterschenkel, hervorgerufen durch die präparierenden subcutanen Injektionen, als Erfolgsinjektion die intravenöse Reinjektion oder die cutane Reinjektion. Letztere wurde durch Kopierstift genau gekennzeichnet sofort nach der Injektion, solange die Quaddel noch frisch war. 24 Stunden nach der cutanen Reinjektion wurde den Tieren die intravenöse Erfolgsinjektion beigebracht. Gingen die Tiere nicht im Schock ein, wurden sie durch Nackenschlag getötet. Abweichungen von diesem Schema, dem alle Kaninchen unterworfen waren, sollen im einzelnen dargetan werden. Es wurden nur die Hautquaddeln makro- und mikroskopisch untersucht, das *ARTHUSSche Phänomen* lediglich makroskopisch beurteilt.

Die Hautstückchen wurden herausgenommen und in 3 Streifen geschnitten, von denen Gefrier-, Paraffin- und Colloidinschnitte angefertigt wurden, die mit H.-E. gefärbt wurden.

I. Vorversuche.

1. Allgemein- und Hautreaktionen durch Schweineserum (S.).

Kaninchen 533. Vorbehandlung nach obigem Schema mit S. 8 Tage nach der letzten präparierenden Injektion Setzen der Hautquaddeln auf den Rücken von vorn nach hinten in Mengen von 0,5 ccm Aqua dest., physiologischer Kochsalzlösung und S. Nach 24 Stunden intravenöse Gabe von 10 ccm R. Es tritt kein Schock auf. Anschließend Nackenschlag. ARTHUSSches Phänomen etwa handtellergroße, schmierige, gelblich-rahmige Nekrose, auf die Muskulatur übergreifend. Kein Durchbruch durch die Haut.

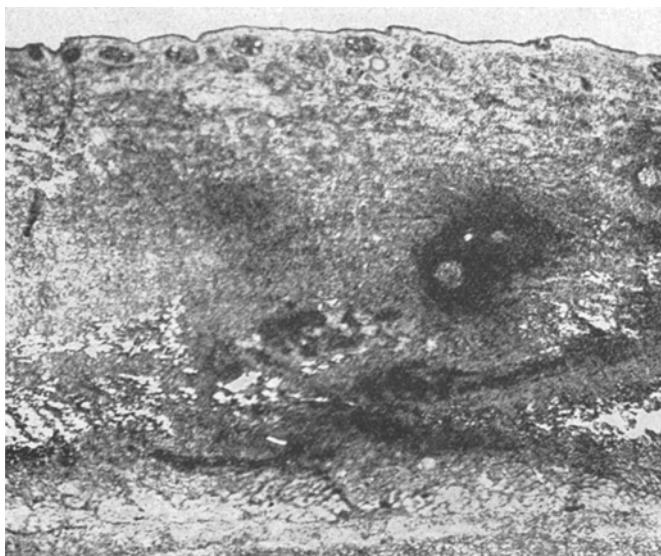


Abb. 1. Schwerste typische allergisch-hyperergische Entzündung der Haut eines sensibilisierten Kaninchens (Nr. 533) durch Gabe von 0,5 ccm homologen Schweineserums. (Nach 24 Stunden.)

Hautbefund (nach 24 Stunden) *makroskopisch*. 1. Aqua dest. keinerlei Rötung, lediglich ein kleiner, roter Punkt erkennbar innerhalb des gezeichneten Hautbezirkes (Einstichstelle). 2. Physiologische Kochsalzlösung: Eben erkennbare Rötung der Einstichstelle, keine Schwellung, kein Ödem. 3. S.: Sehr starke, ödematöse Schwellung, die nach allen Seiten weit über die markierte ursprüngliche Hautquaddel reicht. Es ist ein sulzig ausschender, schwappender Bezirk, an den Rändern von schwach gelblicher Farbe, in der Mitte hämorrhagisch.

Mikroskopisch. 1. Aqua dest.: Normales Hautrelief ohne Besonderheiten. 2. Physiologische Kochsalzlösung: Normales Hautrelief. Nur ganz unwesentliche, vereinzelte Entzündungszellen. Sonst keine Besonderheiten. 3. S.: Diffuse schwerste phlegmonöse Entzündung in allen Hautschichten. Starke Verquellungen mit Strukturverlust der Fasern und zahlreichen Nekrosen. Die Entzündungszellen sind vorwiegend Leukocyten, aber auch Lymphocyten und Plasmazellen. Nur wenig Eosinophile nachweisbar. Beherrscht wird das Bild durch ausgedehnte Verquellung der Fasern bis zur vollkommenen Nekrose, in der sich nur einige Leukocyten und gequollene Bindegewebskerne nachweisen lassen. Die Umgebung

der Nekrosen zeigt dichte Leukocytenmäntel. Auch perivasculär sind dichte Entzündungszellmäntel erkennbar. Die Gefäße zeigen wenig Erythrocyten, die nur schattenhaft sich darstellen. Hauptsächlich Leukocyten in der Lichtung sichtbar. Das Endothel ist geschwollen, manchmal auch abgestorben. Stellenweise starke Blutung.

2. Allgemein- und Hautreaktionen durch Rinderserum (R.).

Kaninchen 686. In der angegebenen Form behandelt mit R. Hautquaddeln mit je 0,5 ccm Aqua dest. physiologischer Kochsalzlösung und R. Bei intravenöser Erfolgsinjektion (10 ccm) Tod im typischen akuten anaphylaktischen Schock. ARTHUSSches Phänomen: Umschriebene käsige Nekrose.

Hautbefund (nach 24 Stunden) *makroskopisch*: 1. Aqua dest.: Injektionsstelle nicht zu entdecken. Es wird daher die mit Kopierstift bezeichnete Stelle herausgeschnitten. 2. Physiologische Kochsalzlösung: Völlig normale, unveränderte Haut. Vorgehen wie bei 1. 3. R.: Starke ödematöse Schwellung weit über die ursprüngliche Quaddel hinaus. Das Ödem breitet sich nicht konzentrisch über den ursprünglichen Ring, sondern nach den Seiten verschieden stark aus. Immer liegen die Markierungen des Kopierstiftes im ödematösen Bezirk und bilden nicht die Grenze. Diese ist gegen das gesunde Gewebe ziemlich scharf. Die Farbe ist an den Rändern schwach gelblich, um zum Zentrum hin immer stärkere Farbtonungen anzunehmen bis zum hämorrhagischen.

Mikroskopisch. 1. Aqua dest. und 2. physiologische Kochsalzlösung: Beide Male kein nennenswerter Befund. 3. R.: Ganz diffuse, schwerste Phlegmone mit starker Verquellung der Fasern, Entzündung in sämtlichen Hautschichten auch auf die Muskulatur übergehend. Entzündungszellhaufen knötchenförmig zwischen Partien mit bis zur Nekrose und Unkenntlichkeit gesteigerter Verquellung. Zahlreiche Zelltrümmer. Neutrophile und eosinophile Leukocyten beherrschen das Bild, doch sind auch schon Histiocytzen zu bemerken. Die Gefäßwände sind von dichten Zellmänteln umgeben, auch in der Wand selbst Leukocyten. In einer auf längerer Strecke längs getroffenen Capillare deutlich die Randstellung der Leukocyten zur Emigration zu erkennen. Der Übergang der Entzündung auf die Muskulatur ist streifenförmig, offenbar durch Längskriechen an den Gefäßen.

Kaninchen 685. Behandlung wie 686. Keine intravenöse Erfolgsinjektion. 24 Stunden nach intracutaner Reinfektion von homologem R. getötet. Makro- und mikroskopischer Befund charakteristisch. Keine erwähnenswerten Besonderheiten.

Wenn wir diese Protokolle so ausführlich wiedergegeben haben, so nur aus dem Grunde, um aus gleichem Versuchsmaterial einen Vergleich für die heterolog gespritzten Tiere zu haben. Wir glaubten, uns hierbei mit je einem Kaninchen begnügen zu dürfen aus zwei Gründen: Einmal sind die entsprechenden angeführten Hautentzündungsbilder allgemein gut im Schrifttum bekannt und zum zweiten auch gelegentlich zahlreicher eigener, aus anderen Fragestellungen heraus unternommener Versuchsreihen mit Kaninchen übereinstimmend gesehen. Wir beschränken uns daher auf die Feststellung, daß die Befunde durchaus als typisch für die allergisch-hyperergischen Entzündungsbilder in der Kaninchenhaut anzusprechen sind. Gegenüber neutralen Substanzen wie Aqua dest. und physiologischer Kochsalzlösung, in gleichen Mengen gegeben, braucht der Unterschied nicht noch mal besonders hervor-

gehoben zu werden. Es genügt, auf die Reizlosigkeit dieser Substanzen in verwendeter Menge auch im sensibilisierten Organismus hinzuweisen.

II. Parallergische Hautreaktionen.

Versuchsreihe mit heterologem Rinderserum (S.-Reihe). Nach dieser Vorprüfung gingen wir zur Prüfung der parallergischen Hautreaktionen über, d. h. wir reinjizierten heterologes Serum in die Haut, um die entzündliche Reaktion zu prüfen. Es wurden an R.-sensibilisierten Kaninchen S.-Hautquaddeln und umgekehrt an S.-sensibilisierten R.-Hautquaddeln gesetzt. An einem Tier wurde neben dem heterologen noch homologes Serum in die Haut reinjiziert, um die Reaktionen an ein und demselben Tier kontrollieren zu können. Um das Allgemeinverhalten zu prüfen, wurde auch 24 Stunden nach der cutanen Gabe Serum intravenös verabreicht. Die Tiere wurden unmittelbar darauf getötet. Ein Einfluß der intravenösen Erfolgsinjektion auf die Hautreaktion ist unwahrscheinlich; trotzdem aber wurde sie bei einem der Kaninchen unterlassen. Im ganzen kamen 5 Kaninchen zum Versuch.

1. Versuchsprotokolle S.-Reihe.

Kaninchen 694. Vorbehandlung nach oben erwähntem Schema mit S. Nach der letzten präparierenden Injektion deutliches Auftreten des ARTHUSSchen Phänomens, das als derber Tumor durch die Haut durchzufühlen ist. 8 Tage nach der Präparierung intracutane Reinfektion von jeweils 0,5 ccm Aqua dest., physiologische NaCl und S. Außerdem erhielt es in den rechten Hinterlauf 0,5 ccm R. um aus ein und demselben Tier die Verschiedenheit der Reaktionen prüfen zu können. 24 Stunden später auf intravenöse Erfolgsinjektion von 5 ccm S. Tod in typischem akutem anaphylaktischem Schock. ARTHUSSches Phänomen am linken Hinterlauf in Form einer käsigen, gelblichen Nekrose. Aus äußeren Gründen beschränken wir uns auf die Wiedergabe des Serumprotokolle, da die Reaktionen der neutralen Substanzen keine Abweichungen von den bereits mitgeteilten Befunden zeigten. Die heterologen Serumquaddeln waren makroskopisch gut sichtbar, auch ohne besondere Markierung leicht wiederzufinden an dem deutlichen Ödem. Mikroskopisch fand sich eine diffuse phlegmonöse Entzündung mit Ödem und Verquellung in allen Hautschichten. Die Bindegewebskerne sind nicht immer gut erkennbar, sie sind gequollen, blasig. Das Hautrelief ist ein wenig verschoben. In den Gefäßen findet sich eine Endothelreaktion und beginnende Thrombenbildung, perivasculär sind oft dichte Zellmantel zu sehen. Die Entzündungszellen sind hauptsächlich Leukocyten mit mehr oder weniger Eosinophilen. Zahlreiche Zellen zerfallend.

Hautbefund nach (24 Stunden) makroskopisch. S.: Die Hautquaddel ist zu einem mindestens 3mal so großen Ödem geworden. Die die Quaddel anzeigen den Kopierstiftstriche sind mitten auf dem Ödem gelegen, dessen Grenzen sich allseitig weit über sie hinaus vorgeschoben haben. Die Schwellung ist bedeutend, an den Grenzen gelblich verfärbt, zentralwärts über bräunlichen Farbton zum frischen hämorrhagischen Charakter. R.: Schwache Rötung und geringgradiges, leicht gelbliches Ödem, das ungefähr den Kopierstiftumrisse entspricht.

Mikroskopisch. S.: Schwerste phlegmonöse Entzündung in allen Hautschichten. Das normale Hautrelief ist verschwunden. Die Papillen und Haarbälge sind zum

Teil nicht erkennbar. Die Epidermis ist ein schmaler glatter Streifen, in dem sich hin und wieder Leukocyten finden. Die Hautschichten sind verquollen, die Faser-

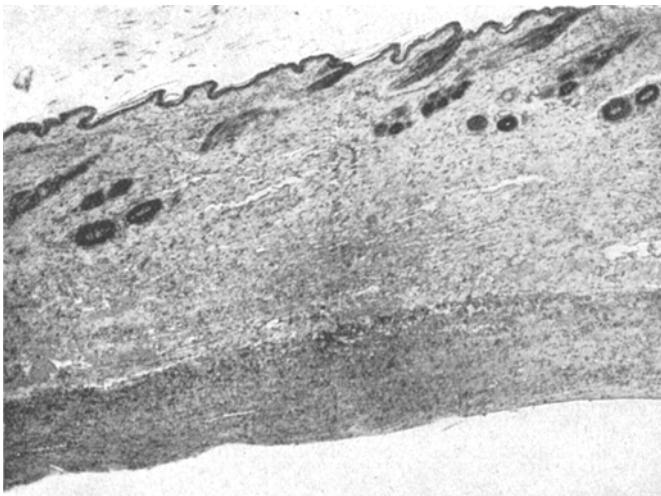


Abb. 2. Diffuse phlegmonöse Entzündung in allen Hautschichten mit Verquellung der Fasern durch 0,5 ccm heterologen Schweineserums bei einem mit Rinderserum sensibilisierten Kaninchen (Nr. 684). Parallergisch-hyperergische Entzündung (24 Stunden) durch heterologes Schweineserum.



Abb. 3. Diffuse leukocytäre Entzündung ohne Faserverquellung in der Haut eines unvorbehandelten Kaninchens (Kontrolle Nr. 000) 24 Stunden nach Verabreichung von 2,0 ccm Schweineserum (4fache Menge der Versuchstiere!).

konturen nicht erkennbar. Zahlreiche knötchenförmige Entzündungsherde aus Leukocyten, aber auch Lymphocyten und Plasmazellen. Hauptsächlich neutrophile, aber auch eosinophile, gekörnte Leukocyten erkennbar. Zentral in den herd-

förmigen Entzündungszellhaufen regelrechte Nekrosen, Zellzerfall. Es zeigen sich Bindegewebsfasern bis zur Nekrose gequollen, vollkommen strukturlos und zellarm bzw. mit Zelltrümmern. Auffallend sind die dichten Entzündungszellherde um die Gefäße herum, die vollkommen von Zellmänteln umhüllt sind. Zahlreiche zerfallende Zellen überall. Die Gefäße sind blutreich, ihr Endothel ist manchmal geschwollen, manchmal auch etwas abgehoben (Reiterstellung). In der Lichtung beginnende Thrombenbildung. Auch in der Gefäßwand Entzündungszellen. In einigen Abschnitten reichlich Blutungen, die das Bild beherrschen. R.: Geringe umschriebene Entzündungszellmengen aus Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen dicht unter dem Epidermisepithel. Hautrelief gut erhalten. Es findet sich ein geringes Ödem, aber keine Verquellung der Fasern. Keine Nekrosen.

Kaninchen 695. Vorbehandlung wie 694. Cutane Reinkjection mit heterologem R. Intravenöse Erfolgsinjektion, kein tödlicher anaphylaktischer Schock. Leichte Unruhe, Schwäche, Tremor. Ataktisch, reagiert auf Anstoßen. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde durch Nackenschlag getötet. ARTHUSSches Phänomen kleinhandtellergroß.

Hautbefund (nach 24 Stunden) *makroskopisch*. R.: Deutliche, doch nicht sehr starke ödematöse Schwellung im Bereich der markierten Hautstelle. Injektionsstelle auch ohne Markierung wiederzufinden durch die leicht gelbliche Verfärbung.

Mikroskopisch. R.: Diffuse phlegmonöse Entzündung mit Ödem in allen Hautschichten. Entsprechend dem Ödem mäßige Verschiebung des Hautreliefs. Die Faserverquellung ist sehr deutlich, die Bindegewebskerne nicht immer erkennbar. Diese sind gequollen und blasig. Entzündungszellen sind hauptsächlich Leukocyten, darunter reichlich eosinophil gekörnte. Daneben sind Plasmazellen und auch schon Histiozyten zu finden. An einigen Stellen sind die Entzündungszellen in dichten perivasculären Zellmänteln gelagert. Thromben in den Gefäßen. Zahlreiche Zellen zerfallend.

2. Versuchsprotokolle R.-Reihe.

Kaninchen 684. Vorbehandlung nach obigem Schema mit R. Cutane Reinkjection mit heterologem S. Intravenöse Erfolgsinjektion 15 ccm heterologes S. Kein Schock, lediglich leicht beschleunigte Atmung. Tod durch Nackenschlag. ARTHUSSches Phänomen groß, käsite Nekrose.

Hautbefund (nach 24 Stunden) *makroskopisch*. S.: Leicht blutig verfärbtes, umschriebenes Ödem der Haut, das sich deutlich von der Umgebung absetzt. Etwa in der Größe der ursprünglichen Quaddel.

Mikroskopisch. S.: Diffuse, phlegmonöse Entzündung in allen Schichten. Ödem und Verquellung der Fasern deutlich, doch nicht bis zu Zerfall und Nekrose gehend. Die Muskulatur ist noch relativ gut erhalten. Entzündungszellen überwiegend Leukocyten. Keine ausgesprochenen perivasculären Zellmäntel.

Kaninchen 688. Vorbehandlung wie 684. Bei intravenöser Erfolgsinjektion nach 7 ccm S. plötzlicher Schock mit tödlichem Ausgang. ARTHUSSches Phänomen wie oben.

Hautbefund makroskopisch. S.: Geringes, umschriebenes, gelbliches Ödem.

Mikroskopisch. S.: Phlegmonöse Entzündung vorzüglich in den tieferen Schichten der Haut. Geringe Verquellung der Fasern, Kerne noch erhalten. Entzündungsbild leuko-histiozytär. Besonders stark ausgeprägte perivasculäre Entzündungszellmäntel.

3. Versuchsprotokolle M.-Reihe.

Vorbehandlung wie üblich mit Menschenserum (M.). Keinerlei intravenöse Behandlung. Reinkjection lediglich mit heterologem Pferdeserum (P.). Bei den

letzten 3 nicht getöteten Tieren wurde die Hautquaddel excidiert. Die Gleichartigkeit der Befunde gestattet summarische Wiedergabe der Protokolle der 5 Versuchstiere.

In diesen Versuchen bot sich der gleiche Befund makroskopisch wie mikroskopisch. Es ergab sich bei den heterologen Serumquaddeln makroskopisch ein deutliches, leicht gelblich gefärbtes Ödem, das mindestens so groß, meistens etwas größer war als der Umfang der ursprünglich gesetzten Quaddel. Mikroskopisch

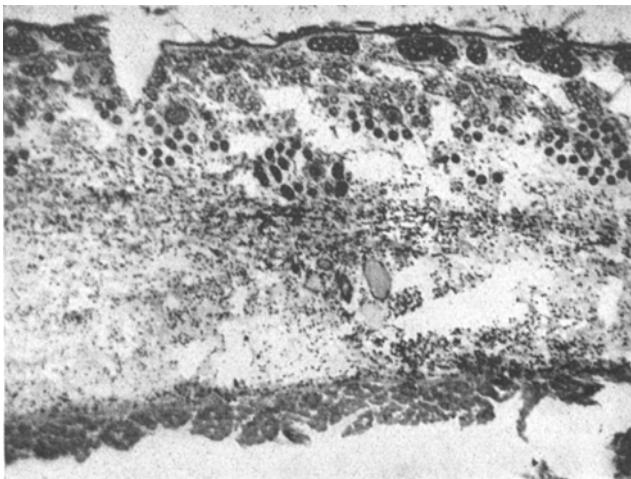


Abb. 4. Diffuse leukocytäre Entzündung der Haut durch 0,5 ccm heterologes Pferdeserum bei einem mit Menschen serum sensibilisierten Kaninchen (Nr. 276/77 B). Parallergisch-hyperergische Entzündung durch heterologes Pferdeserum (24 Stunden).

zeigt sich eine phlegmonöse Entzündung mit typischen allergischen Zeichen der Verquellung der Fasern, Endothelreaktion und Thrombenbildung der Gefäße und der perivasculären Zellmantel. Sie unterscheidet sich in nichts von den entsprechenden, oben ausführlich wiedergegebenen heterologen Entzündungsbildern durch S. bzw. R.

III. Kontrollversuche.

Um die unter gleichen Bedingungen wie II. 1, 2 und 3 gehaltenen normergischen Kaninchen auf die Hautreaktion zu prüfen, wurde 3 Tieren die vierfache Menge des gleichen wie zur intracutanen Reinkjection der sensibilisierten Kaninchen benutzten Serums gegeben. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. 2 unvorbehandelten Kaninchen wurde lediglich die gleiche wie zur Reinkjection benutzte Menge (0,5 ccm) Serum intracutan gegeben. Diese Hautquaddeln wurden durch Excision gewonnen. Die neutralen Substanzen waren ebenso reaktionslos wie bei den übrigen Versuchstieren.

Versuchsprotokoll.

Kaninchen 990, unvorbehandelt, bekommt außer den üblichen Hautquaddeln 2 ccm R. Nach 24 Stunden getötet.

Hautbefund makroskopisch. R.: Umschriebene Rötung der Injektionsstelle.

Mikroskopisch. R.: Mäßige, diffuse, leukocytär-phlegmonöse Entzündung. Keine Verquellung der Fasern, die gut erkennbar sind. Eigentümlicherweise fehlen

auch die sonst bei den sensibilisierten Tieren regelmäßiger mehr oder weniger stark ausgeprägten perivaskulären Zellmäntel. Keine Blutungen. Keine Thrombenbildung in den Gefäßen; keinerlei Endothelreaktion.

Kaninchen 000. Behandlung wie 990, nur anstatt R. die gleiche Menge S.

Hautbefund makroskopisch. Leichte Rötung der S.-Quaddel, sonst o. B.

Mikroskopisch. S.: Mäßige leukocytäre Entzündung, längst nicht so stark wie bei 990. Sonst das gleiche Bild wie die R.-Quaddel 990.



Abb. 5. Geringgradige Entzündung in der Haut eines unvorbehandelten Kaninchens (283/84 A) durch einmalige Gabe von 0,5 ccm Pferdeserum (nach 24 Stunden).

Kaninchen 281. Behandlung mit 2,0 ccm P.

Hautbefund makroskopisch. Deutliche Rötung der Injektionsstelle.

Mikroskopisch. Leukocytär-phlegmonöse Entzündung wie bei Tier 990.

Kaninchen 282/83 A. Behandlung mit 0,5 ccm P.

Hautbefund makroskopisch. Eben erkennbare Verfärbung der Injektionsstelle.

Mikroskopisch. Es findet sich ein geringes Ödem mit ganz geringgradiger leukocytärer Durchsetzung. Nirgends Verquellungen erkennbar, keinerlei Gefäßreaktion. Die Fasern sind deutlich, scharf abgegrenzt. Gut erhaltenes Hautrelief.

Kaninchen 284/85 A zeigt keine wesentlichen Abweichungen.

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse an Kaninchen.

Nach der ausführlichen Wiedergabe der Protokolle brauchen wir nur auf die wichtigsten Ergebnisse einzugehen.

Es ist festzustellen, daß die Allgemeinreaktionen durchaus typisch waren, d. h. die Kaninchen ließen sich sämtlich gut sensibilisieren. Die intravenöse Erfolgsdosis mit homologem Serum führte zum tödlichen anaphylaktischen Schock. Ferner war sämtlichen Tieren durch die präparierenden Injektionen ein großes ARTHUSSches Phänomen am

linken Hinterlauf eigen — ein gewisser Gradmesser eines durch mehrfache Serumvorbehandlung getätigten Sensibilisierungszustandes. Die Sensibilisierung war also immer hochgradig. Wurde den Tieren nun eine intravenöse Erfolgsdosis mit heterologem Serum gegeben, so kam es, abgesehen von einer Ausnahme, nicht zum Schock. Im allgemeinen also typische, streng spezifische Allgemeinreaktionen.

Die lokalen Hautreaktionen durch homologes Serum waren deutlich, gut auffindbar und durchaus typisch, makroskopisch wie mikroskopisch. Auch bei hochgetriebener, gleichwie gearteter Sensibilisierung lösten die angewandten Mengen Aqua dest. und physiologische Kochsalzlösung mikroskopisch keine nennenswerten und makroskopisch nicht erkennbaren Reaktionen aus. Die Wiederauffindung dieser Quaddeln nach 24 Stunden begegnete oft größten Schwierigkeiten trotz Abschneidens der Haare und zusätzlicher Markierung durch Kopierstift. Einzelne dieser Hautstellen waren jedoch durch eine leichte Rötung gekennzeichnet. Diese Rötung ist offenbar nicht so sehr eine reaktive Entzündungsfolge auf die gespritzten harmlosen Flüssigkeitsmengen, als dem nicht vermeidbaren Umstand einer zufälligen Anstechung von kleinen Hautgefäßen bei der Injektion zuzuschreiben.

Im Gegensatz zu den Aqua dest.- und Kochsalzquaddeln sind die homologen Serumquaddeln groß, teils hämorrhagisch, teils gelblich ödematös verfärbt, gleich, ob es sich um homologe R.-, S.- oder P.-Quaddeln handelt. Die heterologen Serumquaddeln sind makroskopisch ebenfalls ohne Schwierigkeiten erkennbar, doch unterscheiden sie sich von den homologen Quaddeln deutlich an Umfang und Intensität der Verfärbung. Die heterologen Quaddeln bleiben ungefähr in dem Rahmen der ursprünglichen Markierung, während die homologen weit über ihn hinausschreiten. Das gilt sowohl für die heterologen S.- wie R.- und P.-Quaddeln in gleichem Maße. Bei einem Tier war makroskopisch die *heterologe* Quaddel sehr schwach ausgefallen, wahrscheinlich infolge der gleichzeitig gesetzten *homologen* Quaddel, so daß an eine Ablenkung der Entzündung gedacht werden muß. Wir kommen später nochmals hierauf zurück.

Fügen wir hier gleich die makroskopischen Hautbefunde der Kontrolltiere an, so ist von den Quaddeln mit Aqua dest. und physiologischer Kochsalzlösung das gleiche zu sagen wie bei den serumgespritzten Versuchstieren. Die Serumquaddeln mit der 4fachen Menge wie der Versuchstiere zeigten eine umschriebene Rötung, die aber nur klein war und nie über die ursprüngliche Markierung hinaus ging. Desgleichen verhielten sich die mit gleichen Reinktionsdosen (0,5 ccm) gespritzten Hautquaddeln. Auch hier nur eine schwache und kleine, makroskopisch eben erkennbare ¹

Wichtiger für die Beurteilung parallergischer Reaktionen sind die mikroskopischen Befunde. Kurz zusammengefaßt ergeben sich in vollster Übereinstimmung mit den entsprechenden Ergebnissen von GERLACH und KLINGE für die allergisch-hyperergische Entzündung an den homologen Serumquaddeln folgende Befunde: Schwerste phlegmonöse Entzündung mit Verquellung und Nekrose, Zelltrümmer, perivasculäre, dichte Entzündungszellmantel, Thrombenbildung und Endothelreaktion der Gefäße, Blutung; verschwommenes Hautrelief, papillenarm; Neutrophile und eosinophil Gekörnte in schwankender Zahl, Plasmazellen und histiocytäre Zellen blasig aufgequollen, von länglichem Typ mit hellem, durchscheinendem Kern. Es handelt sich also um schwere typische, allergisch-hyperergische Reaktionen.

Fassen wir die Befunde der heterologen Serumquaddeln zusammen, so ist ganz unzweideutig festzustellen, daß die Intensität der Entzündung gegenüber den mit korrespondierendem Serum behandelten Haut, stellen verschieden ist, und zwar im Sinne einer erheblichen Abschwächung. Der Charakter der Entzündung ist jedoch der gleiche. Regelmäßig und deutlich sind die Verquellung der Fasern und die perivasculäre Zellanhäufung, die übrigen für die typische allergisch-hyperergische Entzündung eben angeführten Zeichen sind variant, d. h. nicht immer sämtlich an ein und demselben Präparat auffindbar.

Stellen wir daneben die Befunde der Kontrolltiere, so ist zunächst zu sagen, daß das Serum nie ganz reaktionslos von der Haut aufgenommen wurde. Daher ist es klar, daß die 24-Stunden-Reaktion bei vierfacher Dosis größer war als bei einfacher. Im ersten Falle reicht die Intensität der Reaktion an die heterologen Entzündungsbilder heran; bei einfacher Dosis jedoch ist der Unterschied deutlich. Was diesen normergischen Hautreaktionen aber fehlt, sind Verquellungen, größere perivasculäre Zellanhäufungen und Thrombenbildung. Das Gewebe hat daher ein anderes Aussehen; es ist klarer, durchsichtiger. Die heterologen Entzündungsbilder — und darauf kommt es hier ja an — weisen dagegen ein durch die Verquellung bedingtes verschwommenes Gewebsbild auf. Überblickt man nun die einzelnen Versuchsergebnisse, so läßt sich mit Sicherheit an Hand der mikroskopischen Befunde sagen, ob die vorliegende Entzündung eine allergisch-hyperergische ist, d. h. ob sie durch homologes Serum hervorgerufen wurde oder nicht. In allen Fällen ist die intracutane Reinjektion bei hochgetriebener Sensibilisierung mit dem gleichen wie zur Vorbehandlung benutzten Serum sehr stark, wesentlich stärker als mit heterologem Serum. Nach Kenntnis der Bilder ist diese Entscheidung nicht schwer zu fällen.

Als Beispiel hierzu folgendes: Von einem Versuchstier ging das Protokoll verloren, die Präparate waren mit Nr. 885 und R. bezeichnet. Die überaus starke, allergisch-hyperergische Entzündung läßt keinen Zweifel darüber aufkommen,

daß es sich um ein R.-vorbehandeltes Tier handeln muß, das mit korrespondierendem Serum, also R., reinjiziert worden ist. Solche schweren Reaktionen gibt es außer in den homologen Quaddeln sonst in der ganzen Versuchsreihe nicht, so daß sie histo-morphologisch mit Sicherheit als homologe R.-Quaddeln anzusprechen sind. In die Tabelle wurde dieses Tier nicht mit aufgenommen.

Läßt sich also mit Sicherheit histomorphologisch beurteilen, ob eine Entzündung durch homologes oder heterologes Serum hervorgerufen wurde, so ist noch die Kernfrage zu beantworten, ob dem intracutanen Entzündungsbild ebenfalls angesehen werden kann, ob es sich um eine Erstinjektion eines unvorbehandelten oder um eine Zweitinjektion eines sensibilisierten Kaninchens mit heterologem Serum handelt. Diese Entscheidung ist schwierig und lediglich auf Grund mitgeteilter Versuche nur mit Vorsicht zu fällen. Wenn Cutanreaktionen bei vierfacher Dosis gegenüber den sensibilisierten Versuchstieren diesen im Ausmaß ungefähr gleich stark sein können, so reichen die qualitativen Zeichen für diese Entscheidung allein unseres Erachtens nicht aus. Immerhin ist eine Steigerung der Hautreaktion der sensibilisierten Kaninchen auf heterologes Serum im Vergleich mit den Serumreaktionen der Haut bei unvorbehandelten Tieren unter der Voraussetzung gleicher Serum Mengen einigermaßen deutlich zu erkennen. Demgemäß glauben wir den vorläufigen Schluß ziehen zu dürfen, daß es sicher eine parallergische Reaktion gibt, d. h. daß bei sensibilisierten Kaninchen heterologes Serum einen Entzündungsreiz setzt, dessen Beantwortung bei weitem nicht so stark ausfällt wie beim homologen Serum, aber — wenn auch nur in mäßigen Grenzen — so doch stärker als beim normergischen Tiere. Die reine histomorphologische Beurteilung, ob Erst- oder heterologe Zweitinjektion, hat aber nur gewissen Wahrscheinlichkeitsgrad, da einerseits die individuelle Reaktionsbreite, andererseits die Tatsache, daß Serum auch im normergischen Tier reaktionsauslösend wirkt, berücksichtigt werden muß.

C. Versuche an Meerschweinchen.

Hatten wir in der ersten Versuchsreihe an Kaninchen gezeigt, daß sensibilisierte Tiere mit abgearteten-verstärkten Reaktionen an der Haut reagieren bei Zufuhr unspezifischer Antigene, so trachteten wir, die Ergebnisse jetzt an Meerschweinchen durch die gleichen und zusätzliche Methoden zu erhärten. Da ja bekanntlich die Meerschweinchenhaut nicht so fein reagiert wie die der Kaninchen, legten wir dabei unser Hauptaugenmerk auf die Untersuchung der Reaktion überlebender isolierter Dünndarmsegmente. Durch das Allgemeinverhalten der sensibilisierten Kaninchen konnten die Regeln der Spezifität anaphylaktischer Reaktionen bestätigt werden: Der anaphylaktische Schock trat nur auf intravenöse Zufuhr homologen Serums auf. Bei dieser

Sachlage erscheint es zunächst verwunderlich anzunehmen, daß bei bestimmtem biologischem Allgemeinverhalten eines Organismus isolierte Teile desselben bei gleichen Versuchsbedingungen sich nicht der Regel fügen, sondern sich anders verhalten sollten. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, daß an isolierten Organstückchen Reaktionen viel feiner zu beobachten sind, schon auf einer Stufe, bei der sie sich im Gesamtverband im Organismus symptomatologisch noch nicht auswirken könnten bzw. unterdrückt würden, damit stumm blieben und unserer Beobachtung entgingen. Die Möglichkeit etwaiger Unterdrückung des freien Ablaufes allergischer bzw. parallergischer Reaktionen durch Gegenregulationen im Organismus ist nicht so ohne weiteres von der Hand zu weisen; bemerkten wir doch einerseits eine Abschwächung der heterologen parallergischen Reaktion, wenn gleichzeitig mit dem heterologen Serum auch noch an anderer Hautstelle homologes Serum gegeben wurde. Andererseits ist auf den erheblichen Unterschied hinzuweisen zwischen der hyperergischen Reaktion an ein und demselben Organ *in vivo* und *in vitro*. Während letztere immer auf funktioneller Stufe stehen bleiben, führen erstere darüber hinaus zu manifesten — reparablen oder irreparablen — Gewebsschäden. Der Einfluß des „Milieus“ ist also unverkennbar. Ferner erinnern wir noch an folgende Begebenheit. Bekanntlich läßt sich der anaphylaktische Schock durch verschiedene Mittel verhindern, unter anderem auch durch Kochsalzbeimischung zum Serum, wie in der Literatur angegeben. Andererseits werden isolierte Organe oder Stückchen in physiologischer Kochsalzlösung aufgehängt und bei speziellem Serumzusatz gibt es, obschon doch praktisch die gleiche Mischung (Kochsalz, Serum) besteht, trotzdem schon bei geringen Mengen Kontraktionen. Wir unternahmen daher den Versuch, isolierte Organe präparierter Tiere auf Serumzufuhr genauer zu prüfen. Obschon zahlreiche Versuche in dieser Richtung vorlagen, glaubten wir doch, ohne eine Reihe systematischer Vorversuche nicht auskommen zu können.

I. Reaktionen an isolierten Dünndarmsegmenten.

1. Vorversuche im klassischen Darmschreibversuch.

a) und b). *Schreibversuche mit toluolhaltigem S. und R.* Die Meerschweinchen wurden in derselben Weise wie die Kaninchen mit je 1,0 ccm S. bzw. R., dem Toluol zugesetzt war, 4mal subcutan vorbehandelt. Frühestens 8 Tage nach der letzten präparierenden Injektion kamen die Tiere zum Versuch. Sie waren vor dem Versuch nicht nüchtern gelassen. Nach Tötung durch Nackenschlag wurden die sich am lebhaftesten bewegenden Dünndarmsegmente nach der Methode SCHULTZ-DALE präpariert und im Darmbad von 20 ccm Volumen aufgehängt und zunächst einmal eine Zeitlang ihre Bewegungen auf dem Kymographion registriert. Die Ausschläge waren bei sämtlichen Tieren gering, offenbar durch die vorherige Darmfülle der nicht nüchternen Tiere bedingt; dementsprechend waren auch die spezifischen Ausschläge nach Zusatz von Serum geringe. Es besteht kein zwingender

Grund, diese auffallende Trägheit des Darms auf spezifische nervöse Faktoren zurückzuführen, wie das von anderer Seite gelegentlich mitgeteilt wurde; sie soll auch mit ein Grund für die behauptete mangelnde allergisch-hyperergische Entzündungsfähigkeit des Darms sein, dessen Gegenteil aber eindeutig bewiesen werden konnte (FISCHER und KAISERLING). Der geringe Ausschlag kann mühelos auf die Darmträgheit an und für sich auf Grund der vorherigen Darmfülle zurückgeführt werden, wie es ja auch andererseits allgemein bekannt ist, daß der leere Magen-Darm-Tractus gewöhnlich mobiler ist (Magenknuren!). Auf die ausführliche Wiedergabe der Protokolle von a) und b) wird verzichtet und die Ergebnisse summarisch mitgeteilt.

Die mit S. sensibilisierten Meerschweinchen reagierten bei Zusatz von 1,0—0,05 ccm S. sämtlich mit typischem großem Ausschlag (Kontraktion). Es wurde meistens 0,05 ccm Serum mit einer feinen Pipette

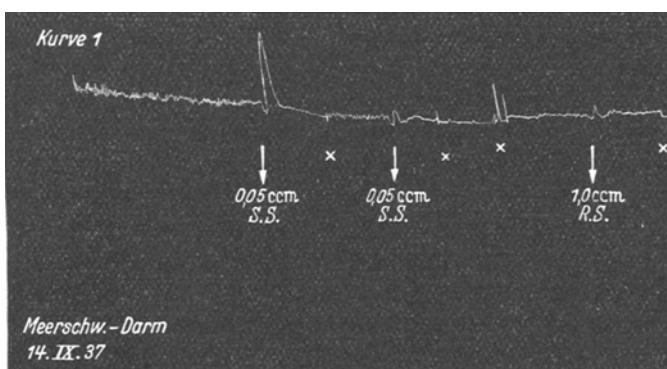


Abb. 6. Kurve 1. M. S. 692. Mit Schweineserum vorbehandeltes Tier. Auf Zusatz von 0,5 ccm Schweineserum typischer Ausschlag. Nach Darmspülung erneuter Zusatz von 0,5 ccm unspezifischer Ausschlag. Auf Zusatz von 1,0 ccm Rinderserum unspezifischer Ausschlag.

dem Darmbad zugesetzt. Wenn nach dem Badwechsel noch einmal dieselbe Menge S. zugefügt wurde, wurde kein neuer typischer Ausschlag registriert. Gelegentliche kleinere Ausschläge wurden jedoch vermerkt und sind nicht als spezifisch zu bewerten, sondern vielleicht durch andere unbekannte Faktoren (z. B. Kälte ?) bedingt. Diese kleinen *unspezifischen Reaktionen* können sich *mehrjach wiederholen*. Setzt man nun nach Ablauf der spezifischen Reaktion auf S. dem gleichen Darmstück nach dem Badwechsel R. zu, so kann man die gleichen eben erwähnten unspezifischen Ausschläge wie auch nach zwei- oder mehrmaligem Zusatz von korrespondierendem S. erhalten; sie sind, wie gesagt, unspezifisch, *nicht serummäßig bedingt*; ob sie klein oder groß ausfallen, liegt an dem Motilitätszustand der Darmsegmente. Ist einmal die spezifische Reaktion ausgelöst, so kann durch keinerlei Serumzusatz, sei es abgestimmtes oder nicht abgestimmtes Serum, eine zweite ebensolche Reaktion ausgelöst werden. Selbst wenn die nachfolgende Dosis nicht

abgestimmten R. 1,0 ccm beträgt, erfolgt an dem mit S. vorbehandelten und durch S. bereits desensibilisierten Darmstück nur dieser kleine, sicherlich unspezifische Ausschlag (s. Kurve I, V).

Gibt man aber dem mit S. vorbehandelten, in RINGER-Lösung suspendiertem Darmstück *zum ersten Male eine starke Dosis heterologen Rinderserums* (1,0 ccm), so erfolgt eine Reaktion des Darms, die sich in nichts von der auslösenden Reaktion einer geringen Menge korrespondierenden, d. h. in diesem Falle Schweineserum, unterscheidet. Wird nach dem Wechsel des Wasserbades demselben Darmstück noch einmal die gleiche Menge R. von 1,0 ccm zugegeben, so erhalten wir die gleichen wie in Kurve I beschriebenen, von uns als unspezifisch angesehenen kleinen Ausschläge. Ein weiterer Zusatz von abgestimmtem Serum, d. h. Schweineserum in diesem Falle zu demselben Darmstück läßt keine typischen Ausschläge mehr erkennen (Abb. 7, Kurve II).

c) *Besprechung.* Aus diesen beiden Versuchsanordnungen geht zunächst hervor, daß auf geringehomologe Serumgabentypische Kontraktionen erfolgen. Nachfolgende Gaben homologen und auch heterologen Serums sind wirkungslos. *Bei Anwendung größerer, heterologer Serummengen geht die Erkennbarkeit der Spezifität der Reaktion des Darms verloren.* Den Ausschlägen kann nicht mehr angesehen werden, ob sie mit dem abgestimmten, zur Präparierung benutzten Serum oder mit einem anderen Serum ausgelöst wurden. Es besteht also sozusagen eine gewisse Reizschwelle, unter der der Darm spezifisch abgestimmte Serumreaktionen zeigt. Bei Überschreitung dieser Reizschwelle reagiert der homolog präparierte Darm selbstverständlich in gleicher Weise wie vorher. Die Reaktion an sich verliert natürlich nicht durch gesteigerte adäquate Antigendosen ihre spezifischen, allergischen Eigenschaften; sie ist konstant und unabhängig von einer quantitativen Begrenzung nach oben. Bei einer gewissen Dosis (Reizgrenze) heterologen Serums aber spricht der Darm auch auf diesen Reiz wie auf einen serumspezifischen an. Dadurch wird nichts an der Qualität und Quantität der homologen Reaktion geändert, nur ist die Erkennbarkeit der Serumspezifität, d. h. ob

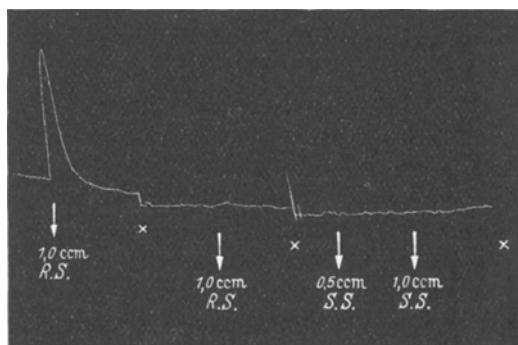


Abb. 7. Kurve 2. M. S. 692. Mit Schweineserum vorbehandeltes Tier. Auf Zusatz von 1,0 ccm Rinderserum großer Ausschlag. Erneuter Zusatz von 1,0 ccm Rinderserum kein Ausschlag. Auf Zusatz von 0,5 ccm Schweineserum kein Ausschlag. Auf Zusatz von 1,0 ccm Schweineserum kein Ausschlag.

sie mit minimalen Dosen homologen oder maximalen Dosen heterologen Serums ausgelöst wurde, schwierig bzw. unmöglich geworden. Es gibt also nicht immer und in jedem Falle, gleich unter welchen Bedingungen, am Darm nur eine *serumspezifische* Wirksamkeit, d. h. als spezifisch-allergisch anzusehende Reaktion, sondern auch durch heterologes Serum spezifisch-allergisch vortäuschende *parallergische* Reaktionen; diese sind von den Bedingungen, unter denen das Serum das anders sensibilisierte Darmstück trifft, im wesentlichen von der Konzentration des Serums oder der Menge der Antigene, abhängig. Die durch konzentrierte, heterologe Serum Mengen hervorgerufene parallergische Reaktion hat mit der spezifisch-allergischen Kontraktion insofern Gemeinsames, als ihre äußere Form (Kurve) die gleiche ist und sich auch *nur einmal auslösen läßt*. Auch nachträglicher Zusatz von abgestimmtem homologem Serum ergibt keinen neuen typischen Ausschlag, was auf *Absättigung der spezifischen Antikörper durch Parallergene* schließen läßt, d. h. in diesem Falle Absättigung der auf Schweineserumantigene gerichteten Antikörper durch Rinderserumallergene.

Daß die spezifische allergische Reaktion eine Frage der Dosierung des Antigens ist, zeigen auch noch die folgenden Kurven. Setzt man dem mit S. sensibilisierten Darm geringe Mengen (0,05 ccm) R. auch mehrmals hintereinander zu, so ergeben sich keinerlei Ausschläge; die spezifische Reaktion bei Zusatz von auf den Darm abgestimmten Serumantigenen (S.) in gleicher Menge von 0,05 ccm läßt dagegen sofort einen typischen und hohen Ausschlag erkennen. Diese Resultate finden sich mehrfach bestätigt. Vorausgegangene *geringe fremde Serumgaben*, die nicht zur Kontraktion führen, verhindern also die nachfolgende spezifische Reaktion mit korrespondierendem Serum nicht; *große Gaben fremden Serums* lösen dagegen kurvenmäßig typische Reaktionen aus wie solche mit geringen Mengen korrespondierenden Serums. Man kann sie als parallergische Reaktionen bezeichnen. Nach Auflösung der parallergischen Reaktion am Darm ist selbst durch mehrmaligen Zusatz auch größerer Mengen korrespondierenden Serums keine Reaktion mehr auszulösen.

Bei Vergleich der verschiedenen Kurven muß noch hervorgehoben werden, daß sowohl die Ruheausschläge als auch die auf Serumzusatz, was Größe und Form angeht, auch in der gleichen Versuchsserie sich nicht immer gleichen und somit nicht ohne weiteres untereinander vergleichbar sind. Es machen sich am Darm, wie überhaupt bei allen Versuchstieren gewisse Unterschiede bemerkbar, die wir als konstitutionell bezeichnen müssen. Zur Beurteilung der Kurven wurde der Ausschlag nur in Beziehung zu der Größe der Ruheausschläge beurteilt. Die Verschiedenheit letzterer war sehr groß und stand offenbar auch mit der Füllung des Darms in Beziehung. Andere Momente konnten, wie schon gesagt, sonst nicht dafür aufgefunden werden.

Bei den mit R. präparierten Meerschweinchen finden wir dasselbe Prinzip. Die mit R. sensibilisierten Darmstücke zeigen das gleiche Verhalten sowohl bei Zusatz von R. wie auch von S. Es erschien notwendig, auch ein R.-sensibilisiertes Tier als Ausgangspunkt der Darmversuche zu prüfen, da verschiedentlich von einer unterschiedlichen Wertigkeit von R. und S. im Serumallergieversuch gesprochen worden ist. Kleine Gaben von R. lösen typische Kontraktionen aus; nachfolgende Gaben zeitigen keine Reaktionen mehr. Die Art der Vorbehandlung spielt also bei den Darmschreibversuchen offenbar keine Rolle; die Ergebnisse sind die gleichen. Nach vorliegenden Untersuchungen scheint also die Spezifität der Serum-Darm-Reaktionen ein Schwellenwert zu sein. Die Spezifität bedeutet in gewisser Hinsicht einen Selbstschutz des Organismus insofern, als trotz der Sensibilisierung eine relative Nichtansprechbarkeit auf andersgeartete fremde Serumreize besteht. Diese Selbstschutzmaßnahme funktioniert aber nur innerhalb gewisser Grenzen. Sie wird offenbar gegenstandslos und unwirksam, wenn diese Schranke überschritten wird bei massivem Angebot fremder Serumantigene. Es spricht dann das Darmstück auf fremde Antigene an wie in der gleichen Weise schon weit früher auf homologe. Es tritt eine parallergische Reaktion auf, die mit der allergischen so viel Gemeinsamkeiten hat, daß beide nicht voneinander unterschieden werden können. Bleiben wir bei unseren Versuchen, so bezieht sich das vorläufig nur auf das Verhältnis von R. und S. im einfachen Darmschreibversuch.

Die unter 1. erzielten Resultate ergaben weitere wichtige Fragen, die der systematischen Prüfung wert erschienen. Wenn es tatsächlich so ist, daß die Erkennbarkeit spezifisch-allergisch-hyperergischer Reaktionen am isolierten Darmsegment unmöglich sein kann, da große heterologe (unspezifische) Serummengen die gleichen Kurvenbilder auslösen können wie geringe homologe (spezifische) Serummengen, um so mehr muß dann erst noch bewiesen werden, daß die durch fremde Serummengen erzielten Reaktionen auch wirklich parallergische und nicht toxische Reaktionen sind. Es muß ähnlich wie an der Haut der Kaninchen gezeigt werden, daß diese parallergischen Reaktionen bei einer Reizdosis auftreten, die für die normergischen Darmstückchen noch unterschwellig sind. Es kann dann mit Fug und Recht von einer parallergisch-hyperergischen Reaktion gesprochen werden. Die Frage lautet also, kurz präzisiert: Reagiert ein sensibilisiertes Darmstück auf heterologes Serum, bevor bzw. ohne daß das normergische Darmstück darauf anspricht? Bevor wir diese Versuche in Angriff nehmen konnten, waren jedoch noch weitere Vorversuche notwendig.

2. Vorversuche mit modifizierter Methode.

Bei der erwähnten Fragestellung ist es natürlich selbstverständlich, daß die obige Versuchsanordnung nicht ausreichte. Sie mußte daher

sinngemäß so abgeändert werden, daß jeweils drei verschiedene Darmstückchen in ein und demselben Bad aufgehängt werden konnten, nämlich ein S-vorbehandeltes, ein R-vorbehandeltes und ein unvorbehandeltes Darmstück. Zum besseren Verständnis kurz ein Wort über die Versuchsanordnung.

a) *Beschreibung der Versuchsanordnung.* An einem horizontal über dem Wasserbad angebrachten Stab sitzen 2 Schreibhebel, die einzeln verstellbar sind. Ferner geht von hier nach unten eine mehrfach gewinkelte Glasröhre, deren ausgezogener Fuß 3 Häkchen für die Muskelstückchen und in der Mitte eine Öffnung für die O_2 -Durchtreibung aufweist. Das obere Ende der Glasröhre steckt in einer kleinen Eisenröhre, die über dem oben erwähnten Horizontalstab herübersteht. An diesem überstehenden Ende ist der dritte verstellbare Schreibhebel angebracht. Die von den Schreibhebeln abgehenden Fäden gehen frei und senkrecht zu den Häkchen des Glasstabfußes. Neben der Einzelverstellung der Schreibhebel ist die Gesamtverstellung möglich neben der selbstverständlichen Senkrechtbewegung an dem Dreifuß, der den Horizontalstab trägt.

Das Darmbad ist ein Glasgefäß, in dem auf dem Boden von der Seite eine Glasröhre eingeführt wird, genau bis zur Mitte des Glases. Hier ist eine nach oben zeigende kleine Öffnung angebracht. Von der gegenüberliegenden Seite ist eine Glasröhre eingeführt, die am inneren Rand fast bis ganz nach oben hochgeführt und oben offen ist. An diese ist unten entgegengesetzt der Einführungsstelle in das Darmbad die Wasserstrahlpumpe angebracht. An dem obenbeschriebenen Röhrchen ist ebenfalls außen ein Schlauch angebracht, der zu einer Flasche mit Ersatzflüssigkeit für das Darmbad führt. Dieser ist wiederum eine Quecksilberluftpumpe vorgeschaltet, die mit einem Gummiballon betrieben wird.

Durch Druck auf den Gummiballon steigt die Quecksilbersäule hoch und diese drückt jetzt bei Sinken gleichmäßig die Flüssigkeit (sterile Tyrodelösung) in das Darmbad. Durch senkreiches Einströmen der Lösung von unten und Absaugung von oben wird eine schnelle und gleichmäßige Baderneuerung bewirkt, ohne daß einerseits Strömungen entstehen, die die Muskelstückchen von den Glashäkchen spülen würden oder andererseits störende Bewegungen an den Schreibhebeln bewirkt würden. Ein Abnehmen der Schreibhebel von dem Kymographion ist also während des Badwechsels nicht notwendig.

Die Reservelösung zum Nachfüllen steht in einem auf $38^{\circ}C$ regulierten Brutschrank, der hoch über der Apparatur angebracht ist und aus dem ein Schlauch herausgeführt ist. Dieser geht zur Ersatzflasche, in deren Korken zwei kleine Gläsröhrchen eingeführt sind. Während des Versuches sind diese beiden kleinen Röhrchen unter sich mit einem Schlauch verbunden. Beim Nachfüllen wird von einem der Röhrchen der Schlauch abgenommen und ein kleiner Trichter aufgesetzt, zu dem der aus dem Brutschrank kommende Nachfüllschlauch geführt wird. Durch diese Anordnung ist ein rasches Nachfüllen von Tyrodelösung in die an die Quecksilberpumpe angeschlossene Flasche möglich, ohne daß größere Temperaturverluste der Lösung eintreten.

Es ist selbstverständlich, daß diese Flasche in dem automatisch regulierten Wasserbad von $38^{\circ}C$ steht. Daneben haben außer dem Darmbad noch die 3 Gläschchen mit den Reservedarmstücken Platz. Wie im Darmbad, so werden auch in diesen 3 Gläschchen Röhrchen eingeführt, die für Sauerstoffdurchperlung sorgen; die zuführenden Schläuche lassen durch angebrachte Klemmen die Sauerstoffzufuhr bequem regulieren. Die übrigen Einzelheiten sind wie üblich und nicht besonders erwähnenswert.

b) Vorversuche mit frischen toluolhaltigen und -freien Rinder- und Schweineseren. In den bisherigen Versuchen waren stets Seren, die zwecks besserer Haltbarkeit und Keimfreiheit mit Toluol versetzt waren,

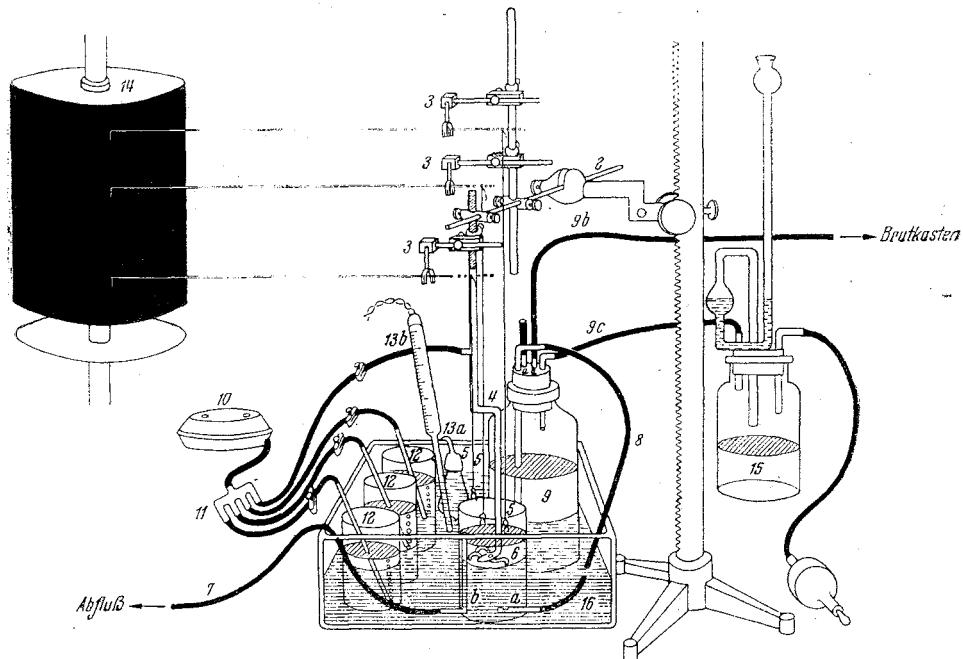


Abb. 8. 1 Dreifuß mit verstellbarem Haltearm; 2 Querstab; 3 Schreibhebel am zum Querstab vertikalen Stab; 4 gewinkelte Glasröhre mit horizontaler Fuß, drei Hähnen und zentraler nach oben gerichteter Öffnung für O₂-Durchperlung. Am Kopf der dritte Schreibhebel. Oberhalb des Winkels Mundstück für Schlauchansatz; 5 Fäden mit Haltepinzetten für die Darmstückchen, befestigt an horizontalen Schreibhebeln; 6 Darmbad mit an entgegengesetzter Stelle eingeführten Glasröhren, a horizontal auf dem Boden liegend bis zur Mitte des Bades reichend, kurz vor dem vorderen geschlossenen Ende eine nach oben kleine Öffnung; b nach Eintritt in das Darmbad rechtwinkelig am Glasrand aufsteigend bis zur Flüssigkeitshöhe; 7 Wasserstrahlpumpe außen an 6b befestigt; 8 Schlauch für Flüssigkeitzzufuhr von der Ersatzflasche; 9 Ersatzflasche; a zwei kleine Röhrchen durch abnehmbaren Gummischlauch untereinander zu verbinden; b Zufuhrschlauch aus der Reserveflasche im Brutschrank; c Zufuhrschlauch zur Quecksilberluftpumpe; 10 Motor für Luftzufuhr; 11 Verteiler mit vier Schläuchen und Regulationsklemmen; 12 Gefäße für Reservetarmstücke; 13 automatische Temperaturregelung; a Kohlenfadenlampe; b Thermometer; 14 Registriertrömmel (Kymographion); 15 Quecksilberluftpumpe; 16 Wanne für Darmbad.

benutzt worden. Diese Sera wurden auf Eis aufbewahrt. Bei den Darmschreibversuchen waren sie immerhin 30 Tage alt. Da die Sera sich bekanntlich bei längerer Lagerung verändern, so mußte diese Fehlerquelle noch ausgeschaltet werden. Wir benutzten daher in den nächsten Versuchen nur frische Sera, die bei jeder präparierenden, subcutanen Injektion wie auch bei dem Hauptversuch jeweils neu gewonnen wurden.

Weiterhin mußten wir noch einem anderen Einwand begegnen, nämlich dem der Toluolreaktion. Um einen evtl. Einfluß des Toluols kennenzulernen bzw. später auszuschalten, versetzten wir deshalb den einen Teil des R. und S. mit Toluol (R. m. T.; S. m. T.) in der gewöhnlichen Weise, während die andere Hälfte ohne Toluolzusatz (R. o. T.; S. o. T.) blieb. Es wurde dann in jeder Reihe mit toluolhaltigen oder -freien Seren operiert. Die Serum Mengen wurden aus diesem Grunde so klein gehalten, daß keine serumspezifischen Ausschläge zu erwarten waren, um evtl. Toluolreaktionen besser zu übersehen. Die Vorteile der gewählten Versuchsanordnung liegen auf der Hand. Es ist vielleicht zu entscheiden, ob spezifische oder unspezifische Reaktionen vorliegen. Die Darmstückchen in ein und demselben Bad kontrollieren sich sozusagen gegenseitig selbst, die Kontrolle der Kurvenausschläge ist auf diese Weise sehr viel eindeutiger. Das Bad, in der die Darmstückchen aufgehängt waren, war selbstverständlich viel größer, etwa 200 ccm, entsprechend die Serumkonzentration eine andere und viel geringere, da immer nur 0,1 ccm und niedrigere Mengen in Anwendung kamen.

Versuchsprotokolle. Die Meerschweinchen wurden, wie angegeben, entweder mit S. m. T., S. o. T. oder R. m. T., R. o. T. in typischer Weise vorbehandelt. Zum Versuch wurden jeweils aus einer Gruppe ein Tier und eine zugehörige Kontrolle genommen, so daß immer 3 Tiere im Darm schreibversuch waren. Die zugesetzten Sera entsprachen denen der Vorbehandlung. Bei 3 Tieren wurden alle Sera in mehreren Versuchen nacheinander gegeben. Die Kurvennummern geben an, daß jeweils neue Darmstückchen zum Versuch kamen.

Tier Nr. 6, 3 und Kontrolle (unvorbehandelt). Nr. 6 vorbehandelt mit S. o. T., Nr. 3 mit S. m. T.

Kurve 1. Auf Zusatz von 0,05 ccm R. o. T. kein Ausschlag, Zusatz von 0,05 ccm S. o. T. kein Ausschlag. Die Auf- und Abwärtsbewegungen sind als Tonusschwankungen unabhängig vom Serumzusatz anzusehen. Nr. 6 oben, Nr. 3 Mitte, Kontrolle unten.

Kurve 2. Auf Zusatz von 0,05 ccm R. m. T. kein Ausschlag. Zusatz von 0,05 ccm S. m. T. kein Ausschlag. Keine Toluolreaktionen. Wechsel der Darmstückchen an den Schreibhebeln und des Serums gegenüber Kurve 1. Auf Zusatz von 0,05 ccm R. o. T. keine Reaktion.

Kurve 2a. Zusatz von 0,05 ccm S. o. T. kein Ausschlag. Darmstückchen aufgehängt wie in Kurve 1 (Nr. 6 oben, 3 Mitte, Kontrolle unten). Gleiche Reihenfolge der Serumgabe.

Kurve 3. Auf Zusatz von 0,05 ccm S. m. T. Reaktion von Nr. 6 (Vorbehandlung mit S. o. T.). Keine Toluolreaktion, da keine Ausschläge an den anderen Darmstücken. Die Ansprechbarkeit des einen Darmstückes ist auf graduell höhere Sensibilisierung und Empfindlichkeit zurückzuführen, wenn man die nicht ganz typische Reaktion als serummäßig bedingt ansehen will. Eine Toluolreaktion liegt nicht vor, man könnte an eine solche evtl. denken, wenn die Reaktion Nr. 3 betroffen hätte (Toluol als Hapten!). Nachfolgende Gabe von 0,05 ccm R. m. T. ergibt keine Reaktion. Anordnung der Darmstückchen wie bei Kurve 1.

Tier Nr. 5, 17 und Kontrolle (unvorbehandelt). Nr. 5 vorbehandelt mit S. m. T., Nr. 17 mit R. m. T.

Kurve 4. Auf Zusatz von 0,1 ccm S. m. T. keine Reaktion. Nachfolgende Gabe von 0,1 ccm R. m. T. keine Reaktion. Oben Nr. 5, Mitte Nr. 17, unten Kontrolle. Tonussteigerung von Nr. 17, weder Serum noch Toluolreaktion.

Kurve 4a. Auf Zusatz von 0,05 ccm R. m. T. kein Ausschlag. Nachfolgende Gabe 0,05 ccm S. m. T. keine Reaktion.

Kurve 5. Auf Zusatz von 0,2 ccm S. m. T. kein Ausschlag. Zusatz von 0,2 ccm S. m. T. keine Reaktion. Zusatz von 0,02 ccm S. m. T. keine Reaktion, Zusatz von 0,2 ccm S. m. T. keine Reaktion. Mehrfache unterschwellige Gaben führen nicht zu typischen Kontraktionen. Auch keine Toluolreaktion an den Darmstückchen zu erkennen.

Zusatz von 0,1 ccm R. m. T. keinerlei Reaktion. Tonusschwankung der Kontrolle, die Nr. 17 mit hochführt.

Kurve 6. Auf Zusatz von 0,1 ccm S. m. T. keine Reaktion an allen Darmstückchen. Zusatz von 0,2 ccm R. m. T. und 0,8 ccm R. m. T., keine Reaktion.

Tier Nr. 8, 11 und Kontrolle (unvorbehandelt). Nr. 8 mit S. o. T., Nr. 11 mit R. o. T. vorbehandelt.

Kurve 7. Auf Zusatz von 0,1 ccm R. o. T. typische Kontraktion des mit korrespondierendem Serum vorbehandelten Darmstückes. Auf nachfolgende Gabe von 0,1 ccm S. o. T. keine Reaktion des entsprechenden Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle. Reaktion von Nr. 11 serummäßig bedingt.

Kurve 8. Auf Zusatz von 0,1 ccm S. o. T. keine Reaktion. Spontanreaktion sehr spät an beiden vorbehandelten Darmstücken, die nicht auf Serumzusatz bezogen werden kann. Das gleiche Bild später noch einmal, aber in kürzerem Abstand nach der Serumgabe (0,1 R. o. T.). Der zeitliche Abstand ist zu groß, als daß die Kontraktionen auf Serum oder Toluol bezogen werden könnten. Die Ursache der Ausschläge muß offen bleiben. Die 2. Reaktion bei Zusatz toluolfreien Serums ist beweisend, daß keine Toluolreaktion vorliegen kann.

Tier 16, 4 und Kontrolle (unvorbehandelt). Nr. 16 mit R. m. T., Nr. 4 mit S. m. T. vorbehandelt.

Kurve 10. Auf Zusatz von 0,05 ccm S. m. T. keinerlei Reaktion. Erneute gleich große Gabe ergibt keine Reaktion. Zusatz von 0,1 ccm S. m. T. keine Reaktion. Zusatz von 0,1 ccm R. m. T. ebenfalls keine Reaktion.

Kurve 11. Keine Reaktion auf Zusatz von 0,1 ccm S. m. T.. Zusatz von 0,1 ccm R. m. T. ergibt ebenfalls keine Reaktion.

Kurve 12. Keine Reaktion auf zweimaligen Zusatz von 0,1 ccm S. m. T. Zusatz von 0,1 ccm R. m. T. kein Ausschlag. Zusatz von 0,1 ccm S. m. T. kein Ausschlag. Zusatz von 0,1 ccm R. m. T. kein Ausschlag. Selbst mehrfacher Serumzusatz nicht reaktionsauslösend. Auch keinerlei Anhalt für Toluolreaktion.

Fassen wir die Ergebnisse noch einmal zusammen, so stellen wir fest, daß im allgemeinen bei 0,05 ccm spezifischen Serums eine spezifische Reaktion nicht stattfindet. Mengen von 0,1 ccm verhalten sich ebenso. Bei 2 Versuchen jedoch ist jeweils eine typische Reaktion erfolgt. Daß der Toluolzusatz, und darauf kam es ja hier in erster Linie an, keine erkennbare Rolle spielt, kann aus den Kurven mühe los abgelesen werden. In Kurve 3 kamen Tier 6 (S. o. T.) und Tier 3 (S. o. T.) zur Verwendung. Es reagiert auf Zusatz von S. m. T. Nr. 6 in typischer, d. h. serumspezifischer Weise, während Tier 3 nicht reagiert. Es ist also festzustellen, daß in Mengen, mit denen durch spezifisches Serum keine Darmreaktion hervorgerufen werden konnte, auch keinerlei Toluolreaktionen sich

erkennen ließen. Es kann daher als erwiesen gelten, daß im Darmbeschreibversuch bei den in Anwendung gekommenen Serum Mengen das Toluol vollkommen harmlos und daher zu vernachlässigen ist. Eine Toluolwirkung gibt es in diesen Grenzen nicht, der Toluolzusatz ist für die Darmreaktionen in der Tat unwesentlich. Bei derartigen minimalen Konzentrationen des Serums fallen auch jegliche, gleichwie geartete unspezifische Reaktionen aus.

In 2 Kurven wurde aber trotz der geringen Serum Mengen eine Darmreaktion erzielt. Die Ausschläge sind als typisch anzusehen (Kurven 3, 7). Diese Tatsache zeigt aber wieder einmal, daß eine quantitative Bestimmung der minimalsten, reaktionsauslösenden Serum dosis sehr schwierig ist. Offenbar gibt es nicht nur konstitutionell bedingte Verschiedenheit der Reaktion mehrerer Tiere einer Gattung untereinander, sondern auch eine gewisse Variationsbreite an sich gleicher, isolierter Organteile. Nur so ist es zu erklären, daß Darmstückchen auf einen Reiz nicht ansprechen, während bei Wiederholung des Versuches an anderen Darmstückchen desselben Tieres unter den gleichen Bedingungen plötzlich eine typische Reaktion auftritt. Die letzterwähnten Kurven sind aber typisch, serummäßig bedingt und jedenfalls unabhängig vom Toluol.

c) *Besprechung.* Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind klar und einfach und waren vorauszusehen. Dennoch hielten wir diese Vorversuche aus eingangs erwähnten Gründen für notwendig. Es wurde bewiesen, daß auch bei allergisch-hyperergischen Reaktionen am überlebenden Dünndarmsegment der geringe Toluolzusatz zum Serum keinen erkennbaren Einfluß ausübt. Weiterhin konnte wieder einmal mehr gezeigt werden, wie verschieden die individuell-konstitutionelle Reizbarkeit sein kann und wie, damit verbunden, es schwierig, wenn nicht gar unmöglich sein kann, eine absolute minimale reaktionsauslösende Reizdosis zu bestimmen.

Sind diese Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen naheliegend, so müssen wir doch noch kurz etwas Besonderes aus dieser Versuchsreihe hervorheben, was bei näherer Betrachtung der Kurve 7 auffällt. Bei erstmaligem Zusatz von Serum ergibt sich eine typische Reaktion am zugehörigen Darmstück. Wird kein Badwechsel vorgenommen, so kann durch nachfolgenden adäquaten Reiz das andere Darmstück nicht zur Reaktion gebracht werden. Diese Feststellung sei hier schon gemacht. Sie kann als Ausnahme erscheinen. Wir werden aber in der nächsten Versuchsreihe sehen, daß dies eine fast konstante Regel ist, die bei Variierung der Versuchsanordnung erst aufgehoben werden kann. *Vorwegnehmend sei gesagt, daß es sich hierbei um eine Hemmung allergischer Reaktionen an dem einen Darmstück durch vorausgegangene allergische*

Reaktion an dem zweiten, im gleichen Wasserbad befindlichen Darmsegment handelt, ein Ergebnis, das erst im Zuge der Besprechung der Ergebnisse der nächsten Versuchsreihe eingehender behandelt werden soll.

II. Reaktionen an gleichzeitig mehreren Dünndarmsegmenten.

1. Die allergischen Serum-Darm-Reaktionen.

Nach Erledigung der Vorversuche, die uns über gewisse Fragen eine Aufklärung gaben, wurden jetzt die Darmreaktionen mit modifizierter Methode nochmals eingehend geprüft. Obschon wir keine Unter-

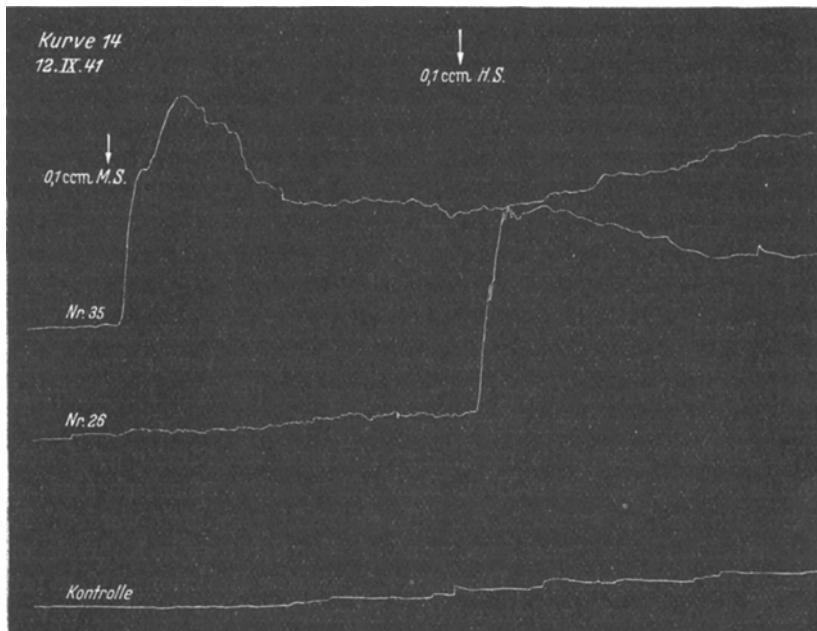


Abb. 9. Kurve 14. Zusatz von 0,1 ccm Menschen serum. Typische Kontraktion des M.-Darmes (Nr. 35). Erst auf nachfolgende Gabe von 0,1 ccm Hammelserum spezifische Kontraktion des H.-Darmes. Keine Reaktion der Kontrolle.

schiede zwischen altem und frischem, toluolhaltigem und -freiem Serum erkennen konnten, benutzten wir nur jeweils frisch gewonnenes Serum. Unterschiede in den verschiedenen Serumarten konnten ebenfalls nicht ermittelt werden. Für die Wahl des Serums waren daher keine anderen Gründe als lediglich die der leichteren Beschaffbarkeit maßgebend. Es kamen Menschen- (M.) und Hammelsera (H.) in Anwendung.

Es ist versuchstechnisch als wesentlich zu betrachten, daß die Tiere 24 Stunden vor dem Versuch nüchtern gelassen wurden. Bei Herausnahme des Dünndarmes fand sich dieser infolgedessen immer leer.

Dadurch war die Spontanmotilität erhöht, die dann auch noch länger als sonst anhielt. Die Vorteile, die sich dadurch für die Versuche ergaben, liegen auf der Hand.

Bei den sich spontan sehr lebhaft bewegenden Darmsegmenten ist die Empfindlichkeit für spezifisches Serum nicht erhöht, wie man vielleicht zunächst annehmen könnte. Mengen von 0,05 cem sind auch hier ein Grenzwert, der nur noch gelegentlich reizauslösend wirkt, meist aber für homologe Darmstücke unterschwellig ist. Es darf natürlich die Empfindlichkeit nicht mit der Motilität verwechselt werden. Es ist klar, daß ein lebhaft sich bewegender Darm mit hohen Ruheausschlägen auch hohe Reizausschläge zeigt. Die Reizschwelle für Serum ist jedoch im wesentlichen unverändert. Die hohen Ausschläge aber werfen Probleme rein technischer Art auf für die Kurve selbst. Es ist sehr schwierig, die Hebel übereinander auf der Trommel schreiben zu lassen, ohne daß sie einerseits ineinanderhaken oder andererseits über den Trommelrand hinausgehen. Weiterhin ist zu bemerken, daß die *lebhaften* Darmsegmente von den trägen geringgradig abweichende Kurvenbilder zeigen können. Während der typischen Reaktion hört die Spontanmobilität oft nicht ganz auf. Das äußert sich dahin, daß im aufsteigenden Kurvenschenkel häufig eine Treppenbildung zu finden ist. Diese Treppenbildung darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Reaktionen typisch und serumspezifisch sind. An Stelle der ausführlichen Versuchsprotokolle sei ihre tabellarische Übersicht wiedergegeben (Tabelle 1). Mehrfach und interessant sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe.

Auch bei vorliegender modifizierter Versuchsanordnung zeigt sich, daß in der Tat die Serum-Darm-Reaktionen streng spezifisch sind; es kann also an der Spezifität der Allergie nicht gezweifelt werden. Es findet sich auf Zusatz eines korrespondierenden Serums eine Kontraktion immer nur des zugehörigen Darmstückes, nie eine Reaktion an dem mit heterologem Serum vorbehandelten Darmstück oder an den unvorbehandelten Kontrollen. Diese Spezifität gilt mit Einschränkung für die angewandten geringen Serummengen von 0,05—0,1 cem auf ein Darmbad von etwa 200 cem, wobei nochmals vermerkt wird, daß 0,05 cem im angegebenen Badvolumen den auslösenden Grenzwert auch für spezifische Serum-Darm-Reaktionen darstellt. In den meisten Fällen ist diese Menge unwirksam, kann aber gelegentlich doch reizauslösend wirken. Selbstverständlich vermögen diese Mengen niemals das heterolog sensibilisierte Darmsegment zur Reaktion zu bringen, geschweige denn die Kontrolle.

Neben der Bestätigung der Spezifität ergab sich aber noch weiter die Eigentümlichkeit, daß im gleichen, nicht gewechselten Darmbad die spezifische Kontraktion mit gleicher Menge homologen Serums an dem 2. Darmstück nicht auszulösen war. Nur eine Erhöhung der homologen

Tabelle 1.

Kurve Nr.	Tiere	Vorbe-handlung	Zusatz in ccm		Reaktion	
			1	2	1	2
13 (12. 9. 41)	35	M.	0,05		Ø	
	26	H.	H.		+	
14	35		0,1	0,1	+	Ø
	26		M.	H.	Ø	+
15	35		0,05	0,05	+	Ø
	26		M.	H.	Ø	Ø
16	36	M.	0,05	0,05	Ø	Ø
	33	H.	M.	H.	Ø	Ø
17	36		0,1	0,1	+	Ø
	33		M.	H.	Ø	Ø
18	36		0,1	0,1	+	Ø
	33		M.	H.	Ø	Ø
19 (24. 9. 41)	28	H.	0,1	0,1	+	Ø
	42	M.	H.	M.	Ø	Ø
20	28		0,1	0,1	+	Ø
	42		H.	M.	Ø	Ø
21 (24. 9. 41)	43	M.	0,1	0,1	+	Ø
	29	H.	M.	H.	Ø	+
22	43		0,05	0,05	Ø	+
	29		H.	M.	+	Ø
23	43		0,05	0,05	Ø	(+)
	29		H.	0,3 M.	+	Ø

Serumdosis brachte das korrespondierende Darmstück zur Reaktion. Wir kommen gleich noch ausführlich hierauf zu sprechen.

Als drittes Ergebnis dieser Versuchsreihe, eng mit dem vorigen zusammenhängend, konnte festgestellt werden, daß einerlei, wie die Reihenfolge des zugegebenen Serums war, sich sowohl die Spezifität als auch die Schwierigkeit der zweiten spezifischen Reaktionsauslösung bestätigte. Die Reihenfolge des gegebenen Serums spielte, wie durch mehrfachen Wechsel erprobt, keine Rolle, womit die Bedeutungslosigkeit der Qualität des Serums, wie in allen bisherigen Versuchsreihen, erneut bewiesen ist.

2. Besprechung.

Ein näheres Eingehen auf die wiederholte Bestätigung der Spezifität der anaphylaktischen Reaktion erübrigt sich. Unsere besondere Aufmerksamkeit wird vielmehr durch das Verhalten der 2. Darmstücke beansprucht. Wir wiesen schon in den vorigen Versuchsreihen darauf hin, daß nach einmaliger Zugabe von Serum, die zur Kontraktion des zugehörigen Darms führt, keine Reaktion mehr an dem anderen Darmsegment durch gleiche Mengen dementsprechend korrespondierenden Serums ausgelöst wird. Voraussetzung hierbei ist, daß das Darmbad

nach der ersten kontraktionsauslösenden Serumzugabe nicht gewechselt wird. Dieser zunächst vereinzelte Befund konnte in der laufenden Versuchsreihe häufiger erhoben werden (s. Abb. 10, Kurven 15, 17, 18, 19, 20). Seine Regelmäßigkeit spricht dagegen, daß es sich um Zufallsbefunde oder Ergebnisse handeln könnte, die nicht mit dem Serum in Zusammenhang stünden. Zunächst waren wir über diese Ergebnisse überrascht. Es wollte nicht gelingen, das 2. Darmstück zur

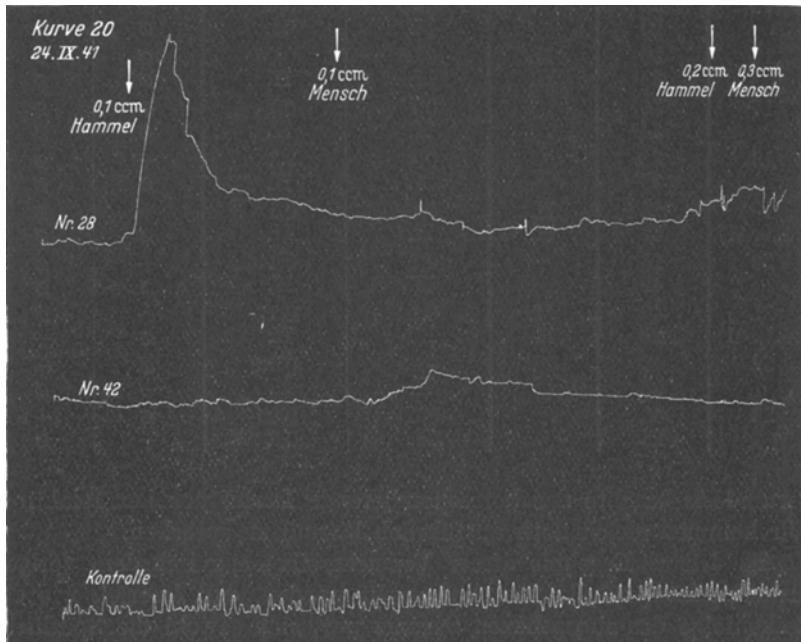


Abb. 10. Kurve 20. Typische spezifische H.-Darmreaktion (Nr. 28) auf Zusatz von spezifischem Hammelserum. Nachfolgender Zusatz von 0,1 ccm Menschenserum ergibt keinerlei Reaktion am entsprechenden Darmstück. Wiederholte Gaben von Hammel- und Menschenserum bleiben ebenfalls reaktionslos.

Kontraktion zu bringen auf homologe Serumgabe. Im Anfang der Versuchsreihe hatten wir jedoch den Beweis, daß dies prinzipiell doch möglich sein mußte (s. Abb. 9, Kurve 14). Es galt die Gesetzmäßigkeit dieses Verhaltens zu beweisen und damit Zufall oder Versuchsfehler auszuschalten. Theoretische Überlegungen führten uns zu der Überzeugung, daß durch die erste spezifische Kontraktion ein Stoff entstehen müßte, der das nachgegebene Serum in den angewandten Mengen zu hemmen imstande ist. Daß dieser Hemmungsstoff nicht einfach das vorhergegebene Serum sein konnte, zeigten uns die Vorversuche an den einzeln aufgehängten isolierten Dünndarmsegmenten. Es konnten hier geringe heterologe Serumgaben, die zu keiner Darmreaktion führten,

die nachfolgende serumspezifische Reaktion durch geringe Mengen homologen Serums nicht verhindern. Also muß gefolgert werden, daß durch die Kontraktion, d. h. die erste Antigen-Antikörper-Reaktion ein Hemmungsstoff frei wird, und zwar in einem Maße, daß er die gleiche Antigenmenge, der er seine Entstehung verdankt, zu paralysieren imstande ist.

Sind diese theoretischen Überlegungen richtig, so muß es auch durch Umgehung dieses vorläufig noch unbekannten Stoffes möglich sein, die 2. serumspezifische Reaktion an dem zugehörigen anderen Darmstück auszulösen. Das kann auf zweierlei Weise geschehen. Durch Badwechsel kann dieser Stoff selbstverständlich fortgeschafft werden. Es lag uns aber daran, den Hemmungsstoff in loco zu überwinden, ohne dabei, was ja das Nächstliegende wäre, die Serumdosis zu erhöhen. Es wurde deshalb die gleiche geringe Serummenge dicht bei dem betreffenden Darmstückchen in das Bad getropft. Wir sind uns bewußt, daß dieser Kunstgriff praktisch einer Konzentrationserhöhung der Antigene (also einer gesteigerten Serumdosis) gleichkommt.

Durch die mitgeteilte Methode gelingt es nun in überraschender Weise, die Wirkung des Hemmungsstoffes zu umgehen und damit regelmäßig im gleichen Darmbad eine zweite serumspezifische Kontraktion am homolog präparierten Darmstück auszulösen. Was zunächst nur zufällig bzw. einmal geschehen (s. Abb. 9, Kurve 14), konnte dann wunschgemäß regelmäßig hervorgerufen werden (Kurve 21, 22, 23). Wenn oben festgestellt worden war, daß 0,05 ccm homologes Serum für den zugehörigen Darm meistens eine unterschwellige Reizdosis war (s. auch Kurve 16 dieser Versuchsreihe), so genügte erklärlicherweise diese Menge bei eben mitgeteilter Methode durchaus, um nicht nur die erste, sondern auch die zweite serumspezifische Darmreaktion im gleichen Darmbad trotz des Hemmungsstoffes auszulösen. Zur besseren Übersicht s. Tabelle 1.

Wir hegen nach den erzielten Resultaten dieser Versuchsreihe keinen Zweifel an der Existenz eines Stoffes, der aus der Antigen-Antikörper-Reaktion entstehen muß. Das Produkt dieser Reaktion ist uns stofflich unbekannt. Es ist müßig, darüber Betrachtungen rein theoretischer Art anzustellen. Es sei festgestellt, daß er nur nach erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion, in diesen Versuchen kenntlich an der spezifischen Darmreaktion, auftritt. Durch vorausgehende heterologe Serumgabe allein ohne Darmreaktion entsteht er nicht oder, vorsichtiger gesagt, wenigstens nicht in erkennbarem Maße. Interessant ist ferner, daß er offenbar durch 0,1 ccm Serum in so reichlicher Menge entsteht, daß er die gleiche nachfolgende Serumdosis zu paralysieren imstande ist.

Von verschiedenen Seiten ist angegeben worden, daß das Histamin oder verwandte, sog. H.-Substanzen bei der Antigen-Antikörper-Reaktion

entstehen würden, und daß diese Sekundärsubstanzen verantwortlich seien für die anaphylaktischen Phänomene. Wir haben deshalb in mehreren Darmschreibversuchen uns eine Verdünnungsreihe von 0,0001 bis 0,0012 Histamin in steriler Lösung hergestellt. 0,5—2,0 ccm dieser Flüssigkeit von der schwächsten bis zur stärksten angegebenen Konzentration wurden zuerst dem Darmbad zugesetzt. Es erfolgte niemals eine Kontraktion weder der präparierten Darmstücke noch der Kontrolle. Weiter waren diese Mengen von Histamin nicht imstande, nachfolgende Serumgaben zu hemmen, denn die Darmreaktionen liefen ab wie gewöhnlich. Hieraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die besprochene Hemmungssubstanz nicht Histamin ist.

Folgender möglicher Einwand gegen die Existenz dieses Hemmungsstoffes mag noch entkräftet werden. Durch die erstmalige Serumgabe entsteht in dem sauerstoffdurchperlten Darmbad infolge der Vermischung mehr oder weniger reichlich Schaum an der Oberfläche des Bades. Nachfolgende Gaben könnten durch diese Schaumbildung an der Vermischung und damit an dem Zutritt zum 2. Darmstück verhindert werden. In unseren Versuchen ist diese mechanische Möglichkeit der Hemmung aber stets durch vorherige Wegnahme des gebildeten Schaumes beseitigt worden. Es bleibt also tatsächlich nur die Existenz eines vorläufig materiell noch unbekannten Hemmungsstoffes anzunehmen.

Diese Ergebnisse schlagen eine gedankliche Brücke zu den mikroskopisch erhobenen Hautbefunden der bereits wiedergegebenen Versuchsreihe der Kaninchen sowie zu den unten noch aufzuführenden Hautbefunden der Meerschweinchen aus diesen Versuchsreihen. Wir halten es durchaus für möglich, daß die Phänomene der Ablenkung der Entzündung *in vivo* sowie des Hemmungsstoffes *in vitro* einen inneren Zusammenhang haben. Sie waren geeignet, die weiteren Untersuchungsmethoden der eingangs gestellten Frage der parallergischen Reaktion an sensibilisierten Versuchstieren entscheidend zu beeinflussen.

3. Die parallergischen Serum-Darm-Reaktionen.

Wenn in den vorhergehenden Untersuchungen die Spezifität der allergischen Darmreaktionen sich bestätigt fand, so soll in den folgenden Untersuchungen dargetan werden, daß die Spezifität der Allergie nur ein Schwellenwert ist. Die durch Sensibilisierung hervorgerufene Reaktion bzw. Leistungssteigerung bezieht sich innerhalb gewisser Grenzen auf das homologe Serum. Bisher wurde, soweit in der Literatur ersichtlich, hauptsächlich das Augenmerk darauf gerichtet, die Spezifität der Serum-Hyperergie durch minimalste Dosen zu erkunden und zu beweisen. Es wurde also sozusagen im Bereich des unteren Grenzwertes der Hyperergie, der mit der Spezifität der Allergie identisch ist, gearbeitet. Es ist aber von vornherein anzunehmen, daß bei der Existenz eines Minimalwertes, bei der die Spezifität beginnt, auch ein Maximalwert

vorhanden sein muß, bei der sie aufhört. Was geschieht bei Überschreiten des Maximalwertes? Geht mit der Spezifität auch die hyperergische Reaktion an und für sich verloren, d. h. ist der Maximalwert bereits ein toxischer Wert, der auch normergische Darmstückchen zur Reaktion zwingt? Von der Entscheidung dieser Fragen hängt die Frage der Existenz parallergischer Reaktionen überhaupt ab. Gibt es typische Darmkontraktionen auf heterologen Serumreiz ohne Mitbeteiligung normergischer Darmstückchen, so sind diese Reaktionen sehr wahrscheinlich parallergischer (hyperergischer) Natur.

Die Ergebnisse der vorigen Versuchsreihe waren geeignet, die weiteren Untersuchungsmethoden der eingangs gestellten Frage der parallergischen Reaktion an sensibilisierten Versuchstieren zu beeinflussen. Es war anzunehmen, daß der Hemmungsstoff eine parallergische Reaktion ebenso unterdrücken könnte wie die allergische. Infolgedessen wurde nach einigen tastenden Proben die Dosis auf 5,0 ccm Serum erhöht, am Ende eines Versuches, wenn die Darmstückchen schon ermüdet waren, auf 10,0 ccm. Bei Verwendung zweier verschieden präparierter Dünndarmsegmente ist zwar durch Zugabe eines Serums eine Kontraktion des entsprechenden Darmstückes zu erwarten, aber auch die Entstehung des Hemmungsstoffes. Wie dieser die spezifisch-allergische Reaktion verhinderte, so könnte er ebenfalls die hier in Frage stehenden parallergischen Reaktionen erschweren. Wir sahen, daß man den Hemmungsstoff durch Konzentrationserhöhung der Antigene überwinden kann. Doch ist mit der Konzentrationserhöhung auch immer mehr die Wahrscheinlichkeit der Reaktion des normalen Darmstückes gegeben, dessen Reaktion eine parallergische Reaktion verdeckt: Das Problem liegt darin, die Konzentrationserhöhung zu finden, bei der homologe und heterologe Darmstücke reagieren ohne Mitbeteiligung der Kontrolle, weil anderenfalls ja nicht von allergischen und parallergischen, sondern toxischen Reaktionen die Rede sein könnte.

Wir bemerkten, daß infolge der Nüchternheit der Versuchstiere die Darmstückchen bedeutend besser und länger schrieben. Durch die Verwendung und Präparierung von drei Dünndärmen wurde jedoch noch viel Zeit verloren. Wir gingen jetzt so vor, daß wir die Meerschweinchen leicht narkotisierten, dann die Carotiden durchtrennten und dann weiter, wie eben angegeben, verfuhren. Der Nackenschlag und die weitere Behandlung ist immerhin für den Darm eine erhebliche Schockwirkung, die offenbar aber durch die Narkose gedämmmt wird. Der Darm wird durch die Narkose ruhig gestellt. Die Latenzzeit ist ziemlich lang und reicht für die Vorbereitung des Versuches vollkommen aus. Der Darm schreibt nach der Erholung dann besser und auch länger, so daß wiederholt Stückchen nachgesetzt werden können. Irgendeine ungünstige Beeinflussung der Darmreaktionen durch die Narkose konnte nicht

festgestellt, dagegen wohl eine größere Schonung durch die Narkose beobachtet werden. Auch jetzt gibt es individuelle Motilitätschwankungen, doch sind die Differenzen im allgemeinen nicht mehr so groß.

Zum Verständnis der nachfolgenden Kurven noch folgende Erläuterungen. Die Kurven der letzten Versuchsreihe hatten gezeigt, daß für die typischen spezifischen Ausschläge die Trommel zu klein war. Es wurde daher das Darmstückchen für den obersten Schreibhebel *vor* der Hebelachse angebracht, so daß Kontraktionen den Hebel nach unten ziehen bzw. schreiben lassen, während die übrigen Hebel wie sonst nach oben schreiben. Die Kontrolle ist nach wie vor unten angebracht, 5 Kurven (bis 26) wurden so geschrieben. Es zeigte sich aber, daß diese Anordnung nicht vorteilhaft war und die Hebel sich gegenseitig behinderten. Daraufhin wurde die alte Schreibweise wieder angewandt und dafür das Kurvenpapier so aneinander geklebt, daß die halbe Höhe zusätzlich für die Kurvenzeichnung gewonnen wurde. Das Aneinanderkleben verursachte Wellenbildung auf dem Papier. Hieraus erklären sich die Schönheitsfehler, die fast jeder Kurve eigen sind. Ihr Klettern ist oft ungleichmäßig treppenförmig, bedingt durch die Wellenbildung des geklebten Papiers. Es leidet dadurch nur das klassische Aussehen des Kurvenbildes, an der serummäßigen Bedingtheit ist aber kein Zweifel, besonders wenn man die heftigen Kontraktionen der Darmstückchen auch noch im Versuch beobachten konnte.

Versuchsprotokolle. Tier Nr. 768/50, 766/67 und Kontrolle 966/67 (unvorbehandelt). 768/50 mit P., 766/67 mit M. vorbehandelt.

Kurve 25a. Auf Zusatz von 2,0 H. Kontraktion des mit M. sensibilisierten Darmstückes (766/67). Keine sichtbare Reaktion des mit P. vorbehandelten Darmes (Verdeckung?) und der Kontrolle (obere Kurve müßte nach unten schreiben!).

Kurve 26. Auf Zusatz von 1,0 P. Kontraktion des homologen Darmstückes (768/50 obere Kurve, schreibt nach unten!). Nach dem Badwechsel Zusatz von 1,0 M. Reaktion des entsprechenden, mit M. vorbehandelten Darmstückes (766/67). Ebenfalls Reaktion der Kontrolle.

Tier Nr. 820/21, 136/68 und Kontrolle 962/963 (unvorbehandelt). 820/21 mit P., 136/68 mit M., vorbehandelt.

Kurve 27. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. Kontraktion der sensibilisierten Darmstücke (homologes und heterologes) mit typischem, hohem, steilem Ausschlag. Ebenfalls Reaktion der Kontrolle. Kein morphologischer Unterschied in den Ausschlägen der präparierten Darmstücke.

Tier Nr. 68/69, 92/93 und Kontrolle (unvorbehandelt 895/94). 820/21 mit M., 92/93 mit P. vorbehandelt.

Kurve 27a. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. typische Kontraktionen des homologen (68/69) und des heterologen (92/93) Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle. Der schräge Anstieg der Kurve des homologen Darmes (oben) durch Faltenbildung im Kurvenpapier bedingt; rein äußerlicher, technischer Schönheitsfehler.

Kurve 28. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. Kontraktion des homologen und heterologen Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 29. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. Kontraktion des homologen und heterologen Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 30. Auf Zusatz von 10,0 ccm M. Kontraktion des homologen-heterologen Darmstückes. Die Kontraktion des *homologen* Darmstückes aus technischen Gründen verdeckt. Daher in der Tabelle als fraglich bezeichnet. Wäre dieser Ausschlag am heterologen Darmstück derartig, so wäre er als negativ bezeichnet und nicht berücksichtigt. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 31. Wechsel der Darmstücke 92/93 oben, 68/69 Mitte. Kontrolle wie üblich. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. typische Reaktion der sensibilisierten Darmstücke (homologer und heterologer). Ebenfalls Reaktion der Kontrolle.

Tier Nr. 70/71, 62/63 und Kontrolle (unvorbehandelt 4/5). 70/71 mit P., 62/63 mit M. vorbehandelt.

Kurve 32. Auf Zusatz von 5,0 ccm M. typische starke Kontraktion des homologen (62/63) und heterologen (70/71) Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 33. Wechsel des Serums. Auf Zusatz von 5,0 ccm P. Kontraktion des homologen (70/71) und des heterologen (62/63) Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 34. Auf Zusatz von 5,0 ccm P. Kontraktion des homologen (70/71) und des heterologen (62/63) Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 35. Auf Zusatz von 5,0 ccm P. Kontraktion des homologen (70/71) oberen und des heterologen (62/63) mittleren Darmstückes. Verzerrung des *homologen* Kurvenstückes aus technischen Gründen. Keine Reaktion der Kontrolle.

Kurve 36. Auf Zusatz von 10,0 ccm P. Kontraktion des homologen oberen (70/71) und des heterologen mittleren (62/63) Darmstückes. Geringe Reaktion der Kontrolle, fraglich, ob durch Serumzusatz bedingt.

Kurve 37. Auf Zusatz von 10,0 ccm P. Kontraktion des homologen oberen (70/71) und des heterologen mittleren Darmstückes. Keine Reaktion der Kontrolle.

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe ist den Protokollen zu entnehmen, daß bei der gewählten Dosis Serum nicht nur das homologe Darmstück mit typischen Kontraktionen reagiert, sondern auch das heterolog präparierte. Von den 14 unternommenen Schreibversuchen reagierte 3mal die unvorbehandelte Kontrolle mit ebenfalls deutlichem, hohem Ausschlag. Einmal handelt es sich um fraglichen, serummäßig bedingten Ausschlag. Weit überwiegend reagiert also die Kontrolle nicht. Die mit dem homologen Darmstück gleichzeitig ablaufende *konstante Reaktion des heterologen Darmstückes* kann einwandfrei als *parallergische Reaktion* bezeichnet werden.

Die parallergische Reaktion (Kurve) gleicht äußerlich vollkommen der spezifisch-allergischen. Es findet sich kein Unterschied im Kurvenbild. Zeitlich tritt sie nur unwesentlich später auf, ihre Reaktionsgröße (Kurvenhöhe) zeigt ebenfalls kaum Abweichungen von der spezifischen Reaktion.

Weiterhin kann festgestellt werden, daß der Darm im allgemeinen nach dem „Alles- oder Nichts-Gesetz“ reagierte. Es nimmt daher nicht Wunder, daß auch die Kontrollen, wenn sie reagierten, mit gleich hohen und charakteristischen Kontraktionen auf das Serum antworteten. Voraussetzung der Vergleichbarkeit der Reaktionen ist der gleiche Motilitätszustand, d. h. das ungefähr gleiche Alter der überlebenden Stücke, wofür ja durch die Versuchsanordnung gesorgt war. Mit

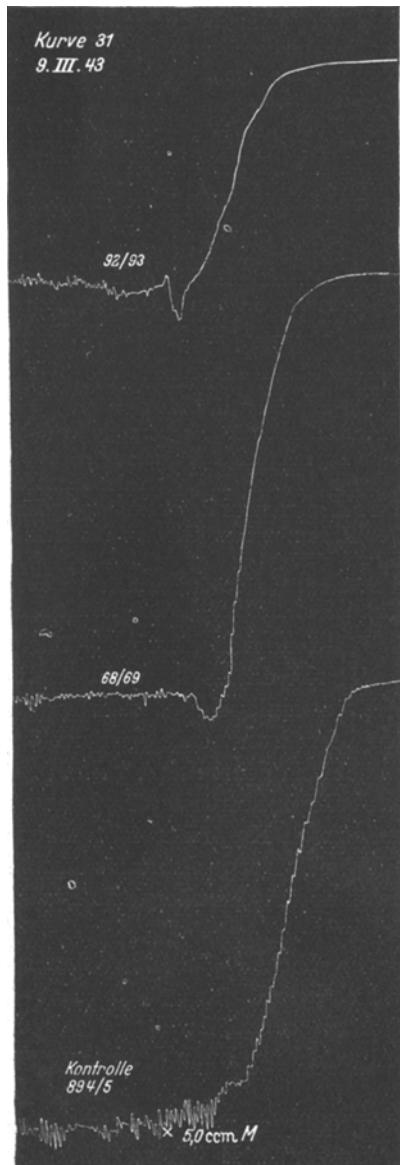


Abb. 11.

Abb. 11. Kurve 31. Auf Zusatz von 5,0 Menschen serum typische Reaktion des homologen (68/69) und heterologen (92/93) Darmes. Ebenfalls Reaktion der Kontrolle (treppenförmiges Ansteigen).



Abb. 12.

Abb. 12. Kurve 35. Auf Zusatz von 5,0 Pferdes serum typische Kontraktion des homologen (70/71) und heterologen (62/63) Darmes. Keine Reaktion der Kontrolle.

zunehmendem Alter schwindet die Erregbarkeit immer mehr und der Darm ist nur auf größere Serumdosen noch ansprechbar.

4. Besprechung.

Aus vorliegenden Untersuchungen konnten wir neben anderen wichtigen Ergebnissen die Existenz parallergischer Reaktionen ablesen. An dem geführten Nachweis kann kein Zweifel sein. Es ergeben sich daraus manche interessante Gedanken und Probleme. Greifen wir nochmals auf den Vorgang der Sensibilisierung zurück, so erzielen wir auf Grund dieser eine Leistungssteigerung des Organismus, sichtbar bei Rekontakt mit dem homologen Serum. Sehr charakteristisch und deutlich ist diese Hyperergie deshalb, weil sie mit sehr geringen Antigenmengen dargetan werden kann und erst diese geringen Mengen beweisen die Hyperergie und die Spezifität der Allergie. Wie bei bakteriellen Agglutinations- oder andersweitigen Proben zu diagnostischen Zwecken die größte Verdünnung entscheidend ist, so kann auch hier die Spezifität der Hyperergie am besten durch minimalste Dosen erkundet und bewiesen werden. Bisher wurde, soweit in der Literatur ersichtlich, hauptsächlich auch das Augenmerk hierauf gerichtet. Es wurde also sozusagen im Bereich des unteren Grenzwertes der Hyperergie, der mit der Spezifität der Allergie identisch ist, gearbeitet. Es ist aber von vornherein anzunehmen, daß bei der Existenz eines Minimalwertes, bei der die Spezifität beginnt, auch ein Maximalwert vorhanden sein muß, bei der sie aufhört. Dies ist nicht so zu verstehen, daß der Ablauf allergisch-hyperergischer Reaktionen bei Gabe großer Dosen verändert würde. Dieser ist gesetzmäßig und unabhängig von den Antigenmengen. Die Serumspezifität der Reaktion wird nur äußerlich bei einer gewissen Serummenge dadurch verwischt, daß neben dem homologen auch das heterolog präparierte Darmstück in genau der gleichen Weise reagiert. Die Reizgrenze für die Auslösung der Mitreaktion heterologer Darmsegmente, wobei die Spezifität homologer, allergischer Reaktionen äußerlich erlischt, stellt den Maximalwert der serumspezifischen (homologen) Reaktion dar. Das Problem lag in der Klärung der Frage, was geschieht, wenn der Maximalwert überschritten wird. Ihre Beantwortung ist die Entscheidung über die Frage nach der Existenz parallergischer Reaktionen.

Durch die Untersuchungsergebnisse ist gezeigt worden, daß bei Überschreitung des Maximalwertes die Spezifität der Allergie zwar schwindet, aber nicht die hyperergische Reaktion an und für sich, denn es reagiert jetzt auch das heterolog präparierte Darmstück, während die Kontrolle meistens nicht reagiert. Diese typischen konstanten Darmreaktionen auf heterologen Serumreiz ohne Mitbeteiligung normergischer Darmstückchen sind als parallergische Reaktionen zu

bezeichnen. Sie zeigen, daß die durch Sensibilisierung hervorgerufene Leistungssteigerung sich nicht nur lediglich auf den benutzten homologen Serumreiz, sondern auch auf ihm verwandte erstreckt. Es wäre noch verlockend gewesen, nachzuprüfen, ob diese parallergischen Reaktionen mit Absättigung der spezifischen Antikörper einhergehen, was durch nachträglich zugesetzte spezifische Antigene zu prüfen gewesen wäre. Äußere Umstände geboten, die Ausführung zu verschieben.

Die Schwierigkeit des Beweises parallergischer Reaktionen liegt in der Frage der Dosierung des anzuwendenden Reizes. Auch bei den einfachen spezifischen, allergisch-hyperergischen Reaktionen ist diese Frage aus mehreren Gründen noch nicht über die einigermaßen feststehende Dosis sensibilans minima hinaus gediehen. Die Feststellung der Maximaldosis begegnet zusätzlichen Schwierigkeiten durch die Entstehung des Hemmungsstoffes. Die Überwindung dieses Stoffes zwingt zur Gabe hoher Dosen, womit mehr oder weniger die Gefahr besteht, daß diese Mengen zu primär toxischen Dosen werden, auf die auch normergische Darmstückchen reagieren. Die Reaktion normergischer Darmstückchen aber verwischt vollends die Natur allergischer und vor allen Dingen auch parallergischer Reaktionen. Dadurch, daß der Maximal- und toxische Wert nahe beieinander liegen, ist die gelegentliche Reaktion der Kontrollen verständlich. Sie spricht nicht gegen die Existenz einer parallergischen Reaktion, sondern beweist lediglich, daß wir im Bereich des Maximalwertes experimentierend manchmal den toxischen Wert erreicht haben. Der Maximalwert liegt bei frischen überlebenden Darmstückchen bei 5,0 auf 200 und steigt mit dem Nachlassen der Lebensfrische. Es lag uns weniger an einer genauen Dosierung als an der Prüfung der Frage parallergischer Reaktionen überhaupt.

Die angeführten Experimente lassen keinen Zweifel über die Existenz parallergischer Reaktionen. Unbeeinflußt von möglichen subjektiven Schätzungen und Deutungen makroskopischer Phänomene oder mikroskopischer Bilder der Haut, zeigen sie objektiv durch ihre klaren Kurvenzeichnungen die Reaktionen im Serumversuch an. Die Ergebnisse zwingen zur Anerkennung parallergischer Reaktionen, d. h. zu provozierten hyperergischen Reaktionen präparierter Darmstückchen mit heterologen Antigenen. Daraus ist abzuleiten, daß die Spezifität der Allergie nur ein Schwellenwert ist, am schärfsten charakterisiert beim Minimalwert und sich verlierend beim Maximalwert, der Grenze für parallergische (hyperergische) Reaktionen, die dann erst bei weiterer Steigerung in toxische übergehen. Die Spanne zwischen Minimal- und Maximalwert ist dabei groß, die zwischen Maximal- und toxischem Wert klein.

III. Die parallergischen Hautreaktionen durch heterologe Seren.

In den vorherigen Versuchsreihen wurden die allergischen und parallergischen Reaktionen an isolierten Darmsegmenten beschrieben. So objektiv und eindeutig die Versuchsresultate ausgefallen sind, so wären sie doch unvollständig, könnten sie nicht durch entsprechende Befunde an der Haut ergänzt werden. Wir waren darauf bedacht, an allen zum Darmversuch kommenden Meerschweinchen auch die geweblichen Reaktionen an der Haut histologisch zu untersuchen. Wir gingen deshalb bei den Tieren nach ihrer Präparation so vor, wie in den Versuchen an Kaninchen. (Eingehende Beschreibung der Technik siehe dort.) Die mit verschiedenen Seren vorbehandelten Tiere bekamen einmal das homologe, dann an entfernter Stelle hier von auch das heterologe Serum in die Haut gespritzt, und zwar 24 Stunden vor dem Darmbeschreibversuch. Neben den Serumquaddeln wurden wiederum Quaddeln mit Aqua dest. und physiologischer Kochsalzlösung gespritzt. Die einzelnen Hautstückchen wurden an Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitten nach der einfachen H.-E.-Färbemethode untersucht.

1. Frisches Rinder- und Schweineserum mit und ohne Toluolzusatz.

Es handelt sich um die gleichen in den Darmbeschreibversuch genommenen Meerschweinchen, so daß nähere Erläuterungen über die Seren sich erübrigen. Die Tiere wurden sämtlich 4mal mit 1,0 ccm eines Serums vorbehandelt und nach der Präparierung in oben angegebener Weise mit Mengen von 0,5 ccm intracutan gespritzt. Intravenöse Injektionen erfolgten nicht, um Beeinflussungen der Darmbeschreibversuche von vornherein auszuschalten. Das Schema der Reinjektion ist für alle Tiere dieser Gruppe wie folgt:

Rücken haut von vorn nach hinten:

Aqua dest.	NaCl	heterologes Serum
0	0	0
1	2	3
Bauchhaut	0	
	4	
		homologes Serum

Bei Vorbehandlung mit toluolhaltigem Rinder- (R. m. T.) oder Schweineserum (S. m. T.) wurden auch toluolhaltige Seren zur Reinjektion benutzt und entsprechend bei Vorbehandlung mit toluolfreien Seren (R. o. T., S. o. T.) auch toluolfreie Seren reinjiziert. Auf diese Weise sollte einem evtl. Einfluß des Toluols auch in den histomorphologischen Reaktionen nachgegangen werden.

An Stelle der Versuchsprotokolle geben wir die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse. Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich, daß

Tabelle 2.

Meerschweinchen-Nr.	Vorbehandlung 4 mal in 4 tägigen Abstand mit Hi, jeweils subcutan ccm	pH	Nachbehandlung 10 Tage später in ccm		Arthus	makroskopisch			Hautbefund nach 24 Stunden		
			Rücken- haut außer Aq. dest. NaCl	Bauch- haut- Serum		Agna- dest.	NaCl	R.	S.		
6	1,0 S. o. T.	7,55	0,5 R. o. T.	0,5 S. o. T.	+++	?	?	+	+++	R. Knöchentypige leukocytäre und perivaskuläre Entzündung mit Verquellungen	
8	1,0 S. o. T.	7,55	0,5 R. o. T.	0,5 S. o. T.	+++	?	?	+	++	S. Sehr schwere typische allergisch-hyperergische phlegmonöse Entzündung	
5	1,0 S. m. T.	8,01	0,5 R. m. T.	0,5 S. m. T.	+++	Ø	?	(+)	+	R. Diffuse leukocytäre Phlegmone mit perivaskulären Zellmänteln und Endothelreaktion der Gefäße	
4	1,0 S. m. T.	8,01	0,5 R. m. T.	0,5 S. m. T.	+++	—	—	(+)	+++	S. Sehr schwere typische, allergisch-hyperergische Entzündung	
3	1,0 S. m. T.	8,01	0,5 R. m. T.	0,5 S. m. T.	—	—	—	(+)	+	R. Uncharakteristische, ganz geringgradige Entzündung	
11	1,0 R. o. T.	7,60	0,5 S. o. T.	0,5 R. o. T.	++	—	—	Hämatom	(+)	S. Geringe typische, allergisch-hyperergische Entzündung	
								Hämatom	++	R. Mäßige, mit Verquellung einhergehende Entzündung	
									+	S. Schwerste phlegmonöse allergisch-hyperergische Entzündung	
									++	R. Geringe, vorzüglich perivasculäre Entzündung mit Erythrocytenausschwemmungen	
									+	S. Schwere phlegmonöse allergisch-hyperergische Entzündung	
									+	S. Geringe uncharakteristische Entzündung	
									+	R. Typische schwere phlegmonöse allergisch-hyperergische Entzündung mit Gefäßwandnekrosen und Thromben	

16	R. m. T.	1,0	8,04	0,5	R. m. T.	0,5	R. m. T.	+	+	+	S. Mäßige, mit Verquellung und Ödem einhergehende typische, allergisch-hyperergische Entzündung. Endothelreaktion.
17	R. m. T.	1,0	8,04	0,5	S. m. T.	0,5	R. m. T.	++	++	+	R. Diffuse schwere typische allergisch-hyperergisch phlegmoneöse Entzündung.

in sämtlichen Fällen durch heterologe Sera Hautreaktionen ausgelöst werden. Diese waren schon makroskopisch nachzuweisen, Umfang und Stärke aber wechselten. Makroskopisch ist ein Vergleich mit der Entzündungssquaddel durch homologes Serum natürlich nicht zu ziehen. Diese ist durchweg bedeutend stärker ausgebildet. Es ist aber als sicher anzunehmen, daß den sensibilisierten Meerschweinchen heterologes Serum nicht gleichgültig ist und sie den fremden Serumreiz mit einer verstärkten, mit bloßem Auge schon erkennbaren entzündlichen Reaktion beantworten. Gleiche Mengen physiologischer Kochsalzlösung oder Aqua dest. werden dagegen fast vollkommen reaktionslos aufgenommen. Nach 24 Stunden ist häufig makroskopisch nichts an den Injektionsstellen zu erkennen, es sei denn, bei der Injektion wäre ein Hautgefäß angestochen.

Entsprechend dem makroskopischen Befund waren die mikroskopischen Gewebsbilder. Es findet sich durchweg in den homologen Serumquaddeln eine sehr starke, typische, allergisch-hyperergische Entzündung mit bis zur Nekrose gehender Verquellung reichlicher Leukocytenanhäufung, manchmal knötchenförmig um zentrale Verquellungen, häufig perivasculär, mit und ohne Endothelreaktion. Nach 24 Stunden auch schon Beteiligung von Histiocyten.

Von größerem Interesse ist nun die systematische Untersuchung der durch heterologes Serum hervorgerufenen Entzündungsbilder. Wir sehen, daß eine Entzündung mit großer Regelmäßigkeit auftritt, die sich in jedem Falle von den Entzündungsbildern der neutralen Substanzen qualitativ und quantitativ unterscheidet. Sie hat mit der durch homologes Serum erzeugten typischen, allergisch-hyperergischen Entzündung mehreres gemeinsam. Es finden sich Verquellungen und Nekrosen mit randständigen Entzündungszellhaufen. Auch lassen sich perivasculäre

Entzündungszellmäntel und fibrinoide Gefäßwandschäden nachweisen. Ebenso wie bei der typischen allergischen Entzündung ist auch in diesen Quaddeln das Zellbild unterschiedlich. Hauptsächlich finden sich neutrophile Leukocyten. Die Beteiligung der eosinophil gekörnten ist abwechselnd. Manchmal ist die Entzündung auch hämorrhagisch. Wenn so alle Zeichen der typischen, spezifisch-allergisch-hyperergischen Entzündung in den heterologen Serumquaddeln wiederkehren, so doch nicht sämtliche jeweils in einem Präparat, sondern verteilt über mehrere. Ihr Vorkommen hängt von der Ausdehnung und der Intensität der Entzündung an und für sich ab.

Fast immer versehen mit den gleichen qualitativen Zeichen typischer allergisch-hyperergischer Entzündung ist sie jedoch bei weitem nicht so stark ausgebildet wie die Entzündung durch homologes Serum (s. auch Tabelle 2). Es kann daher fast in allen Fällen ohne Beschriftung der Präparate die spezifisch-allergische von der unspezifischen, parallergischen Entzündung unterschieden werden.

Auch das unspezifische, reinjizierte Serum erzeugt eine Entzündung, deren allergische Momente an einer größeren Anzahl von Tieren herauszufinden sind. Diese Tatsache aber zeigt, daß die Serumallergie nicht nur spezifisch ist, sondern sich histomorphologisch nachweisbar auf fremde unspezifische Seren erstreckt. Es gibt also auch an der Haut parallergische Reaktionen, deren Auslösung wie in den Darmbeschreibversuchen hauptsächlich eine Frage der Dosierung ist.

Die Wahl des Serums zur Auslösung entzündlicher Reaktionen ist ziemlich gleichgültig. Es konnte in der vorliegenden Untersuchungsreihe kein Unterschied in den entzündlichen, sei es nun spezifisch-allergischen oder parallergischen Reaktionen gefunden werden, die sich auf das Serum bezögen. Eine größere Giftigkeit von Schweine- gegenüber Rinderserum ist in vorliegenden Untersuchungen nicht zu beweisen. Ferner konnten wir uns nicht überzeugen, daß der Toluolzusatz der Seren eine Rolle spielen könnte. Histomorphologisch sind Toluolunterschiede nicht nachweisbar. Es fiel weiterhin auf, daß oft bei den Tieren mit stärksten allergischen Reaktionen die parallergischen Entzündungsbilder besonders schwach bzw. uncharakteristisch waren, so daß an eine Ablenkung der Entzündung gedacht werden muß.

2. Frisches Menschen- und Hammelserum ohne Zusatz.

Es handelt sich wieder um Meerschweinchen, die in den Darmbeschreibversuch genommen wurden und bei denen die Hautreaktionen 24 Stunden vor der Tötung angestellt wurden. Es wurde genau so vorgegangen wie in der vorigen Versuchsreihe, nur daß an Stelle von R. und S. Menschen-(M.) und Hammelserum (H.) benutzt wurde. Die Resultate sind denen der

Tabelle 3.

Meerschweinchen-Nr.	Vorbehandlung in 4förmigen Abstand II. Hi. jeweils subcutan ccm	pH	Nachbehandlung 10 Tage später in ccm		Arthus	Hautbefund nach 24 Stunden			
			Rücken- haut außer Aq. dest. NaCl	Bauch- haut- Serum		Aqua dest.	NaCl	M.	H.
35	1,0 M.	7,18	0,5 H.	0,5 M.	+	—	—	++	+
36	1,0 M.	7,18	0,5 H.	0,5 M.	++	—	—	+++	+
38	1,0 M.	7,18	0,5 H.	0,5 M.	+++	—	—	+++	—
42	1,0 M.	7,18	0,5 H.	0,5 M.	++	++	—	++	++
43	1,0 M.	7,18	0,5 H.	0,5 M.	++	+	—	++	?
26	1,0 H.	7,13	0,5 M.	0,5 H.	+++	—	+	++	++
27	1,0 H.	7,13	0,5 M.	0,5 H.	+++	—	—	?	+++
28	1,0 M.	7,13	0,5 M.	0,5 H.	+++	+	+	++	++
29	1,0 M.	7,13	0,5 M.	0,5 H.	++	—	—	++	+
34	1,0 M.	7,13	0,5 M.	0,5 H.	++	—	+	++	—

mikroskopisch

M. Phlegmonöse Entzündung, hämorrhagisch, Verquellungen, Gefäßthrombose
H. Geringe leukozytäre Entzündung, uncharakt.
M. Sehr schwere typische, allergisch-hyperergische Entzündung
H. Geringe leukozytäre Entzündung, uncharakt.
M. Sehr schwere phlegmonöse typische Entzündung, uncharakt.
H. Mäßige diffuse Entzündung, zellig-ödematos
M. Typische phlegmonöse Entzündung
H. Leukozytäre Entzündung, starkes Ödem, Gefäßthromben, Verquellungen, Endothelreakt.
M. Typische schwere allergisch-hyperergische Entzündung
H. Geringe leukozytäre Entzündung mit Ödem und Endothelreaktion
H. Schwere phlegmonöse typische allergisch-hyperergische Entzündung, Gefäßthromben
M. Geringe streifenförmige Entzündung
M. Veneinzelte Leukozyten
H. Schwere typische allergisch-hyperergische Entzündung
M. Schwere ödematos-hämorrhagische leukozytäre Entzündung
H. Mäßige leukozytäre Entzündung
M. Schwache leukozytäre Entzündung uncharakt.
H. Schwere typische allergisch-hyperergische Entzündung
M. Geringe leukozytäre Entzündung, uncharakt.

vorigen Versuchsreihe ähnlich. Wir sehen, daß sowohl in der M.-Reihe als auch in der H.-Reihe die Entzündungsbilder mit homologem Serum

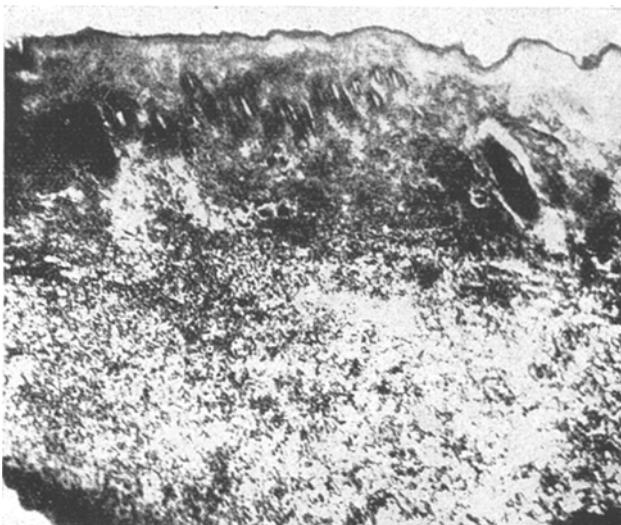


Abb. 13. Schwere allergisch-hyperergische Entzündung der Meerschweinchenhaut (Nr. 36) durch 0,5 ccm homologes Menschen serum (24 Stunden).

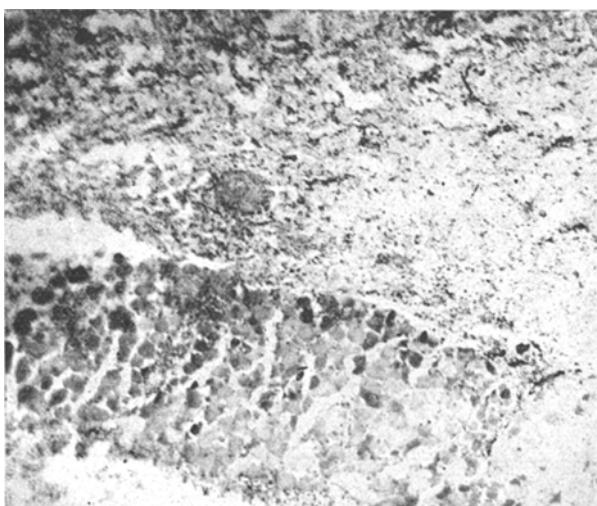


Abb. 14. Mäßige leukocytäre Entzündung in einer Meerschweinchenhaut (768/50) durch 0,5 ccm heterologes Menschen serum. Parallergisch-hyperergische Entzündung (24 Stunden).

tark ausgeprägt sind mit allen typischen Zeichen allergisch-hyperergischer Entzündung (s. Tabelle 3).

Die heterologen Serumreaktionen an der Haut sind nur schwach ausgebildet und oft uncharakteristisch. Wir finden hier leukocytäre Entzündungen, die nur bei 2 Tieren zu einer deutlichen Gefäßwandreaktion und zu Verquellungsherden geführt haben. Die parallergischen Hautreaktionen sind also nicht überzeugend ausgefallen, wie auch die ganzen Entzündungsbilder durchweg schwächer sind als die mit Rinder- bzw. Schweineserum der vorhergehenden Versuchsreihe. Ob das an einer größeren „Giftigkeit“ der verschiedenen Seren liegt, ist nicht sicher. Es mag die Jahreszeit mit den endokrinen Funktionschwankungen eine R_c spielen, denn die obige Versuchsreihe liegt im Mai/Juni, diese im August/September. Bei den empfindlicheren und feineren Darmreaktionen waren keine jahreszeitlichen Unterschiede zu erkennen. Ob die Nüchternheit der Tiere auf die Hautreaktionen einen Einfluß hat, wie es offensichtlich bei der Darmmotilität der Fall war, dagegen wird bezweifelt. Ein Unterschied in den heterologen Entzündungsbildern von M. oder H. untereinander konnte nicht festgestellt werden.

Fassen wir die Ergebnisse beider Versuchsreihen noch einmal zusammen, so läßt sich sagen, daß durch heterologes Serum anders geartete, verstärkte, parallergische Reaktionen auslösbar sind. Im Vergleich zu den spezifisch-allergischen sind sie jedoch bedeutend schwächer, grenzen sich aber gut gegen die durch neutrale Substanzen gelegentlich hervorgerufenen Entzündungen ab. Die parallergischen Reaktionen sind aber nicht bei allen Tieren gleichmäßig ausgebildet, Intensität und Ausdehnung und damit einige Charakteristika wechseln stark. Serumunterschiede in bezug auf entzündungserregende Wirksamkeit sind in ein und derselben Versuchsreihe nicht erkennbar, weder in den homologen noch in den heterologen Serumquaddeln. Daher sind Unterschiede zweier Versuchsreihen untereinander nur mit Vorsicht zu bewerten und nicht ohne weiteres auf die Seren selbst zu beziehen.

3. *Pferdeserum.*

Die bis jetzt vorliegenden Versuchsreihen haben zwar an der Haut deutlich parallergische Reaktionen erkennen lassen, doch sind diese Entzündungsbilder sehr schwach. Es fiel uns dabei auf, daß gerade die Tiere, deren homologe Serumentzündungsquaddeln besonders stark ausgefallen waren, nicht entsprechend starke parallergische Reaktionen zeigten, wie das zunächst einmal zu erwarten gewesen wäre. Im Gegen teil zeigten diese Tiere sogar sehr geringe Reaktionen in den heterologen Serumquaddeln. Was uns also bei den Hautreaktionen der Kaninchen als Ausnahme schien, fand sich häufig bei den Meerschweinchen wieder. Das ließ den Gedanken aufkommen, daß die parallergischen Reaktionen

Tabelle 4.

Meerschweinchen-Nr.	Vorbehandlung 4tägiger Abstand subcutan cem	Nachbehandlung 8 Tage später in Rückenhaut cem	Hautbefund		
			makroskopisch		mikroskopisch
			Quaddel	Arthus	
766/7	1,0 M.	0,5 P.	+	+	Geringe ödematös-zellige Entzündung
136/68	1,0 M.	0,5 P.	+	+++	Starke ödematös-zellige Entzündung
62/63	1,0 M.	0,5 P.	+	+	Diffuse leukocytäre Entzündung
986/67	—	0,5 P.	∅	∅	Vereinzelte Leukocyten
4/5	—	0,5 P.	+	∅	Geringe leukocytäre Entzündung
768/50	1,0 P.	0,5 M.	+++	∅	Mäßige typische Entzündung
820/21	1,0 P.	0,5 M.	++	+++	Schwere typische Entzündung
92/93	1,0 P.	0,5 M.	+	+	Diffuse Entzündung
70/71	1,0 P.	0,5 M.	(+)	+	Geringe Entzündung
982/63	—	0,5 M.	∅	∅	Geringe leukocytäre Entzündung
894/95	—	0,5 M.	∅	∅	Ganz geringe leukocytäre Entzündung

durch die spezifisch-allergischen abgelenkt bzw. gehemmt sein könnten. Wie dieser Vorgang in der Haut zu denken ist, ist noch unklar. Wir erinnern hierbei an die allergischen Serum-Darm-Reaktionen (C, II, 1), die zeigten, daß wahrscheinlich durch die Antigen-Antikörper-Reaktion ein Hemmungsstoff entstehen muß, der nachfolgende homologe Serumreaktionen verhindert; ob ähnliche Verhältnisse bei den Hautreaktionen vorliegen, ist nicht zu beweisen, doch sehr wahrscheinlich. Wir glauben nicht, daß die schwachen parallergischen Hautreaktionen Zufall oder durch schwache Seren bedingt sind, sondern vielmehr, daß hier eine Regel vorliegt, nach der heterologe Serumreize durch gleichzeitige homologe Serumgaben an Wirksamkeit einbüßen und abgeschwächt werden. Die Vorstellungen der Entstehung eines Hemmungsstoffes in der Haut sind aber zur Erklärung dieser Erscheinung nicht unbedingt notwendig. Es würde auch genügen, die Inanspruchnahme der spezifischen Antikörper durch das homologe Serum anzunehmen, während lediglich am Ort der Reinkjection des heterologen Serums die sessilen Antikörper für die parallergische Reaktion in Frage kämen.

Da jedenfalls beide Möglichkeiten in Betracht gezogen werden müssen, wechselten wir die Versuchsanordnung, um die parallergischen Reaktionen ohne anderweitige Beeinflussung kennenzulernen. Es wurden die Tiere nach bekanntem Schema vorbehandelt, und zwar mit Menschenserum. Die Reinkjection von 0,5 cem erfolgte dann in

der gewöhnlichen Weise, jedoch lediglich mit dem heterologen Serum in die Haut, also in dieser Reihe mit P. Da sich bisher immer erwiesen

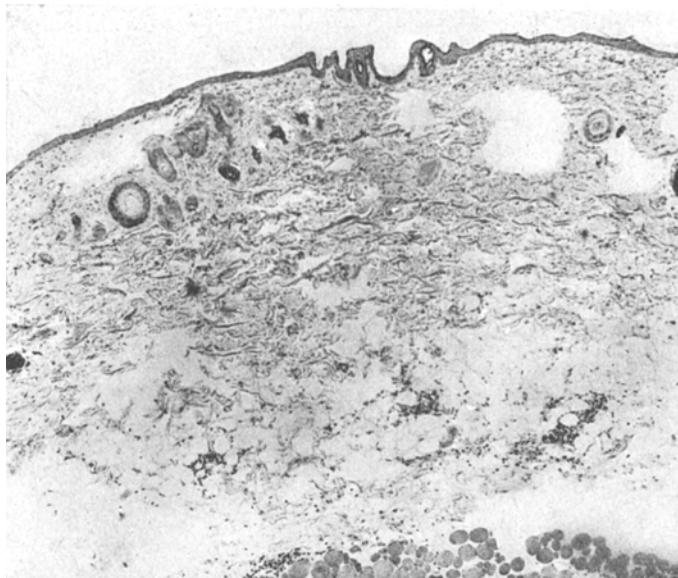


Abb. 15. Sehr schwache entzündliche Reaktion in einer Meerschweinchenhaut (894/95) durch erstmalige Gabe von 0,5 ccm Menschen serum.

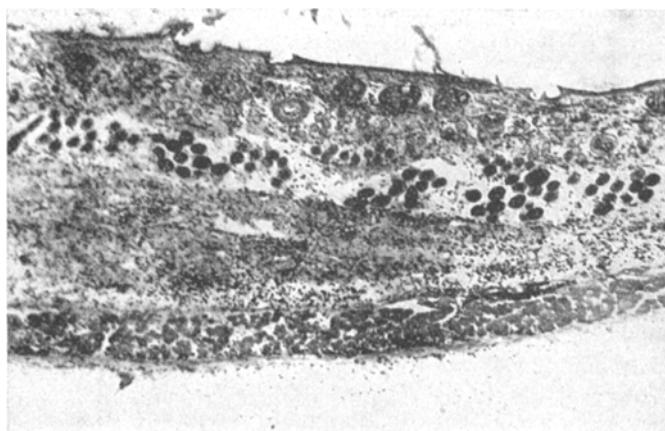


Abb. 16. Starke diffuse Entzündung in einer Kaninchenhaut (284/85 B). SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen durch heterologes Menschen serum nach Sensibilisierung durch Pferdes serum. Parallergisch-hyperergische Entzündung

hatte, daß Aqua dest. und physiologische Kochsalzlösung keine oder nur unwesentliche Reaktionen machten, wurde auch auf die Injektionen verzichtet. Da die Benutzung jeweilig frisch gewonnener Serum Mengen

sehr viel Zeit in Anspruch nahm, wurde das einmal hergestellte Serum steril in Ampullen zu 5,0 ccm gezogen und nach Bedarf das Däuserum in Gebrauch genommen. Alles Weitere kann aus der Tabelle 4 ersehen werden. Zur Klarstellung parallergischer Reaktionen war es wichtig, die Reaktionen unvorbehandelter Tiere auf den gleichen Serumreiz zu prüfen.

Wie aus den Ergebnissen der Tabelle 4 ersichtlich, waren die Entzündungsbilder bei den sensibilisierten Tieren stärker als bei den Kontrolltieren. Aus der Steigerung dieser Reaktionen gegenüber der Norm ist der Schluß berechtigt, daß es sich um parallergische Reaktionen handelt. Diese sind im ganzen deutlicher und kräftiger als bei den Tieren der vorhergehenden Versuchsreihe, die neben dem heterologen auch noch homologes Serum bekommen hatten. Es erwies sich fernerhin wiederum das Serum nicht als vollkommen belanglos für normergische Tiere, doch sind diese Reaktionen schwächer und von anderem Aussehen. Es zeigen sich niemals Verquellungen und Gefäßwandreaktionen, so daß das Gewebe viel klarer und durchsichtiger erscheint. Der heterologe Serumreiz ist für sensibilisierte Tiere entschieden größer als für normergische, die Gewebsantwort ist gesteigert und die Entzündung daher als parallergisch-hyperergische Reaktion zu bezeichnen.

4. Menschenserum.

Es handelt sich wieder um Tiere, die in den Darmbeschreibversuch genommen wurden, bei denen aber vor der Tötung heterologe Serumquaddeln in der üblichen Weise erzeugt wurden. Da die Tiere mit P.

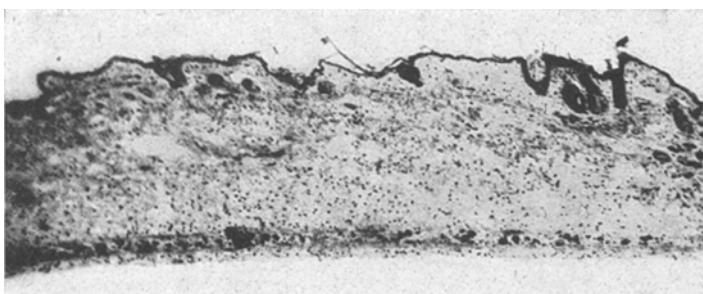


Abb. 17. Ganz geringe leukocytäre Entzündung in der Haut eines unvorbehandelten Kaninchens (280/81) A durch einmalige Gabe von 0,5 ccm Menschen serum.

vorbehandelt waren, wurde ihnen heterologes M. gegeben. Die Befunde sind in der Tabelle aufgeführt und entsprechen ungefähr denen der vorigen Versuchsreihe. Es ergibt sich kein Unterschied in den Entzündungsbildern, die auf die Serumart bezogen werden könnten. Menschen serum ist in der gleichen Weise wie alle anderen Seren ein

Reizstoff für normergische Tiere. Er ist zwar gering, aber doch deutlich nachweisbar. Konnten wir früher den Unterschied zwischen den spezifischen, allergisch-hyperergischen Reaktionen gegenüber den heterologen Serumbildern hervorheben, so ist jetzt der Unterschied gegenüber der Norm zu betonen. Hierbei ist der heterologe Serumreiz deutlich als parallergisch-hyperergische Reaktion zu erkennen. Ihr Entzündungsbild hält ungefähr die Mitte zwischen normergischer und dem Extrem, der spezifischen, hochgradig gesteigerten typischen allergisch-hyperergischen Entzündung. Das heterologe M. macht wie das heterologe P. gegenüber der Norm gesteigerte entzündliche Reaktionen in der Haut, die als parallergisch-hyperergisch angesprochen werden können.

IV. Das Gewebsbild der Schilddrüse.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß die Schilddrüse auf die anaphylaktischen Reaktionen einen großen Einfluß hat in dem Sinne, daß gesteigerte Schilddrüsentätigkeit auch gesteigerte anaphylaktische Reaktionen zur Folge hat, während umgekehrt bei Fehlen der Schilddrüsentätigkeit die Reaktionen stark gehemmt sind. Schilddrüsenextrakt wirkt auch ohne Anwesenheit des Organs in gleichem Sinne. Wenn die Leistungssteigerung des sensibilisierten Organismus in so hohem Grad von der Schilddrüse abhängig ist, ist es auch naheliegend, daß die Sensibilisierung auf die Schilddrüse selbst aktivierend einwirkt. Eben dieses sollte nochmals nachgeprüft werden.

Wir fanden nun sowohl bei den Meerschweinchen wie auch bei den Kaninchen fast regelmäßig eine mäßige Aktivierung der Schilddrüse. In den für die Beurteilung wesentlichen zentralen Abschnitten war eine deutliche Erhöhung des Epithels zu erkennen, in einigen das Kolloid dabei stark verdünnt bzw. geschwunden. Dieser Befund ist um so auffälliger bei den Tieren, die während der Sommermonate im Versuch waren, zu einer Zeit also, wo normalerweise sich eine Ruheschilddrüse findet mit Kolloidstapelung und Epithelabflachung. Somit konnte also der Befund einer Schilddrüsenaktivierung durch Sensibilisierung mit artfremdem Serum erneut in den meisten Fällen erhoben werden. Ein anderer Grund für die Aktivierung war nicht ersichtlich.

D. Versuche zur Erzeugung des SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomens durch heterologes Serum.

1. An der Haut von Meerschweinchen und Kaninchen.

Unter dem SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen verstehen wir ein akutes Wiederaufflammen der entzündlichen Erscheinungen am Ort der Erstinjektion nicht tödlicher Dosen von Cholera vibrionen infolge intravenöser Reinktionen derselben Bakterienaufschwemmung. In etwas

Tabelle 5.

Nr.	Vorbe-handlung in 4täg. Abstand subcutan li. Hi. cem	Nachbe-handlung 8 Tage später Rücken-haut cem	Reinjektion 24 Stunden später	Hautbefunde			mikroskopisch
				nach weiteren 5 Stunden		mikroskopisch	
				Quaddel	Arthus		
Meerschweinchen.							
78/79	1,0 M.	0,5 P.	1,5 P. intraperiton.	++	+	Diffuse leukocy-täre Entzün-dung mit Ver-quellungen	
86/87	1,0 P.	0,5 M.	1,5 M. intraperiton.	++++	?	Starke diffuse Entzündung	
926/27		0,5 M.	1,5 M. intraperiton.	Ø		Ganz geringe Entzündung	
Kaninchen.							
282/83 B	2,0 P.	0,5 M	2,0 M. intravenös	+	+	Sehr starke dif-fuse Entzündung	
284/85 B	2,0 P.	0,5 M.	2,0 M. intravenös	+	+	Starke diffuse Entzündung	
2767/7 A		0,5 M.		(+)		Ganz geringe leukocytäre Entzündung	
278/79 A		0,5 M.		(+)		Desgl.	
280/81 A		0,5 M.		(+)		„	

abgewandelter Versuchsanordnung erstrebten wir durch heterologes Serum bei sensibilisierten Tieren das gleiche Phänomen zu erzielen.

Sensibilisierte Meerschweinchen bekamen 8 Tage nach der letzten präparierenden Injektion in die Rückenhaut die übliche Dosis 0,5 ccm heterologes Serum. 24 Stunden später erhielten sie 1,5 ccm des gleichen heterologen Serums intraperitoneal gespritzt. 5 Stunden danach wurden die Hautquaddeln geprüft und in der gewöhnlichen Weise untersucht, nachdem die Tiere durch Nackenschlag getötet worden waren. Bei der nicht sensibilisierten Kontrolle wurde in der gleichen Weise vorgegangen. Die Kaninchen wurden einer ähnlichen Behandlung unterzogen, die Hautstückchen aber nicht nach Tötung, sondern durch Excision in Narkose gewonnen. Zuerst wurde die Normalreaktion von Serum geprüft, nach Excision der Hautquaddel mit dem gleichen Serum weiter subcutan vorbehandelt (4mal 2,0 ccm). Dann wurde 0,5 ccm heterologes Serum intracutan gegeben. 24 Stunden später 2,0 ccm des gleichen heterologen Serums intravenös verabfolgt und 5 Stunden darauf die Quaddel excidiert. Die Kontrollen bekamen lediglich 0,5 ccm heterologes Serum intracutan.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt. Die eindeutigsten Resultate zeigen die Meerschweinchen. Die Hautquaddeln

sind stark hämorrhagisch und gehen sehr weit über den ursprünglichen Rahmen hinaus, bis ums Doppelte. Die Hautschichten sind verquollen, schwappend, sulzig-ödematos. Im Vergleich mit diesem starken makroskopischen Befund ist der mikroskopische nicht so eindrucksvoll. Bei den Kaninchen ließ sich ebenfalls eine deutlich gesteigerte Reaktion an der Haut erkennen, doch nicht so stark wie bei den Meerschweinchen. Die Kontrollen zeigten nun sämtlich makroskopisch wie mikroskopisch entweder gar keine oder nur eine geringe Reaktion.

Durch diese Versuche ist bewiesen, daß mit heterologen Seren bei sensibilisierten Meerschweinchen und Kaninchen ein SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen ausgelöst werden kann. Dies Phänomen ist makroskopisch und bei Meerschweinchen eindrucksvoller als mikroskopisch und bei Kaninchen. Histologisch ist das Entzündungsbild von der einfachen heterologen Serumquaddel sensibilisierter Tiere nicht zu unterscheiden. Man hat zwar den Eindruck, daß die Entzündung im ganzen gesehen etwas stärker ausfällt als ohne intravenöse Injektion, doch ist die Versuchszahl zu klein, als daß Bestimmtes ausgesagt werden könnte.

Da wir die Darmstückchen der Meerschweinchen in den Darmbeschreibversuch nahmen, soll kurz berichtet werden, daß die Kontraktionen auf Serumzusatz sehr unregelmäßig waren, keinerlei Gesetzmäßigkeit erkennen ließen. Diese Unregelmäßigkeiten der Kurven möchten wir auf die intravenöse bzw. intraperitoneale Serumgabe beziehen, die immerhin 29 Stunden vor der Tötung der Tiere vorgenommen war.

2. An den Konjunktiven.

Fünf Kaninchen, die mit M. bzw. mit P. in der üblichen Weise sensibilisiert waren, wurden 1—2 Tropfen heterologes H. in den rechten Konjunktivalsack geträufelt, wodurch eine geringe Rötung hervorgerufen wurde, die aber nach 24 Stunden gänzlich abgeklungen war. Drei der Tiere bekamen nun nach dieser Zeit 2,0 ccm heterologes H. intravenös gespritzt. Ein Aufblammen der Rötung an den Konjunktiven konnte nicht festgestellt werden. Auch nach 5 Stunden war kein Unterschied gegenüber der gesunden linken Seite zu bemerken. Das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen konnte also an den Konjunktiven mit heterologem Serum nicht erzeugt werden.

Es sei aber einer Eigentümlichkeit Erwähnung getan, die uns bei der intravenösen Reinfektion des heterologen Serums auffiel. Während der langsamten Injektion war am rechten Auge deutlich ein Enophthalmus zu erkennen, während demgegenüber das unbehandelte linke Auge leicht hervortrat. Schocksymptome traten sonst bei der Injektion, die gut vertragen wurde, nicht auf. Der Grund für dieses Verhalten ist nicht ersichtlich.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß mit heterologen Seren bei hochsensibilisierten Meerschweinchen und Kaninchen an der Haut ein eindeutiges SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen zu erzielen war, während dies an den Konjunktiven mißlang. Ob der Enophthalmus an den behandelten Augen ein Äquivalent für die Hautphänomene darstellt, muß offen bleiben.

E. Die parallergischen Reaktionen an gleichzeitig mehreren isolierten Froschherzen.

Da der Nachweis parallergischer Reaktionen am sichersten durch die Schreibversuche zu führen war, nahmen wir auch Frösche in den Versuch, um diese Reaktionen am überlebenden schlagenden Herzen zu prüfen. Da von verschiedenen Seiten die Schwierigkeit der Sensibilisierung von Fröschen hervorgehoben war, nahmen wir entsprechend unseren Vorstellungen von der Aktivierung der Anaphylaxie durch die Schilddrüse nur Frösche zur Zeit der Brunst. Die hockenden Männchen bekamen R., die Weibchen M. Die Herzen waren nicht in einer Lösung, sondern an einer trockenen Korkplatte befestigt und mittels der Fäden mit den Schreibhebeln verbunden. Es zeigte sich, daß Dosen von 5,0 und 10,0 ccm unverdünnten heterologen Serums (H.) keine Veränderung der Schlagfolge zeigten, homologes Serum jedoch in Mengen von 5,0 ccm für eine Zeitlang Stillstand des Herzens in Diastole aufwiesen, besonders deutlich, wenn sog. Wischkurven geschrieben wurden.

Eine Besonderheit muß noch erwähnt werden. Bei der wiederholten Gabe von Serum in den Rückenlymphsack laichten die meisten Weibchen und der GOLTSzsche Umklammerungsreflex erlosch später. Dies trat bei der 2.—4. präparierenden Serumgabe auf. Die unvorbehandelten Froschpaare laichten 14 Tage bis 3 Wochen später. Es ist möglich, daß durch dieses, offenbar durch die Reinjektion bedingte frühzeitige Ereignis eine vorzeitige Umstellung im endokrinen System hervorgerufen wurde. Es ist bekannt, daß Froschherzen nach der Brunstzeit unregelmäßig schlagen, weshalb ja auch Digitalisteste nicht an ihnen ausgeführt werden. Histologische Untersuchungen erwiesen, daß Ruheschilddrüsen vorlagen. Alles dies, und zusätzliche äußere Umstände veranlaßten uns — besonders auch die fortgeschrittene Jahreszeit —, diese Untersuchungen nicht weiter fortzuführen, so daß nichts Sichereres über sie ausgesagt werden kann.

F. Schlußbetrachtungen.

Nach Abschluß vorliegender Experimente ist die eingangs gestellte Frage nach der Existenz parallergischer Reaktionen eindeutig zu beantworten. Wenn man bezüglich der Hautreaktionen noch Zweifel hegen könnte, weil es sich um morphologisch nur in etwa zu schätzende

Zustandsbilder entzündlicher Reaktionen handelt, so zeigen hingegen die Kurven, objektiv und unbeeinflußt registriert, die funktionellen Reaktionen klar an. Diese sind daher als sicherste Grundlage zur Beurteilung parallergischer Reaktionen heranzuziehen. Es ergibt sich aus ihnen, wie schon dargelegt, die Existenz parallergischer Reaktionen, zu folgern aus der gegenüber normergischen Kontrolltieren quantenmäßig vorzeitigen Reaktion auf heterologen Serumreiz.

Da aber in erster Linie die Reaktionen durch die Höhe der gegebenen Mengen bestimmt werden und nicht durch die Qualität der Antigene, so läßt sich daraus mühelos eine Regel ableiten. Dieser sind sowohl die allergischen als auch die parallergischen und toxischen Reaktionen unterworfen und wir sehen, daß auch die Spezifität der Allergie — wie letzten Endes die Hyperergie überhaupt — im wesentlichen ein Mengenwert ist. Demnach wären zu unterscheiden:

1. Reaktionen auf kleine bis kleinste Dosen (*Minimaldosis*) Serum, die nur besonders (homolog) präparierte Tiere zeigen, das sind die *allergisch-hyperergischen Reaktionen*. Nur diese Dosen beweisen die Serumspezifität der Allergie.

2. Reaktionen auf größere heterologe Serumdosen, die nur sensibilisierte Tiere zeigen, das sind die *parallergischen Reaktionen*. Diese beweisen die Hyperergie. Die Menge, bei der die Serumspezifität verlorengeht, d. h. bei der heterologe Tiere gleichzeitig mit den homolog präparierten reagieren, ist die *Maximaldosis* der serumspezifischen, allergisch-hyperergischen Reaktion.

3. Reaktionen auf größte, die Maximaldosis übersteigende Serummengen, die sämtliche, auch die unvorbehandelten, normergischen Tiere zeigen, das sind die *toxischen Reaktionen*. *Geht mit der Maximaldosis die Serumspezifität verloren, so wird durch die toxische Dosis die Hyperergie verdeckt.*

Um keine Irrtümer aufkommen zu lassen, sei nochmals ausdrücklich betont, daß der Spezifitätsverlust nicht eine qualitative Änderung des Ablaufs allergisch-hyperergischer Reaktionen bedeutet. Das ist weder durch die Maximaldosis noch durch die toxische Dosis der Fall. Die Serumspezifität wird nur äußerlich verdeckt und daher unkenntlich durch parallergische bzw. toxische Reaktionen. Einen Maximalwert der allergisch-hyperergischen Reaktion gibt es daher nicht, wohl aber einen Maximalwert, bei dem die Serumspezifität äußerlich durch die genannten Reaktionen verdeckt wird. Diese Maximaldosis ist gleichbedeutend mit der Minimaldosis der parallergischen Reaktion, analog der Dosis sensibilisans minima.

In Verbindung mit den kurvenmäßig erzielten Resultaten ist es auch leichter, die Entzündungsbilder der Haut zu beurteilen, die, für sich allein genommen, doch nur vorsichtig Rückschlüsse auf

parallergische Reaktionen ziehen ließen. Zusammengenommen jedoch ergänzen sie sich und runden das Bild parallergischer Reaktionen so gut ab, daß an ihrem Vorkommen kein Zweifel sein kann. Aus der angeführten Regel ergibt sich, daß die Reaktionen fließend sind, wobei die parallergische Reaktion ein Übergangsstadium darstellt zwischen toxischer und spezifisch-allergischer Reaktion. Der Umstand, daß die toxische und Maximaldosis nahe beieinander liegen, erklärt die Schwierigkeit des Nachweises parallergischer Reaktionen. In vorliegenden Untersuchungen konnte sie aber einwandfrei nachgewiesen werden. Es ist uns nicht bekanntgeworden, daß ähnliche systematische Untersuchungen bereits vorliegen. Zwar erwähnt KÄMMERER, daß SCHULTZ durch hohe Dosen toxische Reaktionen an überlebenden Organen auslösen konnte, doch war uns die Arbeit leider nicht im Original zugängig.

Die parallergischen Reaktionen entziehen sich auch noch deshalb leicht der Kenntnis, da ja, wie wir sahen, nach einmal erfolgter Kontraktion auf homologen Serumreiz ohne Badwechsel sogar schon die nachfolgende spezifische allergische Reaktion nur durch Erhöhung der Reizdosis auszulösen ist. Hier ergeben sich zahlreiche und interessante neue Probleme zuerst in bezug auf die Ursache der Hemmung der homologen Zweitreaktion und dann die Qualität des Hemmungsstoffes betreffend. Diese Untersuchungen sind geplant und bei günstigeren Verhältnissen in Aussicht genommen. Sie werden sich vor allen Dingen auf die sog. H.-Substanzen zu beziehen haben. Nicht ausgeschlossen erscheint es, daß diese Substanzen ähnlich wie die L-Ascorbinsäure wirken, von der BEMBÉ angibt, daß sie im Darmschreibversuch durch Gefäßabdichtung die Schockreaktionen verzögern.

Im Gegensatz zu den Angaben HORSTERS gelang es uns, bei Verwendung heterologen Serums im sensibilisierten Tier eine verstärkte cutane Reaktion (ähnlich dem SANARELLI-SHWARTZMAN Phänomen) zu erzielen, wenn wir in den von APITZ für das homologe Serum angegebenen optimalen Zeiten untersuchten. Eine Primär- oder Sekundärreaktion war jedoch weder makroskopisch noch mikroskopisch besonders zu unterscheiden. Die parallergische verstärkte Reaktion ist auch makroskopisch eindrucksvoller. Sie liegt ganz im Rahmen unserer Vorstellungen von der parallergischen Reaktion überhaupt und beweist, daß sensibilisierte Organismen nicht nur auf das ihnen durch die Sensibilisierung bekannte Antigen verstärkt reagieren, sondern auch auf ihnen verwandte Antigene. Eine spezifische, primär monovalente Anaphylaxie kann also durch entsprechende massive heterologe Antigenangebote polyvalent werden, eine Erkenntnis auch von klinischer Wichtigkeit, aus der sich ebenfalls eine Reihe experimentell noch zu prüfender Probleme ergeben, die vielleicht zu interessanten Erkenntnissen, insbesondere bezüglich der Infektionskrankheiten führen könnten, die auch diagnostisch von Bedeutung wären.

Zum Abschluß ließe sich in Anlehnung an die DOERRSche Definition der Allergie als „Änderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus durch wiederholte Einwirkung gleichartiger Reize“ eine kürzere Fassung der eingangs erwähnten Definition der Parallergie von MORO und KELLER geben. Sie würde dem Allergiebegriff sinnentsprechend abgeändert so lauten, daß unter *Parallergie die veränderte Reaktionsfähigkeit des allergischen Organismus durch Angebot starker heterologer antigener Reize unterhalb der toxisch wirkenden Menge, also bei Ausschluß toxischer Reaktionen zu verstehen wäre.*

Zusammenfassung.

In systematischen Untersuchungen konnte an Meerschweinchen und Kaninchen der Nachweis parallergischer Reaktionen geführt werden. Die Cutanreaktionen in Verbindung mit den Versuchen am überlebenden Darm erwiesen unzweideutig die parallergisch-hyperergische Natur dieser Reaktionen. Es konnte gezeigt werden, daß die Darmreaktionen im wesentlichen abhängig sind von der Menge der Antigengaben. Auf kleinste Dosen homologen Serums spricht nur der homolog präparierte Darm an, auf größere Mengen auch der heterolog präparierte. Bei weiterer Steigerung der Serumgaben reagiert schließlich auch der norm-ergische, unvorbehandelte Darm. Die Reaktion auf kleinste Mengen ist die serumspezifische, allergisch-hyperergische Reaktion, die auslösende Serummenge die Minimaldosis. Die Mitreaktion des heterologen Darms bei größerer Serummenge ist die parallergisch-hyperergische Reaktion, die auslösende Serummenge die Maximaldosis. Die Mitreaktion des normergischen Darmstückes bei weiter gesteigerten Serumgaben ist die toxische Reaktion, die auslösende Serummenge die toxische Dosis. Maximal- und toxische Dosis liegen eng zusammen, die Spanne zwischen Minimal- und Maximaldosis ist ungleich größer. Wichtiger als die Qualität ist die Quantität des Serums, wobei der Toluolzusatz des Serums belanglos ist. Aus den Versuchsergebnissen läßt sich eine bestimmte Regel für die allergischen, parallergischen und toxischen Reaktionen ableiten. Durch die Reaktionen wird sehr wahrscheinlich ein Hemmungsstoff frei, dessen Natur weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben muß. In Verbindung mit den objektiv registrierbaren Darmreaktionen ist es leichter, histologisch die parallergischen Reaktionen der Haut zu beurteilen und nachzuweisen.

Nachtrag.

Während des Vorliegens der 1. Korrektur erscheint in Pflügers Archiv **247**, 459 (1944) eine Arbeit von D. ACKERMANN und H. MAUER über Histamin und Anaphylaxie, in der der Nachweis der Entstehung von Histamin im SCHULTZ-DALE-Versuch gebracht und Acetylcholin ausgeschlossen wird. Die Versuchsanordnung war insofern meiner ähnlich,

als mehrere Organstücke in einem Bad untergebracht waren. Es wurden sowohl Teile als auch die Gesamtlunge eines sensibilisierten Meerschweinchens am Boden eines Gefäßes mit Silberdraht angepreßt und normale, nicht sensibilisierte Darmstücke von Maus und Meerschweinchen von 5—6 cm Länge darüber aufgehängt und an Schreibhebeln befestigt. Das Mikroreagensglas war von 12 mm Durchmesser und 7—8 cm Länge, das Badevolumen 7,0 ccm. Durch Gabe von 0,2 ccm $\frac{1}{10}$ verdünntes Serum in der Nähe der Lunge erfolgte eine Desensibilisierung, Antigen-Antikörper-Reaktion, an der Lunge, wodurch Histamin entsteht, das den empfindlichen Meerschweinchendarm zur Kontraktion anregt, den refraktären Mäusedarm nicht. Wie nach Anfrage aus brieflicher Mitteilung hervorgeht, traten die Kontraktionen nicht durch Serum allein oder bei Verwendung nicht sensibilisierter Lungen auf.

Diese Ergebnisse decken sich nicht mit denen aus den parallergischen Versuchen. In keinem Falle traten hier bei Auslösung spezifischer Reaktionen durch kleine Antigenmengen Mitreaktionen der übrigen Darmstücke auf. Anstatt kontraktionsfördernde Stoffe konnten im Gegenteil hemmende vermutet werden. Es wäre denkbar, daß das Badevolumen eine Rolle spielte, da die verwendeten Serum Mengen umgerechnet ungefähr dieselben waren. Doch ist nicht einzusehen, daß das ausschlaggebend sein soll, da unseres Erachtens bei einer Zusammenpressung der Gesamtlunge in diesem Maße im Mikroreagensglas das Antigen nicht weit in das Lungengewebe eindringen und mit vielen cellulären Antikörpern reagieren kann. Was das Badevolumen an Verdünnung ausmachen könnte, wird wettgemacht durch die spärliche Kontaktmöglichkeit des Antigens an der gepreßten Lunge. Es muß überhaupt die Frage gestellt werden, was unter diesen Mikroverhältnissen durch Pressung an der Lunge geschieht. Der Nachweis, daß die offenbar schwer traumatisch geschädigte Lunge auch wirklich reagiert hat, ist durch die Darmkontraktion allein noch nicht hinreichend erbracht. Die Desensibilisierung muß erst noch bewiesen werden. Auch die von mir festgestellten unspezifischen Reaktionen wage ich nicht ohne weiteres auf Histaminausschüttung zu beziehen, da eine Reihe anderer Faktoren ebenso in Frage kommt. Die aus der verschiedenen Methodik sich ergebenden widersprechenden Ergebnisse bedürfen weiterer Aufklärung.

Zusammenfassende Literaturangaben.

- APITZ, K.: Z. exper. Med. **89**, 699 (1933). — DOERR, R.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. I, S. 759. 1929. — GERLACH, W.: Virchows Arch. **247**, 295 (1923). — HANSEN, K.: Lehrbuch der Allergie, 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1943. — KLINGE, F.: Erg. Path. **27** (1933). — RÖSSLER, R.: Klin. Wschr. **1933** I, 574. — Weitere Übersichtsreferate in Verh. dtsch. path. Ges. **68** (1937).