

# *Acta Medica Okayama*

---

*Volume 3, Issue 1*

1932

*Article 7*

MÄRZ 1932

---

## Experimentelle Studien über die hemmende Wirkung der Anaphylaxie (I. Mitteilung). Anaphylaxie und Vagotomie.

Kazuo Itoh\*

\*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Aus dem Hygienischen Institut der Med. Universität Okayama.  
(Vorstand : Prof. Dr. M. Ogata).

**Experimentelle Studien über die hemmende Wirkung  
der Anaphylaxie (I. Mitteilung).  
Anaphylaxie und Vagotomie.**

Von

**Kazuo Itoh.**

*Eingegangen am 24. November 1931.*

Obwohl das Anaphylaxieproblem seit der grundlegenden Arbeit über die sogenannte „Anaphylaxie“ von *Richet*<sup>1)</sup> im Jahre 1902 von mehreren Autoren klinisch und serologisch in seinen Einzelheiten genauer studiert worden ist, gibt es keine gemeingültige, anerkannte Theorie über ihr Wesen. Heute glaubt man aber, dass die der Anaphylaxie zu Grunde liegende Substanz (der anaphylaktische Antikörper) mit dem Präzipitin identisch ist. Die Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinreaktion nach *Ogata*<sup>2)</sup> stützt diese Ansicht kräftig, und damit hat diese Methode bei Anaphylaxiestudien einen neuen Weg gewiesen. Entgegen der gewöhnlichen Methode (*Uhlenhuths*che Methode), wobei nur Antigene verdünnt werden, verdünnt man bei dieser Methode nicht nur Antigene, sondern zweckmässig auch Antikörper. Man vergleiche die betreffende Literatur während der letzten dreissig Jahre. Findet man da einen einzigen Autor, der einen Anhaltspunkt gegeben hätte für die Reinjektionsmenge, die für das Verursachen der Anaphylaxie erforderlich ist? Die *Ogatas*che Methode gewährt einen sicheren Anhaltspunkt für diese Reinjektionsmenge, und es wurden schon mehrere Arbeiten über die Anaphylaxie in seinem Institute veröffentlicht.

Es ist ja natürlich, dass Studien über die die Anaphylaxie hemmende Wirkung Aufmerksamkeit erregen. Obgleich in der Literatur schon viele Arbeiten vorliegen über Substanzen, die diese Wirkung haben, wie z. B. Atropin, Adrenalin, Narkotika usw., so glaube ich dennoch, dass die Arbeit von *Sugimoto*<sup>3)</sup> aus unserem Institute am systematischsten vorgeht. Er setzt die die Anaphylaxie hemmende Wirkung von Adrenalin, Atropin, hypertonischer Lösung von Kochsalz und Traubenzucker, Äther und Heparin nach der Antikörperverdünnungsmethode auseinander und erklärt diesen Hemmungsmechanismus wie folgt: Wenn diese Medikamente in den Organismus von sensibilisierten Tieren einge-

führt werden, so lassen sie den Präzipitintiter im Organismus sinken oder verhindern die Antigen-Antikörperbindung bei der Antigenreinjektion oder verursachen einen lockeren Bindungszustand von Antigen mit Antikörper. Daraus schliesst *Sugimoto*, dass man den prophylaktischen Mechanismus der Anaphylaxie aus der Immunreaktion selbst durch Hemmung der Bindung zwischen Antigen und Antikörper erklären kann.

Ich beschäftigte mich gleichfalls unter der Leitung von Prof. Dr. *M. Ogata* mit verschiedenen Experimenten über die die Anaphylaxie hemmende Wirkung. Sie bilden den Inhalt der vorliegenden Mitteilung.

## Anaphylaxie und Vagotomie.

### 1. Einleitung.

Über den Einfluss der Vagotomie auf die Anaphylaxie sind nur wenige Studien gemacht worden, und in der Literatur finden sich Angaben über dieses Problem, soweit mir bekannt, lediglich in den Arbeiten von *Auer* u. *Lewis*<sup>4)</sup>, *Auer*<sup>5)</sup>, *Biedl* u. *Kraus*<sup>6)</sup>, *Friedberger* u. *Gröber*<sup>7)</sup>, *Galambos*<sup>8)</sup>. In Japan liegt nur die Arbeit vor, die neulich von *T. Ishida*<sup>9)</sup> veröffentlicht wurde.

*Auer* u. *Lewis*, die zuerst den für den anaphylaktischen Anfall des Meerschweinchens charakteristischen Bronchialspasmus beschrieben, wiesen darauf hin, dass dieser dem Bilde der Vagusreizung entspräche. Da sie diese Symptome aber auch nach beiderseitiger Vagotomie, und zwar noch zu einer Zeit, da alle Endigungen dieses Nerven degeneriert sein mussten, eintreten sahen, so schlossen sie, dass eine Vagusreizung nicht die Ursache des anaphylaktischen Schocks sei. *Friedberger* u. *Gröber* behaupteten, dass vorhergehende Trepanation präparierte Meerschweinchen gegen die tödliche Reinjektionsmenge schützte und dass die Vagotomie ebenso wirkte, und ferner sagten sie: „Wichtiger erscheint die Angabe von *Auer*, *Biedl* u. *Kraus*, dass beiderseitige Vagotomie die Lungenblähung nicht zu verhindern vermöge, entgegen unseren eigenen Resultaten, die einen deutlichen Schutz durch prophylaktische Vagotomie ergaben, wenn auch nicht gegen allzuhohe Reinjektionsmenge. Es ist wahrscheinlich, dass bei den betreffenden Versuchen von *Auer*, *Biedl* u. *Kraus* die Dosierung eine ungeeignete war, die Reinjektionsmengen zu hoch waren.“ *Galambos* äusserte sich: „Bei der Entwicklung eines anaphylaktischen Zustandes zeigt ausser Atropin (*Auer* u. *Lewis*) auch Adrenalin eine Schutzwirkung. Die ein- oder beiderseitige Durchtrennung des Vagus wirkt in gleichem Sinne.“ Die Beschreibung von *T. Ishida* geht dahin: „Die beiderseitige Vagotomie

gleich vor der Reinjektion beeinflusste die anaphylaktische Letaldose nicht, aber man konnte die Resultate gleichbehandelter Tiere während des langen Verlaufs vor der Reinjektion wegen der zu kurzen Lebensdauer der Versuchstiere nicht konstatieren.“

Ist es angängig zu sagen, dass *Friedberger* u. *Gröber*, die die Dosierung von *Auer*, *Biedl* u. *Kraus* für eine ungeeignete hielten, den ausschlaggebenden Anhaltspunkt für die Reinjektionsmenge selbst gefunden haben? Die Resultate von Versuchen ohne bestimmten Anhaltspunkt sind natürlich verschieden. Nach der *Ogataschen* Methode wird diese Frage sofort geklärt.

Zur Feststellung des Einflusses der Vagotomie auf die Anaphylaxie beschäftigte ich mich systematisch mit dem Studium dieser Frage nach der *Ogataschen* Methode bei aktiver und passiver Anaphylaxie und erzielte die folgenden Resultate.

## 2. Versuchstier.

Das Meerschweinchen ist schon von mehreren Forschern (*Theobald Smith*<sup>10</sup>), *Otto*<sup>11</sup>), *Friedemann*<sup>12</sup>), *Rosenau* u. *Anderson*<sup>13</sup>), *Besredka*<sup>14</sup>), u. a.) als das klassische Versuchstier bezeichnet worden, und ich benützte deshalb ebenfalls gesunde Meerschweinchen vom Körpergewicht 200–300 g.

## 3. Untersuchungsmethode.

### 1) Versuche bei der aktiven Anaphylaxie.

Nach der bestimmten Intervallzeit habe ich dem mit frischem Ziegen Serum präparierten Meerschweinchen das Blut entnommen und nach der *Ogataschen* Methode die Bindungszone sowie den Verdünnungstiter vom Präzipitin des Meerschweinchenserums für das Ziegen Serum untersucht und dann die Reinjektionsmenge des Antigens (Ziegen Serum) durch Ausrechnung bestimmt. Die Bindungszone ist der höchste Antigenverdünnungsgrad, der mit dem Antikörper am stärksten reagierbar ist. Der Verdünnungstiter ist der höchste Antikörperverdünnungsgrad, der bei der Bindungszone reagierbar ist. Wenn man die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge bei Meerschweinchen intravenös einführt, so gehen diese sicher stets mit anaphylaktischem Schock zu Grunde. Das Blut ist immer der A. carotis entnommen. 10 Minuten nach der ein- oder beiderseitigen Durchtrennung des Vagus, der mit A. carotis parallel verläuft, habe ich das Antigen intravenös injiziert.

Beispiel: Als gegeben ist vorausgesetzt: Körpergewicht des Meerschweinchens: 260 g. Vermutete Blutmenge:  $260 \div 13 = 20$ , d. h. 20 cc (Blutmenge = Körpergewicht  $\times$   $1/13$ ). Bindungszone: 1 : 100. Wenn man hier das Antigen der Bindungszone entsprechend ins Blut einführen will, so ist 0.2 cc Antigen die nötige Reinjektionsmenge ( $20 \div 100 = 0.2$ ).

Die Sensibilisierung: Frisches Ziegenserum 0.1 cc mit physiologischer Kochsalzlösung 10-fach verdünnt (gesamte Menge 1.0 cc). Subkutane Injektion in der Sternalgegend des Meerschweinchens. Zur Sensibilisierung genügt bei Meerschweinchen eine einmalige Injektion.

Der Intervall: 2 - 3 Wochen.

Die Reinjektion: Die Reinjektionsmenge, wie oben angegeben. Bei nüchternen Tiere: intravenöse (V. jugularis) Injektion der dem Versuche entsprechenden Antigenmenge.

Die Symptome: Bei den verschiedenen Tieren nehmen die klinischen Symptome der Anaphylaxie verschiedene Formen an. Die klinischen Symptome sind natürlich je nach der Reinjektionsmenge von sehr variabler Intensität. Im Folgenden klassifiziere ich einige Typen der klinischen Symptome:

a) Typische Anaphylaxie (###), Schocktod in weniger als 5 Minuten. b) Starke Anaphylaxie (##), Schocktod in später als 5 Minuten. c) Mittelschwere Anaphylaxie (#+), stärkere anaphylaktische Erscheinungen, bleibt aber am Leben. d) Leichte Anaphylaxie (+), gesträubtes Haar, Unruhe, Abgang von Kot und Urin, Würgen, Dyspnoe, Kratzen der Nase, Tränenausfluss usw., aber ohne deutliche Krampfanfälle. Bei den Tieren, die keine anaphylaktischen Erscheinungen zeigten, brachte ich das Zeichen (-) an.

## 2) Versuche bei der passiven Anaphylaxie.

Nach mehrmaligen Injektionen des frischen Rinderserums (0.5 - 1.0 cc), das bei gesunden Kaninchen (ca. 2,500 g) jeden vierten Tag in die Ohrvenen eingeführt wurde, habe ich das hochwertige Antirinderserumpräzipitin von Kaninchen bekommen und nach der *Ogataschen* Methode die Bindungszone und den Verdünnungstiter von diesem Serum für das Antigen bestimmt. Ich untersuchte das Serum 6 - 7 Tage nach der letzten Injektion. Als das Serum einen hohen Präzipitintiter zeigte, entzog ich alles Blut und bewahrte es im Eisschranke auf, um das Serum klar zu bekommen. 1.0 cc des Immunserums, das den Verdünnungstiter 1 : 1,000 besitzt, wird 1,000 Einheiten genannt. Die minimale Sensibilisierungsmenge, die das Meerschweinchen bei der zweiten Injektion des entsprechenden Antigens sicher mit dem Schocktode zu Grunde gehen lässt, ist nach unseren Erfahrungen je nach dem injizierten Immunserum verschieden.

Die Sensibilisierung: Ich habe als Versuchstier ein Meerschweinchen vom Körpergewichte 260 g ausgewählt und die je nach dem Körpergewichte der Meerschweinchen bestimmten minimalen Sensibilisierungseinheiten des Immuserums intravenös folgendermassen injiziert:

Beispiel: Wenn es sich um ein Meerschweinchen mit einem Körpergewichte von 260 g handelt und falls der Verdünnungstiter des Immuserums 1 : 1,000 beträgt, so ist die minimale absolute Immuserummengemenge für die Sensibilisierung 0.4 cc ( $400 \div 1,000 = 0.4$ ), weil 400 Einheiten für die passive Anaphylaxie nötig sind. Bei Meerschweinchen vom Körpergewichte 200 g ist 0.308 cc Immuserum die nötige Sensibilisierungsmenge ( $260 : 200 = 0.4 : x$ ,  $x = 0.4 \times \frac{200}{260} = 0.308$ ).

Der Intervall: 24 Stunden.

Die Reinjektion: Wie oben bei der aktiven Anaphylaxie erwähnt, bestimmte ich die Reinjektionsmenge durch Körpergewicht des Versuchstieres sowie Bindungszone des Immuserums und injizierte bei jedem Versuche die minimale geeignete Antigenmenge bei nüchternen Tieren intravenös (V. jugularis). 24 Stunden nach der Sensibilisierung zeigen die Meerschweinchen meist eine mässige Abnahme des Körpergewichts (10 - 20 g). Die Entblössung der V. jugularis ist beim Meerschweinchen nicht schwer. Die Injektion wird nach dem Blutstrom ausgeführt.

Das bei diesem Versuche angewandte Antirinderimmuserum von Kaninchen zeigt folgende Beschaffenheiten: Bindungszone 1 : 10,000, Verdünnungstiter 1 : 1,500, minimale Sensibilisierungsmenge, 400 Einheiten. 24 Stunden nach der Sensibilisierung zeigt das präparierte Meerschweinchenserum den Verdünnungstiter 1 : 20 bei gleicher Bindungszone mit der des Immuserums. Dieses hochwertige Immuserum entstammte dem männlichen Kaninchen vom Körpergewichte 2,560 g, das mit frischem Rinderserum viermal (0.5, 0.5, 1.0 und 1.0 cc) jeden vierten Tag und 14 Tage danach mit 0.1 cc und dann wiederum jeden vierten Tag mit 1.0 cc Rinderserum dreimal vorbehandelt wurde (Tabelle 1).

Die der Bindungszone entsprechende Antigenreinjektionsmenge beträgt hier beim Meerschweinchen vom Körpergewichte 260 g durch Ausrechnung 0.002 cc. Wenn man die für Präzipitinbindung geeignete Antigenmenge ausser Acht lässt, so scheint es schwer begreiflich, dass man mit solcher kleinen Menge von Antigenen das Tier stets sicher mit anaphylaktischem Schocktode zu Grunde gehen lassen kann. In einer kürzlich (1930) erschienenen Arbeit von *Doerr* u. *Seidenberg*<sup>15)</sup> heisst es deswegen, dass man selbst unter optimalen Untersuchungsbedingungen mindestens 0.02 cc benötigt, um bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen von 250 - 300 g den akut letalen Schock durch intravenöse Re-

Tabelle 1.

Antik.- Verd.	1:1	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	1:1,000	1:1,500	1:2,500
1: 1,000	###	###	###	###	###	###	##	-	-	-
1: 2,500	###	###	###	###	###	###	###	+	-	-
1: 5,000	###	###	###	###	###	###	###	##	+	-
1: 10,000	###	###	###	###	###	###	###	###	++	-
1: 25,000	##	##	##	##	##	++	++	+	-	-
1: 50,000	+	++	++	+	-	-	-	-	-	-
1: 100,000	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1: 250,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bindungszone 1:10,000, Verdünnungstiter 1:1,500.

injektion von Pferdeserum auszulösen, und dass analoge Werte für andere Warmblütersera (Hammel-, Rinder-, Menschenserum) ermittelt wurden. Und sie sagten ferner, dass ein Absinken der minimalen tödlichen Reinjektionsmenge bis auf 0.01 - 0.005 cc artfremden Serums wohl nur ganz ausnahmsweise beobachtet wurde und dass heterolog passiv (mit Kaninchenantiserum) präparierte Meerschweinchen oft schon auf die intravenöse Injektion von 0.002 cc Pferdeserum mit akut letalem Schock reagierten. Wenn man hier die Bindungszone und den Präzipitinverdünnungstiter berücksichtigt, scheint diese Angabe nicht wichtig zu sein, weil man weiss, dass die tödliche minimale Antigenreinjektionsmenge zu der Bindungszone (*Kageyama*<sup>16</sup>), *Sugimoto*, *Kuwana*<sup>17</sup>) und zum Verdünnungstiter (*Kuwana*) des Präzipitins im umgekehrten Verhältnis steht.

Auf die Vagusdurchtrennung und klinischen Symptome wies ich schon bei der aktiven Anaphylaxie hin.

#### 4. Experimente.

##### a) Die aktive Anaphylaxie.

1) Die Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge nach der Vagotomie. 10 Minuten nach der ein- oder beiderseitigen Vagotomie injizierte ich intravenös die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge und untersuchte den Einfluss der Vagotomie auf die Anaphylaxie. Zu gleicher Zeit beobachtete ich das Verhalten des Präzipitins im Serum vor und nach der Reinjektion und erzielte den in Tabelle 2 gezeigten Befund.

Trotz der Vagotomie ruft die Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge bei Versuchstieren starke anaphylaktische Erscheinungen hervor, und aus den Symptomen kann man zwischen Meerschweinchen, die vorbehandelt und solchen, die nicht operiert wurden, keinen Unterschied erkennen. Alle Versuchstiere verenden mit Schocktod durch typische Anaphylaxie. Das Serum des Versuchstieres reagiert nach dem Tode nicht mehr mit dem Antigen. Im Sektionsbefunde sind alle Lungen typisch gebläht.

Tabelle 2. Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge bei aktiver Anaphylaxie.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Int. (Tg)	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symp- tom	Aus- gang	Bemerkungen
						B. z.	V. t.			
1	315	0.1	14		vor d. Vagot. 15' n. d. V. 1 Std. n. d. V. 2 " "	1:100 " " " " " "	1:8 " " " " " "		lebt	eins. Vagot.
2	280	"	"		"	1:100 " " " " " "	1:16 " " " " " "		tot in 3 Std.	bds. Vagot.
3	350	"	"	0.54	vor d. Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1:50 —	1:8 0	###	tot in 4'	Kontrolle
4	320	"	"	0.25	"	1:100 —	1:8 0	###	tot in 2'	"
5	380	"	"	0.29	"	1:100 —	1:32 0	###	tot in 2'	Reinj. 10' n. eins. V.
6	370	"	"	0.57	"	1:50 —	1:16 0	###	tot in 5'	Reinj. 10' n. bds. V.
7	340	"	"	0.26	"	1:100 —	1:32 0	###	tot in 3'	"
8	280	"	21	0.43	"	1:50 —	1:16 0	###	tot in 5'	"
9	310	"	"	0.48	"	1:50 —	1:16 0	###	tot in 3'	"
10	350	"	14	0.11	"	1:250 —	1:8 0	###	tot in 3'	"

B. z. = Bindungszone, V. t. = Verdünnungstitler.

2) Die Reinjektion der der Bindungszone  $\times 1/2$  entsprechenden Antigenmenge nach der Vagotomie. Ebenso wie beim vorigen Versuche führte ich die ein- oder beiderseitige Vagotomie aus und injizierte die

der Bindungszone  $\times 1/2$  entsprechende Antigenmenge intravenös, worauf ich den Einfluss der Vagotomie auf die Anaphylaxie untersuchte und das Verhalten des Präzipitins im Serum vor und nach der Reinjektion beobachtete (Tabelle 3).

Tabelle 3. Reinjektion der der Bindungszone  $\times 1/2$  entsprechenden Antigenmenge bei aktiver Anaphylaxie.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Int. (Tg)	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symp- tom	Aus- gang	Bemerkungen
						B. z.	V. t.			
1	280	0.1	16	0.215	vor d. Reinj. n.d.R.(n.d.T.)	1: 50 —	1: 8 0	###	tot in 5'	Kontrolle
2	260	◇	14	0.04	◇	1: 250 —	1: 8 0	###	tot in 4'	◇
3	250	◇	16	0.192	◇	1: 50 —	1: 4 0	###	tot in 5'	Reinj. 10' n. bds. V.
4	230	◇	15	0.177	◇	1: 50 ◇	1: 16 1: 2	###	tot in 4'	◇
5	340	◇	14	0.131	◇	1: 100 —	1: 8 0	###	tot in 4'	◇
6	310	◇	◇	0.478	◇	1: 25 —	1: 4 0	###	tot in 5'	◇
7	280	◇	◇	0.215	◇	1: 50 —	1: 8 0	###	tot in 5'	Reinj. 10' n. eins. V.
8	320	◇	◇	0.043	◇	1: 250 —	1: 16 0	###	tot in 8'	Reinj. 10' n. bds. V.

Auch bei diesem Versuche beobachtete ich keinen deutlichen Unterschied zwischen Fällen, die mit, und solchen, die ohne Vagotomie untersucht wurden. Alle Tiere verenden mit anaphylaktischem Schocktod, und das Serum ist gleich nach dem Tode meist nicht reagierbar für das Antigen. Die Lungen sind auch typisch gebläht. Nur in einem Falle (Nr. 8) ist der Schocktod etwas verzögert.

3) Über die Beziehung zwischen Schockstärke und der zur Reinjektion erforderlichen Antigenmenge. Bei Meerschweinchen, die unter oben genannten Bedingungen sensibilisiert wurden, ist der Verdünnungstiter des Präzipitins im allgemeinen 1:4–1:16. Und die der Bindungszone, Bindungszone  $\times 1/2$  oder Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechende Antigenmenge ist eine sicher wirkende tödliche Reinjektionsmenge. Durch die Reinjektion mit der der Bindungszone  $\times 1/6$  oder  $\times 1/8$  entsprechenden Antigenmenge erholt sich das Meerschweinchen nach Schockerscheinungen (Tabelle 4).

Tabelle 4. Reinjektion verschiedener Antigenmengen bei aktiver Anaphylaxie.

Nr.	K.G. (g)	Sensib- menge (cc)	Int. (Tg)	Reinj- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symp- tom	Aus- gang	Bemerkungen
						B. z.	V. t.			
1	320	0.1	14	0.25	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1:100 —	1:16 0	###	tot in 4'	Reinjektions- menge, B. z.
2	260	∕	∕	0.04	∕	1:250 —	1:8 0	###	tot in 4'	B. z. × 1/2
3	270	∕	∕	0.104	∕	1:50 —	1:16 0	###	tot in 3'	B. z. × 1/4
4	250	∕	∕	0.032	vor d. Reinj. 10' n. d. R.	1:100 ∕	1:16 1:4	++	lebt	B. z. × 1/6
5	280	∕	∕	0.07	∕	1:50 ∕	1:8 1:2	++	lebt	∕
6	265	∕	∕	0.025	∕	1:100 ∕	1:8 1:4	+	lebt	B. z. × 1/8

Ich untersuchte den Einfluss der Vagotomie auf die Anaphylaxie und beobachtete das Verhalten des Präzipitins im Serum vor und nach der Reinjektion, wobei die der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechende Antigenmenge intravenös injiziert wurde (Tabelle 5).

Wie oben gesagt, werden bei den Tieren ohne Vagotomie durch die der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechende Reinjektionsmenge stets anaphylaktische Anfälle hervorgerufen, und sie verenden mit typischem Schocktod. Das Serum gleich nach dem Tode reagiert meist nicht mit Antigen. Die Versuchstiere, bei denen vor der Reinjektion ein- oder beiderseitig die Vagotomie ausgeführt wurde, bleiben am Leben, erleiden aber bei der Reinjektion mit der obengenannten Antigenmenge einen anaphylaktischen Schock. Dabei reagierte das Serum mit dem Antigen positiv, auch wenn es niedriger war als der Präzipitintiter vor der Reinjektion. Daraus ersieht man, dass hier das Präzipitin nicht ganz gebraucht wird, um das eingeführte Antigen zu binden. Und zwar beobachtet man die interessante Tatsache, dass der Verdünnungstiter allmählich nach der Erholung zunimmt. So sieht man z. B. in einem Falle (Nr. 5), dass der Titer durch die Reinjektion von 1:16 bis zu 1:4 sich vermindert und eine Stunde danach wieder bis zu 1:8 sich vermehrt. Deshalb kann man sagen, dass die Vagotomie die Antigen-Antikörperbindung in vivo sicher verhindert und dass das mit Zellen der Organismen sich bindende Präzipitin mit der Zeit im Blute wieder auftritt, wenn auch das Präzipitin im Blute wegen der anaphylaktischen Anfälle temporär vermindert gewesen sein mag (Beobachtung innerhalb

Tabelle 5. Reinjektion der der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechenden Antigenmenge bei aktiver Anaphylaxie.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Int. (Tg)	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symp- tom	Aus- gang	Bemerkungen
						B. z.	V. t.			
1	300	0.1	15	0.023	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1: 250 ♠	1: 16 1: 2	###	tot in 3'	Kontrolle
2	270	♠	14	0.104	♠	1: 50 —	1: 16 0	###	tot in 3'	♠
3	280	♠	♠	0.0215	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 30' n. d. R.	1: 250 ♠ ♠	1: 8 1: 2 1: 2	+	tot in 40'	Reinj. 10' n. bds. V.
4	310	♠	15	0.12	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 40' n. d. R.	1: 50 — 1: 50	1: 8 0 1: 2	+	tot in 1 Std.	♠
5	300	♠	19	0.114	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 1 Std. n.d.R.	1: 50 ♠ ♠	1: 16 1: 4 1: 8	—	tot in 2 Std.	♠
6	270	♠	♠	0.104	♠	1: 50 ♠ ♠	1: 16 1: 2 1: 4	+	lebt	Reinj. 10' n. eins. V.
7	280	♠	14	0.108	♠	1: 50 ♠ ♠	1: 16 1: 4 1: 4	+	tot in 3 Std.	Reinj. 10' n. bds. V.
8	270	♠	15	0.208	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1: 25 —	1: 4 0	###	tot in 4'	♠
9	260	♠	14	0.05	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 50' n. d. R.	1: 100 ♠ ♠	1: 8 1: 2 1: 4	+	tot in 1.5 Std	♠

einiger Stunden nach der Reinjektion).

#### b) Die passive Anaphylaxie.

Bei dem mit Antirinderimmenserum von Kaninchen passiv präparierten Meerschweinchen beobachtet man 24 Stunden nach der Sensibilisierung durch die Reinjektion der Antigenmenge, die nahe und zwar unter der Bindungszone (z. B.  $1/2$  oder  $2/3$  der Bindungszone) ist, keinen Schocktod (Tabelle 6).

Ich habe hier daher die Reinjektionsmenge gebraucht, die der Bindungszone entspricht und den Schocktod stets sicher verursacht hat. Dann habe ich den Einfluss der Vagotomie auf die Anaphylaxie und gleichzeitig das Verhalten des Präzipitins im Serum vor und nach

Tabelle 6. Reinjektion verschiedener Antigenmengen bei passiver Anaphylaxie.

Nr.	Körpergew. (g)		sensib.- menge (cc)	Int. (St)	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symptom	Ausgang	Bemerkungen
	bei d. Sensib.	bei d. Reinj.					B. z.	V. t.			
1	220	210	0.23	24	0.00162	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1 : 10,000 —	1:20 0	###	tot in 3'	Reinj.- menge, B. z.
2	250	240	0.26	↗	0.00123	vor d. Reinj. 10' n. d. R.	1 : 10,000 ↗	1:20 1 : 5	++	lebt	B. z. × 2/3
3	240	240	0.25	↗	0.00093	↗	1 : 10,000 ↗	1:20 1 : 5	+	lebt	B. z. × 1/2
4	250	230	0.26	↗	0.00089	↗	1 : 10,000 ↗	1:20 1 : 5	—	lebt	↗

der Reinjektion untersucht (Tabelle 7).

Wenn der Vagus ein- oder beiderseitig vor der Reinjektion durchschnitten wird, verhindert die Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge den anaphylaktischen Schocktod. Das Präzipitin im Blute ist dabei durch die Reinjektion des Antigens nicht ganz aufgebraucht. Bei den Tieren, die ohne Vagotomie durch die Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge eingehen, reagiert indes das Serum mit dem Antigen zuweilen auch nach dem Tode. In den Fällen, wo der Schocktod nicht eintritt, zeigt sich eine Neigung des Verdünnungstiters des Präzipitins, im Blute nach der Reinjektion mit der Zeit zuzunehmen.

Bei aktiv oder passiv sensibilisierten Meerschweinchen sieht man keinen Unterschied zwischen dem Präzipitinverdünnungstiter vor und nach der Vagotomie selbst.

### c) Der Versuch der Ischiadikusdurchtrennung.

Zum Zwecke der Kontrolle für die Vagotomie (d. h. Durchtrennung von Nerven) habe ich bei aktiv oder passiv sensibilisierten Meerschweinchen den Einfluss der Ischiadikotomie, die vor der Reinjektion des Antigens ausgeführt wurde, auf Anaphylaxie untersucht.

Fixiert man das Tier in der Bauchlage und führt den Längsschnitt im Bereiche des Gesässes und der Oberschenkel aus und präpariert dann die Muskelschicht mit der anatomischen Pinzette vorsichtig ab, so kann man den glänzenden, grossen Ischiadikus leicht finden. Ich habe den Nerv beiderseits oberhalb der Verzweigungsstelle durchschnitten. Bei Meerschweinchen bietet die Ischiadikotomie keine nennenswerten

Tabelle 7. Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge bei passiver Anaphylaxie.

Nr.	Körpergew.(g)		Sensib.- menge (cc)	Int. (St)	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Sym- ptom	Aus- gang	Remerkun- gen
	bei d. Sensib.	bei d. Reinj.					B. z.	V. t.			
1	270	/	0.28	24	/	vor d. Vagot. 30' n. d. V. 2 Std. n. d. V.	1 : 10,000 /	1 : 20 /		tot in 2 Std.	bds Vagot. (Kontrolle)
2	260	/	0.27	/	/	/	1 : 10,000 /	1 : 20 /		lebt	eins. Vagot. ( " )
3	220	210	0.23	/	0.00162	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2	###	tot in 3'	Kontrolle
4	215	210	0.22	/	0.00162	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 1 Std. n. d. R.	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 5	++	tot in 1.5Std.	Reinj. 10' n. bds. V.
5	200	200	0.21	/	0.00154	/	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 2	+	tot in 3 Std.	/
6	230	230	0.24	/	0.00177	/	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 2	+	tot in 2 Std.	/
7	250	250	0.26	/	0.00192	/	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 2	+	lebt	Reinj. 10' n. eins. V.
8	250	250	0.26	/	0.00192	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1 : 10,000 —	1 : 20 0	###	tot in 4'	Kontrolle
9	310	290	0.32	/	0.00223	vor d. Reinj. 10' n. d. R. 1 Std. n. d. R.	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 5	—	tot in 1 Std.	Reinj. 10' n. bds. V.
10	220	210	0.23	/	0.00162	/	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 5	+	tot in 3 Std.	/
11	240	240	0.25	/	0.00185	/	1 : 10,000 —	1 : 20 0 1 : 2	+	lebt	Reinj. 10' n. eins. V.
12	260	250	0.27	/	0.00192	/	1 : 10,000 /	1 : 20 1 : 2 1 : 5	+	lebt	/

## Erscheinungen.

Alle Bedingungen der Untersuchung stimmen überein mit denen der Versuche bei Vagotomie. 10 Minuten nach der beiderseitigen

Ischiadikotomie habe ich deren Einfluss auf die Anaphylaxie untersucht und dabei die Reinjektion der unten gegebenen Antigenmenge ausgeführt. Bei dem Versuche der aktiven Anaphylaxie habe ich die der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechende und bei der passiven die der Bindungszone des Präzipitins entsprechende Antigenmenge gebraucht (Tabelle 8).

Tabelle 8. Einfluss der Ischiadikotomie auf die Anaphylaxie.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Int.	Reinj.- menge (cc)	Zeit d. Blut- entnahme	Ogatasche M.		Symp- tom	Aus- gang	Bemerkungen
						B. z.	V. t.			
A. Bei aktiv präparierten Meerschweinchen										
1	260	0.1	14	0.02	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1: 250 —	1:16 0	###	tot in 5'	Reinj. d. d. B. z. $\times 1/4$ , 10' n. bds. I.
2	280	◇	◇	0.054	◇	1: 100 —	1: 8 0	###	tot in 4'	◇
B. Bei passiv präparierten Meerschweinchen										
3	200 (180)	0.21	24	0.0014	vor d. Reinj. n.d.R. (n.d.T.)	1: 10,000 —	1:20 0	###	tot in 4'	Reinj. d. d. B. z., 10' n. bds. I.
4	290 (280)	0.3	◇	0.00215	◇	1: 10,000 ◇	1:20 1: 2	###	tot in 3'	◇

Intervall: A, in Tugen, B, in Stunden. Körpergewicht: A, bei der Reinjektion, B, oben bei der Sensibilisierung, in Klammern bei der Reinjektion.

10 Minuten nach beiderseitiger Ischiadikotomie habe ich die oben genannten Antigenmengen reinjiziert, konnte aber aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchen das Leben nicht retten. Alle Tiere verendeten mit typischem Schocktod durch den anaphylaktischen Anfall. Das Serum reagiert mit dem Antigen gleich nach dem Tode überhaupt nicht bei aktiver wenig oder gar nicht bei passiver Anaphylaxie. Daraus erhellt, dass die Ischiadikotomie den anaphylaktischen Schocktod nicht verhindert.

Nach meinen oben angeführten Versuchen ist es sicher, dass die Vagotomie bei aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchen die Anaphylaxie hemmt.

Bei aktiver Anaphylaxie: Wenn man die der Bindungszone oder der Bindungszone  $\times 1/2$  entsprechende Antigenmenge reinjiziert, kann man Meerschweinchen das Leben nicht retten, da sie immer durch den

Schocktod zu Grunde gehen, ob der Vagus durchschnitten wird oder nicht. Reinjiziert man die der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechende Antigenmenge, dann zeigt zuerst die Vagotomie eine die Anaphylaxie hemmende Wirkung. Bei präparierten Meerschweinchen ohne Vagotomie lässt die Reinjektion dieser Antigenmenge sie mit Schocktod zu Grunde gehen.

Bei passiver Anaphylaxie: Wie oben erwähnt, ruft Reinjektion der Antigenmenge, die geringer als die der Bindungszone entsprechende ist, bei Meerschweinchen anaphylaktischen Schocktod nicht hervor, wenn sie mit der minimalen Sensibilisierungsdosis präpariert werden. Daher habe ich hier die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge gebraucht und gesehen, dass die Vagotomie sicher anaphylaktischen Schocktod verhindert.

Das Verhalten des Präzipitins: Wenn die aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchen ohne Rücksicht darauf, ob der Vagus durchschnitten wurde oder nicht, mit anaphylaktischem Schocktode zu Grunde gehen, reagiert das Serum gleich nach dem Tode mit dem Antigen nicht. So sieht man, dass die Antigen-Antikörperbindung in vivo eine sehr innige ist. Solches Serum ist aber zuweilen bei passiver Anaphylaxie mit dem Antigen reaktionsfähig. Es scheint wahrscheinlich, dass die Bindungskraft des Antigens mit dem Antikörper bei aktiver Anaphylaxie stärker ist als die bei passiver. Weiterhin will ich nähere Beobachtungen anstellen über den Präzipitinverlauf nach Erholung vom Schock, den die Tiere mit Vagotomie bei Reinjektion des Antigens (Letaldosis) wegen der Hemmung überlebt haben. Dabei vermindert sich der Verdünnungstiter des Präzipitins durch Bindung mit dem eingeführten Antigen. Überdies kann man die Neigung des Präzipitins beobachten, sich im Blute mit der Zeit allmählich wieder zu vermehren. (Die Beobachtung erfolgt innerhalb einiger Stunden nach der Reinjektion). Diese Tatsache wird so erklärt, dass das mit Zellen der Organismen sich bindende Präzipitin mit der Zeit wieder im Blute auftritt, wenn es sich im Blute wegen der anaphylaktischen Anfälle vorläufig vermindert, und dass ferner das Präzipitin von der Antigen-Antikörperbindung mit der Zeit allmählich freigemacht wird, da die Bindungskraft des Antigens mit dem Antikörper im Blute bei vagotomierten Tieren als lockerer angesehen wird.

Obige Resultate scheinen zu besagen, dass bei Vagotomie die Bindung zwischen Präzipitin und Präzipitinogen in vivo nicht so stark zustande kommt; die Anaphylaxie wird daher gehemmt. Die ein- oder beiderseitige Vagotomie verhindert die Anaphylaxie in gleicher Weise, doch bei beiderseitiger Vagotomie wird die Antigen-Antikörperbindung stärker als die einseitige verhindert, wie sich aus dem Verhalten des Präzipitins im Blute vermuten lässt.

Der Sektionsbefund (hauptsächlich der Lungenbefund): Die akut verendeten Tiere zeigen einen Sektionsbefund, der schon *Gay* und *Southard*<sup>18)</sup> aufgefallen war. Die Lungen sind gebläht und starr, überlagern teilweise das Herz, sinken nach Öffnung des Thorax, selbst wenn sie in toto herausgenommen werden, nicht zusammen, sind meist blass, fast weiss mit einem Stich ins Bläuliche, ihre Ränder und Oberfläche sind glatt, ihr Gewebe enthält viel Luft und entleert auf Druck schwarzes Blut. Diese Tatsache konnte von *Anderson* u. *Schultz*<sup>19)</sup>, *Auer* u. *Lewis*, *Biedl* u. *Kraus*, *Doerr*, *Friedberger*, *Graetz*<sup>20)</sup>, *Karsner*<sup>21)</sup>, *Auer*, *Schultz* u. *Jordan*<sup>22)</sup>, *Karsner* u. *Nutt*<sup>23)</sup>, *Loewit*<sup>24)</sup> u. a. bestätigt werden.

Die Lungen bieten auch mikroskopisch ein charakteristisches Aussehen dar; die Alveolarräume sind enorm dilatiert, ihre Wände dünn und zuweilen durchrissen, die Kapillaren blutleer, die Lumina der Bronchien stark verengt und ihre Schleimhaut in reichliche Falten gelegt (*Biedl* u. *Kraus*, *Schultz* u. *Jordan*, *Graetz*, *Friedberger*, *Moreschi*<sup>25)</sup>, *Cesa Bianchi*<sup>26)</sup>).

Ich will hier zum Lungenbefunde bei Meerschweinchen in meinen Versuchen einige Beobachtungen hinzufügen.

a) Die makroskopischen Befunde:

1) Der Fall, in dem Meerschweinchen mit typischem anaphylaktischem Schockode zu Grunde gingen; die Lungen sind mehr gelblich-blass und stark gebläht. Ein Teil der geblähten Lunge bedeckt das Herz. Ränder und Oberfläche sind glatt und glänzend. Man glaubt, einen Meerschwamm zu betasten, da der Luftgehalt im Lungengewebe enorm gross ist. Zuweilen sieht man stellenweise punktförmige Blutungen. Das Herz bewegt sich noch nach dem Tode durch Erstickung (durchschnittlich 15 Minuten) und zeigt zuweilen Ekchymosen. Öffnet man das Herz in diesem Stadium, so fliesst schwarzes, nicht geronnenes Blut heraus. Das Herz zeigt stets das nämliche Bild, wenn das Tier mit anaphylaktischem Schockode verendet ist.

2) Der Fall, in dem Meerschweinchen trotz Vagotomie mit typischem anaphylaktischem Schockode zu Grunde gingen; die Lungen sind stark gebläht und mehr braun verfärbt wegen der mittelmässigen Blutungen. Ihre Ränder und Oberfläche zeigen dasselbe Aussehen wie beim vorhergehenden Falle.

3) Der Fall, dem Meerschweinchen durch Vagotomie die Anaphylaxie ertrugen (nach einigen Stunden gingen Meerschweinchen an Vagotomie selbst ein, wie unten geschildert); die Lungen sehen wie die Leber aus. Sie sind dunkel rötlich-violett verfärbt und stellenweise weisslich-gelblich gefleckt. Es ist wahrscheinlich, dass starke Blutungen stattgefunden haben. Ihre Ränder und Oberfläche sind glatt und glänzend. Die Konsistenz ist auch fast dieselbe wie bei der Leber. Die Lungen als ganzes vermehren ihr Volumen, aber ihr Luftgehalt ist

bedeutend geringer. Die Volumenzunahme beruht auf der Blutung.

4) Wenn man bei normalen oder sensibilisierten Meerschweinchen den Vagus beiderseitig durchschneidet, verenden sie gewöhnlich innerhalb 1–3 Stunden, spätestens innerhalb 24 Stunden. Die Lungen nach dem Tode sind, wie im dritten Falle, der Leber sehr ähnlich, aber ihr Volumen ist viel kleiner.

5) Der Fall, in dem Meerschweinchen trotz der Ischiadikotomie mit typischem anaphylaktischem Schocktode zu Grunde gingen; er zeigt ganz dasselbe Bild wie das beim ersten Falle beobachtete.

b) Die mikroskopischen Befunde (Hämatoxilin-Eosinfärbung):

Fig. 1. Lunge des Meerschweinchens, das durch typischen anaphylaktischen Schocktod verendet ist; Alveolen hochgradig erweitert, Wände stellenweise durchbrochen, sehr dünn. Bronchien verengt, deutliche Faltung der Schleimhaut. Bild eines typischen akuten Lungenemphysems.

Fig. 1.

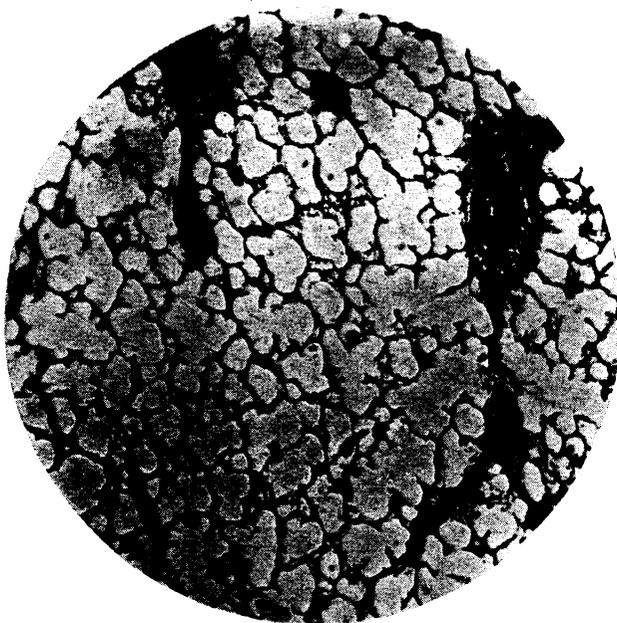


Fig. 2. Lunge des Meerschweinchens, das trotz Vagotomie vor anaphylaktischem Schocktode nicht bewahrt worden ist; Alveolen hochgradig erweitert, Wände verdickt durch Stauung und Blutung.

Fig. 3. Lunge des Meerschweinchens, bei dem durch Vagotomie Anaphylaxie verhindert worden ist; Alveolen fast nicht erweitert. Stauung und Blutung.

Fig. 2.

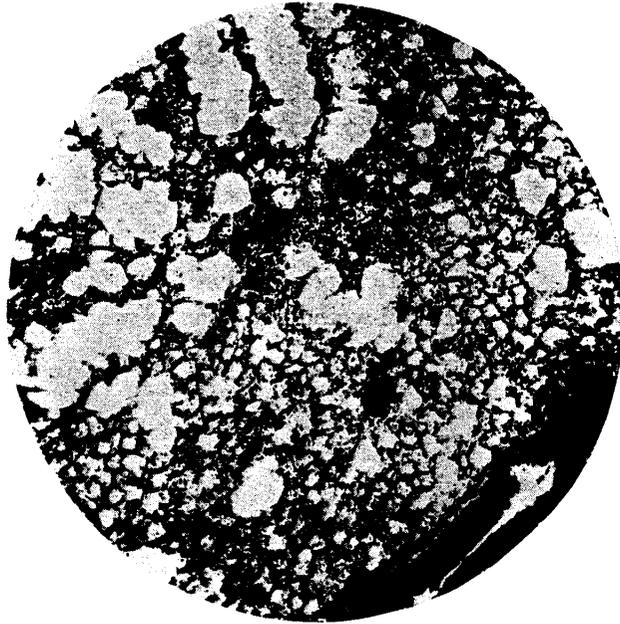


Fig. 3.

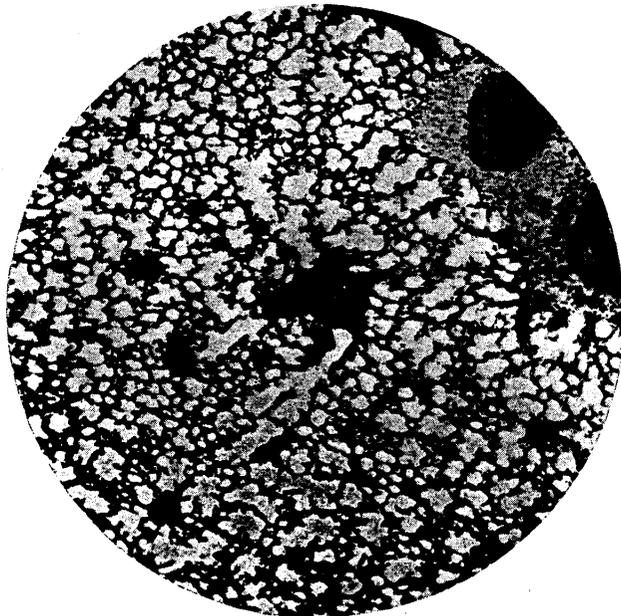
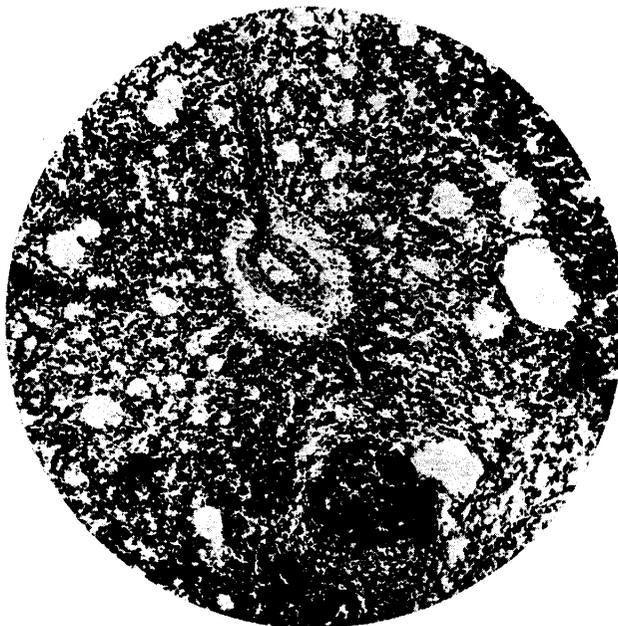


Fig. 4. Lunge des normalen oder sensibilisierten Meerschweinchens, das infolge von beiderseitiger Vagotomie eingegangen ist ; starke Stauung und Blutung. Alveolen dadurch verengt.

Fig. 4.



Das normale oder sensibilisierte Meerschweinchen ging nach beiderseitiger Vagotomie mit starken Lungenblutungen gewöhnlich innerhalb von 1–3 Stunden zu Grunde. Das Tier bleibt aber bei einseitiger Vagotomie am Leben. Obgleich beiderseitige Vagotomie bei sensibilisierten Meerschweinchen Anaphylaxie verhindert, verenden sie früher oder später an beiderseitiger Vagotomie selbst. In diesen Fällen beobachtet man Blutung und mässige Blähung der Lungen, während man bei vagotomierten Kontrolltieren nur Lungenblutungen sieht. Bei denen, die trotz beiderseitiger Vagotomie vor Anaphylaxie nicht bewahrt wurden, beobachtet man Blutung und hochgradige Blähung der Lungen.

Die von *Gay* u. *Southard* zuerst beschriebene Lungenblähung des Meerschweinchens ist für den anaphylaktischen Schocktod charakteristisch. Nach *Auer* u. *Lewis* ist diese Erscheinung wegen des Bronchialspasmus durch die Asphyxie bedingt, und eine Vagusreizung ist nicht die Ursache des anaphylaktischen Schocks, da dieser Schock trotz beiderseitiger Vagotomie eintreten kann.

Eine Lösung der Frage, ob die anaphylaktische Lungenblähung des Meerschweinchens zentral oder peripher bedingt sei, ist nur möglich mit Hilfe von Methoden, die gestatten, entweder das Zentrum oder die Peripherie isoliert auszuschalten. *Schürer* u. *Strassmann*<sup>27)</sup> haben das Grosshirn und die basalen Ganglien exstirpiert. Sie haben unter 17 Tieren, bei denen sie diesen Eingriff vor der Reinjektion vornahmen,

2 Todesfälle mit Lungenblähung gehabt. Daraus schliessen sie auf die periphere Genese dieses Symptoms.

*Auer, Biedl* u. *Kraus* durchschnitten die Medulla oblongata, zerstörten das Rückenmark, wendeten beiderseitige Vagotomie an und curarierten. Da sie trotzdem Lungenblähung erhielten, erklärten sie diese für peripheren Ursprungs.

*Friedberger* u. *Gröber* schützten durch vorhergehende Trepanation präparierte Meerschweinchen gegen die tödlichen Reinjektionsdosen und stellten die gleiche Wirkung der Vagotomie fest. Nach ihnen ist diese Wirkung eine indirekte, bedingt durch Gefässwirkung mit sekundären Druckveränderungen im Schädel. *Galambos* sagte: „Das Zustandekommen einer typischen Anaphylaxie nach Darreichung einer mehrfach letalen Dosis von Antigen trotz Vagotomie scheint jedoch zu beweisen, dass es bei einer konzentrierten Giftwirkung auch durch einen Reiz der peripheren Nervenenden (oder Gefässwände) direkt zu Anaphylaxie kommen kann.“

Wenn man hier die geeignete Antigenmenge, die trotz der Vagotomie Meerschweinchen nicht vor Anaphylaxie retten kann, injiziert, gehen sie mit typischem anaphylaktischem Schocktode zu Grunde. Dabei sieht ihr Lungenbefund aus wie bei denen, die ohne Vagotomie mit anaphylaktischem Schocktode eingingen; in beiden Fällen zeigt die Lunge eine gleichartig hochgradige Blähung, und die Blutung ist im ersteren Falle deutlicher als im letzteren. So stellte ich fest, dass Vagotomie bei typischer Anaphylaxie die Lungenblähung nicht verhindern konnte. Ich diskutiere hier aber nicht die Frage, ob die anaphylaktische Lungenblähung zentral oder peripher bedingt sei. Ich stimme der Ansicht von *Sugimoto* bei, dass die Lungenblähung eine indirekte Erscheinung ist, bedingt durch Antigen-Antikörperbindung in vivo, die sekundären Bronchialspasmus mit sich führt.

Dass die Resultate bezüglich des Einflusses der Vagotomie auf die Anaphylaxie je nach den Autoren verschieden sind, beruht auf der relativ hemmenden Wirkung der Vagotomie. Jedoch muss man hier erst die geeignete Antigenmenge, die stets sicher typische Anaphylaxie erzeugen kann, in jedem Versuchstiere bestimmen.

Kurze Zusammenfassung: 1. Bei aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchen verhindert Vagotomie die Anaphylaxie, aber diese hemmende Wirkung ist nicht absolut, und dabei sieht man gleich die lockere Antigen-Antikörperbindung in vivo. 2. Bei sensibilisierten Meerschweinchen verändert sich der Verdünnungstiter des Präzipitins nicht im Serum vor und nach der Vagotomie. 3. Die notwendige Antigenmenge, die das sensibilisierte Meerschweinchen sicher töten kann, ist viel geringer beim aktiv als beim passiv präparierten Tiere. Diese ist im letzteren Falle die der Bindungszone entsprechende Menge,

im ersteren  $1/2 - 1/4$  davon; diese Menge kann man nicht die absolute Menge des Antigens nennen, weil die geeignete Antigenmenge zur Reinjektion je nach dem Immuns Serum des Tieres verschieden ist. 4. Die Lungenblähung nach Schocktod ist bei der Autopsie stets zu beobachten. Trotz einseitiger oder beiderseitiger Vagotomie wird Anaphylaxie durch Reinjektion des Antigens in grösserer als sonst notwendiger Antigenmenge erzeugt.

#### Über den Serumzustand vor und nach der Vagotomie.

Wie oben gesagt, können wir vermuten, dass die Vagotomie auf die Antigen-Antikörperbindung in vivo hemmend wirkt, und es ist wahrscheinlich, dass dadurch auch der anaphylaktische Schock gemildert wird. Es ist hier von grosser Bedeutung, dass wir die Frage beantworten, ob das Serum nach der Vagotomie in vitro, wie in vivo, auf die Antigen-Antikörperbindung hemmend wirkt, in anderen Worten, ob zwischen den Serumzuständen vor und nach der Vagotomie ein Unterschied nachweisbar ist. Die Antikörperverdünnungsmethode ist vorteilhaft auch für die Beantwortung dieser Frage, weil bei dieser Methode 1% Gummi arabicum oder 10% Meerschweinchenserum als Antikörperverdünnungsmedium benützt wird. Ich verwendete hier als Antikörperverdünnungsmedium das 10%ige Meerschweinchenserum in physiologischer Kochsalzlösung, das vor der Vagotomie und 10 Minuten danach gewonnen wurde, und verdünnte das Präzipitinserum mit diesen beiden Medien gleichmässig. Ich schichtete das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Antigen vorsichtig darüber. Dann beobachtete ich von Zeit zu Zeit die an der Berührungsstelle beider Lösungen sich bildenden weissen Ringe. Wenn die Ringbildung je nach den Antikörperverdünnungsmedien einen Unterschied aufweist, muss es von selbst klar sein, dass die Kolloidzustände der Sera vor und nach der Vagotomie sich verändern, weil die Präzipitinmengen in beiden Versuchsreihen gleich vorhanden sind.

Bei normalen, gesunden Meerschweinchen entnahm ich zuerst das Blut und durchschnitt dann den Vagus ein- oder beiderseitig. 10 Minuten danach entnahm ich wieder Blut. Dann verdünnte ich diese beiden Blutsera 10%ig mit physiologischer Kochsalzlösung und benützte sie als Antikörperverdünnungsmedium (Tabelle 9).

Versuch 1. Beiderseitige Vagotomie. Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 6,000 Einheiten von Antirinderimmuns Serum von Kaninchen (Bindungszone 1:1,000, Verdünnungstiter 1:1,500) dem Kaninchen entnommen. Im ersteren Medium sind die Antikörperverdünnungen 1:25 in 30 Minuten, 1:30 in 1 Stunde positiv, aber im letzteren sind sie 1:25 in 1 Stunde, 1:30 in 2 Stunden positiv; beim zweiten Medium wird die Präzipitinreaktion

Tabelle 9.

Nr.	Verdünnungsmedium	Antigenverd.	Antik.-verd.					Verdünnungsmedium	Antigenverd.	Antik.-verd.								
			1:10	1:15	1:20	1:25	1:30			1:50	1:10	1:15	1:20	1:25	1:30	1:50		
1	10% Ms.-serum vor bds. Vag.	1: 1,000	###	###	###	###	+	-	10% Ms.-serum nach bds. Vag.	1: 1,000	###	###	###	###	+	-		
2	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	-	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	-		
5	10% Ms.-serum vor eins. V.	1: 1,000	###	+	+	+	+	+	-	10% Ms.-serum nach eins. V.	1: 1,000	###	+	+	+	+	-	
6	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	+	-	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	-	
7a	10% normales Ms.-serum	1: 10,000	+	+	+	+	+	-	10% normales Ms.-serum nach 10 Minuten	1: 10,000	+	+	+	+	+	-		
7b	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	+	-	„	1: 1,000	###	+	+	+	+	-	
			1: 4	1: 8	1: 16	1: 32	1: 64	1: 128			1: 4	1: 8	1: 16	1: 32	1: 64	1: 128		
3	10% Ms.-serum vor bds. Vag.	1: 10 1: 25 1: 50 1: 100	###	###	###	###	###	###	+	-	10% Ms.-serum nach bds. Vag.	1: 10 1: 25 1: 50 1: 100	###	###	###	###	+	-
4	„	1: 10 1: 25 1: 50 1: 100 1: 250	###	###	###	###	###	###	+	-	„	1: 10 1: 25 1: 50 1: 100 1: 250	###	###	###	###	+	-

### 15 Minuten positiv, ## 30 Minuten positiv, ++ 1 Stunde positiv,  
+ 2 Stunden positiv, - 2 Stunden negativ.

somit etwas verzögert.

Versuch 2. Beiderseitige Vagotomie. Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 400 Einheiten von Antirinderpräzipitin von Kaninchen (Bindungszone 1:1,000, Verdünnungstiter 1:1,000) dem Meerschweinchen entnommen. Im ersten Medium tritt die Reaktion auf die Antikörperverdünnung 1:20 in 2

Stunden positiv ein, während sie im zweiten an 1:20 Verdünnung 2 Stunden lang negativ bleibt. Das zweite Medium wirkt auf die Reaktion etwas hemmend.

Versuch 3. Beiderseitige Vagotomie. Bei Meerschweinchen injizierte ich das frische Ziegenserum 0.1 cc subkutan. Das 14 Tage danach entnommene Serum benützte ich als Immunpräzipitin. a) Das Antikörperverdünnungsmedium; 10% Meerschweinchenserum vor der Vagotomie. In der Reaktion bei der Bindungszone zeigt sich die Antikörperverdünnung 1:4 in 15 Minuten, 1:8 in 30 Minuten und 1:16 in 1 Stunde positiv. b) Das Antikörperverdünnungsmedium; 10% Meerschweinchenserum nach der Vagotomie. In der Reaktion bei der Bindungszone zeigt sich die Antikörperverdünnung 1:4 in 30 Minuten, 1:8 in 1 Stunde und 1:16 in 2 Stunden positiv. In b) ist die Reaktion verlangsamt.

Versuch 4. Beiderseitige Vagotomie. Bei Kaninchen injizierte ich das frische Rinderserum 1.0 cc pro Kilo subkutan. Das 30 Tage nach der Injektion entnommene Serum benützte ich als Immunpräzipitin (a und b gleich wie bei Versuch 3). In b) ist die Reaktion im Vergleiche zu a) verzögert. In der Reaktion bei der Bindungszone ist das erstere deutlicher als das letztere, und der Präzipitinverdünnungstiter zeigt im ersteren 1:64 und im letzteren 1:32. Hieraus ersieht man, dass das Serum nach der Vagotomie auf die Reaktion *in vitro* auch hemmend wirkt.

Versuch 5. Einseitige Vagotomie. Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 5,000 Einheiten von Antirinderpräzipitin von Kaninchen (Bindungszone 1:1,000, Verdünnungstiter 1:1,000) dem Kaninchen entnommen. Zwischen den beiden Medien kann man keinen Unterschied feststellen.

Versuch 6. Einseitige Vagotomie. Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 5,000 Einheiten von Antirinderpräzipitin von Kaninchen (Bindungszone 1:1,000, Verdünnungstiter 1:1,000) dem Kaninchen entnommen. Im ersten Medium ist die Antikörperverdünnung 1:20 in 1 Stunde positiv, im zweiten ist es in 2 Stunden positiv. Das zweite Medium verlangsamt die Reaktion.

Versuch 7. Kontrolle. Dem normalen Meerschweinchen habe ich zuerst Blut und 10 Minuten danach wieder Blut entnommen. Beide Sera benützte ich als Antikörperverdünnungsmedien. a) Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 400 Einheiten von Antirinderpräzipitin von Kaninchen (Bindungszone 1:10,000, Verdünnungstiter 1:1,500) dem Meerschweinchen entnommen. b) Das untersuchte Serum ist 24 Stunden nach der intravenösen Injektion der 5,000 Einheiten von Antirinderpräzipitin von Kaninchen (Bindungszone 1:1,000, Verdünnungstiter 1:1,000) dem Kaninchen

entnommen. In diesem Falle kann man zwischen den beiden keinerlei Unterschied feststellen.

Durch diese Versuche fand ich, dass das Serum nach der Vagotomie im Vergleiche zu dem vor der Operation die Antigen-Antikörperbindung *in vitro* verhindert oder sie zeitweise verlangsamt. Es liegt nahe, auf Grund dieser Tatsache zu vermuten, dass die Verhinderung der Anaphylaxie durch Vagotomie auf der Hemmung der Antigen-Antikörperbindung *in vivo* beruht. *Sugimoto* beschrieb früher, dass er in zwei Immuseren, die gleichwertigen Präzipitinverdünnungstiter hatten, die Erscheinung beobachtete, dass, je grösser die Geschwindigkeit des Auftretens der Präzipitinreaktion *in vitro* war, desto heftiger die Bindung des Immuserums mit Antigenen *in vivo* und daher der Schock bei Versuchstieren war. Ich stimme mit ihm in diesem Punkte überein. Zwischen beiden Seren, die dem normalen, gesunden Kontrolltiere in einem Zwischenraume von 10 Minuten entnommen wurden, beobachtete ich keinerlei Unterschied bei ihrer Anwendung als Antikörperverdünnungsmedien. Und zwischen beiden Seren vor und nach der einseitigen Vagotomie existiert auch kein deutlicher Unterschied. Daher weiss man, dass die die Antigen-Antikörperbindung *in vitro* hemmende Wirkung der Seren im Vergleiche zu der beiderseitigen Vagotomie schwächer ist, wenn auch die einseitige dieselbe Wirkung hat. Diese Tatsache stimmt damit überein, dass bei Versuchstieren bezüglich der die Anaphylaxie hemmenden Wirkung die beiderseitige Vagotomie deutlicher ist als die einseitige, wenn auch in beiden Fällen die Anaphylaxie verhindert wird. Wenn auch Meerschweinchen für zeitliche Untersuchungen nach der beiderseitigen Vagotomie wegen des frühzeitigen Todes danach nicht geeignet sind, so kann man doch vermuten, dass der frühzeitige Tod unter Krampfanfällen bei beiderseitig vagotomierten Meerschweinchen einen sehr starken Einfluss auf den Organismus bedeutet. Wie oben gesagt, fand ich, dass bei Meerschweinchen die beiderseitige Vagotomie an ihren Lungen starke Veränderungen hervorrief und dass zwischen beiden Seren vor und nach der Vagotomie durch die Untersuchung nach der *Ogataschen* Methode ein Unterschied beobachtet wurde. Kurz, man kann der Ansicht sein, dass beim Meerschweinchen nach der Vagotomie in seinem Körper innen, also auch im Blute, irgendeine Veränderung hervorgerufen wird. Und die Veränderung beruht wahrscheinlich auf der Veränderung des Kolloidzustandes.

Nachtrag. In meinen Versuchen sah ich bei beiderseitig vagotomierten Meerschweinchen (normal oder sensibilisiert), dass sie gewöhnlich in 1–3 Stunden, spätestens innerhalb 24 Stunden, zu Grunde gingen. Gleich nach der beiderseitigen Vagotomie beginnen die Tiere zu würgen, heftig und lebhaft an ihren Pfoten zu knabbern, an der Nase zu kratzen und beide Ohre lebhaft zu bewegen. Zuweilen gibt es

Erbrechen, Abgang von Kot und Urin. Mit der Zeit beginnen sie zu zucken und aufzuspringen, und es zeigen sich Erscheinungen, wie man sie bei anaphylaktischen Anfällen sieht; die Tiere werden dann allmählich träge, bis sie schliesslich verenden. Sektionsbefund zeigt starke Blutung und Stauung in den Lungen. Die einseitig vagotomierten Meerschweinchen zeigen leichtere Erscheinungen als die beiderseitig vagotomierten, indem sie am Leben bleiben. *Fujino*<sup>28)</sup> sagte, dass das beiderseitig vagotomierte Meerschweinchen innerhalb von 24 Stunden einging, und *T. Ishida* beschrieb wie oben ausgeführt.

### 5. Zusammenfassung.

Es hat als ein grosser Fortschritt im Anaphylaxiestudium zu gelten, dass in unserem Institute eine neue Methode, und zwar die Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinreaktion entdeckt wurde und dabei gleichzeitig einen ausschlaggebenden Anhaltspunkt für die zum Zustandekommen der Anaphylaxie erforderliche Reinjektionsmenge lieferte. Wenn man keine sichere Methode für die Bestimmung der Reinjektionsmenge hat, muss man bedauern, dass die tödliche Reinjektionsmenge auf das Körpergewicht der Tiere natürlich von Einfluss ist, ohne ihm aber proportional zu sein, was schon *Doerr*<sup>29)</sup> beklagte. Nach der *Ogataschen* Methode kann man feststellen, dass die tödliche Reinjektionsmenge dem Körpergewichte in der Tat nicht proportional ist, indem die absolute Menge durch die Bindungszone des Präzipitins beeinflusst wird. Diese Tatsache ist aus den obigen Tabellen klar ersichtlich.

Über die Bestimmungsmethode der Reinjektionsdosis will ich an dieser Stelle Näheres mitteilen. Als Modi für die Reinjektion gibt es subkutane, intrakutane, intraperitoneale, intrakorneale, intrazerebrale, intravenöse usw. Ich wählte hier aber die intravenöse Injektion, da sie sicher und leicht auszuführen ist. Die Frage nach der hier erwähnten Reinjektionsmenge beschränkt sich somit auf die intravenöse Injektion.

*Friedberger*<sup>30)</sup> präparierte Meerschweinchen von verschiedenem Gewichte mit je 0.02 cc Hammelserum pro 100 g Tier subkutan und bestimmte nach 15 Tagen die intravenöse tödliche Reinjektionsmenge; sie betrug (pro 100 g Körpergewicht) bei Meerschweinchen von 190–220 g 0.005 cc, bei solchen von 270–390 g ebensoviel, bei Tieren von 500–600 g aber 0.5 cc. Nach *Sachs*<sup>31)</sup> sind Meerschweinchen von 300–350 g am empfindlichsten, solche von 200 g schon etwas weniger. *Doerr* sagte: „Nach eigenen Erfahrungen scheinen die Angaben von *Friedberger* richtig zu sein, woraus sich die Folgerung ergibt, im gleichen

Versuche gleich schwere Tiere zu verwenden und solche über 350 g überhaupt zu vermeiden.“ Nach unseren Erfahrungen scheint es aber, als ob die Versuche durch Körpergewicht nicht so stark gestört würden, wenn man nun auch die Bindungszone berücksichtigt.

*Pfeiffer*<sup>32)</sup> hat in seinem Handbuche der biologischen Arbeitsmethoden Folgendes mitgeteilt: „Artfremdes Serum und Eiweisskörper von ganzen Reihen können auch bei nicht präparierten Tieren recht beträchtliche Giftwirkungen hervorrufen, die teils sehr gering sind, teils vom anaphylaktischen Schock schwer oder gar nicht unterschieden werden können.“ Um diese Fehlerquelle auszuschalten, zerstörten *Doerr* u. *Raubitschek*<sup>33)</sup> bei ihren Studien über Aalserum die toxische Komponente für die Reinjektion, teils durch Erhitzung, teils durch Zusatz von Medikamenten, und stellten dann Materiale her, die bei nicht präparierten Tieren atoxisch wirken, bei präparierten aber anaphylaktischen Schock hervorzurufen vermögen. In ähnlicher Weise konnte *Pfeiffer* der giftigen Eigenschaften des Serums berauben. In seiner Erwähnung der Reinjektionsmenge ist er hier aber recht undeutlich. Er sagte nur, dass die Reinjektionsmenge bei Meerschweinchen durchschnittlich 0.1–0.01 cc, bei Kaninchen 5.0 cc pro Kilo, bei Hunden 10.0 cc pro Kilo u. a. betrage.

*Thomsen*<sup>34)</sup> wies in seiner Arbeit „Studien über die Antianaphylaxie“ als Beispiel zur Bestimmung der tödlichen Minimaldosis auf folgende Tabelle hin:

Tier No.	Intrav. Reinj. von	Symptome
1	0.07 cc	starb 3 Min. nach der Injektion.
2	0.05 cc	„ 3 „ „ „
3	0.04 cc	„ 6 „ „ „
4	0.03 cc	„ 5 „ „ „
5	0.02 cc	schwere Symptome; ab und zu Krämpfe; Temperaturfall 6.4°C; überlebt.

5 Meerschweinchen, 320–360 g schwer, wurden am 4. Januar 1912 mit 1/250 cc Pferdeserum subkutan sensibilisiert. Nach 17-tägiger intravenöser Reinjektion ist die tödliche Minimaldosis auf 0.03 cc bestimmt.

Zur Bestimmung der tödlichen Reinjektionsmenge gingen *Bessau*, *Opitz* u. *Preusse*<sup>35)</sup> so vor, dass sie die Prüfung mit kleinen Dosen begannen und dann langsam ansteigend grössere Dosen wählten, bis ein Tier mit akutem Tode reagierte. Dies sind wahrscheinlich die Methoden, die zur Bestimmung der tödlichen Reinjektionsmenge bisher angewandt wurden. Ferner sagten *Bessau* und andere, dass die Festsetzung der bestimmten Dosis letalis wegen der individuell verschiedenen Giftempfindlichkeit der Tiere jedenfalls auf gewisse Schwierigkeiten stösse. Je

nach den Meerschweinchen wird zuweilen durch die bestimmte Reinjektionsmenge ein anaphylaktischer Schock nicht hervorrufen. Nach *Thomsen* rührt dies wahrscheinlich daher, dass bei der sensibilisierenden Injektion nicht genügende Vorsicht beobachtet wurde. Und er sagte, dass die Sensibilität dadurch bedeutend verändert werden könnte, wenn nach der Injektion etwas von der injizierten Flüssigkeit durch den Einstich herausfließen würde, und dass dies aller Wahrscheinlichkeit nach bei dem betreffenden Tiere auf einer abnorm geringen Antikörperbildung beruhte.

Diese Methode zur Bestimmung der tödlichen Reinjektionsmenge kann man in der Gegenwart als sicheren Anhaltspunkt nicht ansehen, wo man nach der *Ogataschen* Methode hinsichtlich der Reinjektionsmenge des Antigens auf die absolute Menge weniger Wert legt. Und es ist nicht nötig, dass das Serum irgend eine Änderung erfährt. Da sich nach der Antikörperverdünnungsmethode die Bindungszone und der Verdünnungstiter messen lässt, vermag man keinen Unterschied für Hervorrufung der Anaphylaxie zu erkennen, wenn man hier die Verhältnisse der Bindungszone berücksichtigt, auch wenn die sensibilisierenden Sera 0.1 cc oder 0.5 cc sind. Die sensibilisierende Injektion ist hier also, entgegen der Angabe von *Thomsen*, nicht von grosser Bedeutung.

Wenn man bei sensibilisierten Versuchstieren die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge intravenös injiziert, nachdem man in vitro die Bindungszone und den Verdünnungstiter von Präzipitin ihres Serums bestimmt hat, ist es nach obigen Versuchen klar, dass sie stets sicher anaphylaktischen Schock zeigen, wenn auch die absolute Reinjektionsmenge nach den Umständen der Bindungszone sehr klein ist. Wenn sich die Bedingung, bei der der anaphylaktische Schocktod sicher hervorgerufen wird, nicht feststellen lässt, so genügt dies nicht für Studien über die die Anaphylaxie hemmende Wirkung. Es ist nicht zu viel gesagt, dass Versuche ohne irgend einen ausschlaggebenden Anhaltspunkt wertlos sind. *Sugimoto* studierte bereits nach der *Ogataschen* Methode die Wirkung einiger Medikamente, und ich untersuchte nach dieser Methode hier auch systematisch die die Anaphylaxie hemmende Wirkung der Vagotomie und fand, dass die Vagotomie anaphylaktischen Schocktod sicher verhindert.

Wie in der Einleitung angedeutet, sind die Angaben über das Problem, ob die Vagotomie Anaphylaxie verhindert oder nicht, soweit mir bekannt, recht spärlich. Dies ist wohl die Ursache dafür, dass man die tödliche Reinjektionsmenge nicht sicher zu bestimmen vermocht hat. Da durch die Entdeckung der Antikörperverdünnungsmethode gegenwärtig ein Anhalt gewährt wurde, die Anaphylaxie systematischer zu studieren, führte ich nach dieser Methode bei aktiver oder passiver

Anaphylaxie einige Versuche über den Einfluss der Vagotomie aus und erzielte die Resultate, die wesentlich mit den Angaben von *Friedberger* u. *Gröber* sowie *Galambos* übereinstimmen. Diese haben sich nur mit aktiver Anaphylaxie beschäftigt, während ich auch die passive, wie oben gesagt, einbezogen habe.

Bei aktiv präparierten Meerschweinchen ist die Vagotomie nicht imstande, bei Reinjektion der Antigenmenge, die der Bindungszone  $\times 1/2$  entspricht, das Tier vor dem Schocktode zu retten. Selbst bei Verzögerung des Schocktodes geht das Meerschweinchen schliesslich durch Schocktod zu Grunde. Die Vagotomie ist imstande, zuerst bei Reinjektion der der Bindungszone  $\times 1/4$  entsprechenden Antigenmenge das Tier vor dem Tode sicher zu retten. Bei passiv präparierten Meerschweinchen beobachtete ich, dass die Vagotomie schon durch Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge auf die Anaphylaxie hemmend wirkte.

Wir kennen in der Literatur eine Anzahl Autoren, die mit Rücksicht auf den Sektionsbefund der Lungen, der bei Meerschweinchen für den anaphylaktischen Schocktod charakteristisch ist, die die Anaphylaxie hemmende Wirkung der Vagotomie peripher oder indirekt zentral oder pharmakologisch erklären wollen. Aus der Tatsache, dass die Lungenblähung trotz der Vagotomie, wie ich in meinen Versuchen schon angedeutet habe, durch anaphylaktischen Schock nicht verhindert werden kann, stimme ich der Ansicht von *Sugimoto* bei, dass die Lungenblähung bei Meerschweinchen eine indirekte Erscheinung ist, bedingt durch Antigen-Antikörperbindung in vivo, die einen sekundären Bronchialspasmus mit sich bringt. Die Annahme besteht zu Recht, dass es hier einen Faktor geben muss, der die Antigen-Antikörperbindung durch Vagotomie verhindert, um eben dadurch die Anaphylaxie und zwar die Lungenblähung zu verhindern. Ich führte deswegen einige Versuche aus und fand, dass zwischen den Zuständen beider Seren vor und nach der Vagotomie sicher Unterschiede vorhanden sind.

Über die Frage, warum durch Vagotomie solche Unterschiede hervorgerufen werden, werde ich später einmal sprechen; hier will ich diese Tatsache als eine Veränderung des Kolloidzustandes des Blutes ansehen. Die Annahme liegt nahe, dass diese Veränderung an der Hemmung der Antigen-Antikörperbindung in vivo einen ebensolchen Anteil hat wie in vitro, eine Veränderung, die durch Präzipitinreaktion sicher nachweisbar ist.

Meine eigenen Versuchsergebnisse fasse ich folgendermassen kurz zusammen:

1. Die für Hervorrufung von Anaphylaxie erforderliche Reinjektionsmenge des Antigens wird durch die Antikörperverdünnungsmethode bei jedem Versuchstiere rechnermässig sicher festgestellt.

Bei aktiv oder passiv (tödliche Sensibilisierungsdosis) präparierten Meerschweinchen ruft die der Bindungszone des Präzipitins entsprechende Reinjektion der Antigenmenge anaphylaktischen Schocktod stets sicher hervor.

2. Die ein- oder beiderseitige Vagotomie kann bei aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchen den anaphylaktischen Schocktod, der durch Reinjektion derselben Antigenmenge bei dem Kontrolltiere beobachtet wird, verhindern. Diese die Anaphylaxie hemmende Wirkung ist bei beiderseitiger Vagotomie stärker als bei einseitiger.

3. Das Serum nach der Vagotomie weist in seinem Kolloidallzustande wahrscheinlich eine Veränderung auf im Vergleiche zu dem vor der Vagotomie. Diesen Zustand kann man durch die hemmende Wirkung auf die Präzipitinreaktion *in vitro* nachweisen.

4. Die Lungenblähung bei anaphylaktischem Schock von Meerschweinchen wird bei beiderseitiger Vagotomie ebenso wie bei einseitiger oder sogar ohne Vagotomie beobachtet. Für die hemmende Wirkung der Vagotomie auf Anaphylaxie spielt deshalb die Kolloidalveränderung gleichfalls eine wichtige Rolle.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *M. Ogata*, für seine freundliche Anregung und Leitung bei Ausführung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Ricket* u. *Portier*, C. r. soc. biol. S. 170, 1902, zit. n. *Doerr*. — <sup>2</sup> *Ogata*, Vortrag in der I. Generalversammlung der Hygiene, Mikrobiologie und Parasitologie 1927 u. Okayama Igakkai Zasshi Jg. 41, S. 694, 1929. — <sup>3</sup> *Sugimoto*, Okayama Igakkai Zasshi Jg. 41, S. 2562, 1929 u. ebenda Jg. 42, S. 2241 u. 2329, 1930. — <sup>4</sup> *Auer* u. *Lewis*, Journ. of the Americ. med. assoc. vol. 53, p. 459, 1909. — <sup>5</sup> *Auer*, zit. n. *Doerr*. — <sup>6</sup> *Biedl* u. *Kraus*, Wien. kl. W. Nr. 11, S. 363, 1909. — <sup>7</sup> *Friedberger* u. *Gröber*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 19, S. 429, 1913. — <sup>8</sup> *Galambos*, ebenda Bd. 19, S. 437, 1913. — <sup>9</sup> *Ishida T.*, Chiba Igakkai Zasshi Bd. 7, S. 800, 1929. — <sup>10</sup> *Theobald Smith*, Journ. of med. Res. vol. 12, p. 385, 1904. — <sup>11</sup> *Otto*, Kolle-Wassermann: Handb. d. pathol. Mikroorg. 2. Erg.-Bd., S. 231, 1908. — <sup>12</sup> *Friedemann*, Münch. med. W. Nr. 34, S. 2414, 1907 u. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 2, S. 591, 1909. — <sup>13</sup> *Rosenau* u. *Anderson*, zit. n. *Doerr*. — <sup>14</sup> *Besredka*, Handb. d. Immunitätsf. I. Erg.-Bd., S. 209, 1911. — <sup>15</sup> *Doerr* u. *Seidenberg*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 69, S. 169, 1930. — <sup>16</sup> *Kageyama*, Okayama Igakkai Zasshi Jg. 40, S. 368, 1928. — <sup>17</sup> *Kuwana*, ebenda Jg. 43, S. 402, 1931. — <sup>18</sup> *Gayn*. *Southard*, Journ. of med. Res. vol. 16, p. 143, 1907. — <sup>19</sup> *Anderson* u. *Schultz*, zit. n. *Doerr*. — <sup>20</sup> *Graetz*, zit. n. *Doerr*. — <sup>21</sup> *Karsner*, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 61, S. 247, 1912. — <sup>22</sup> *Schultz* u. *Jordan*, Journ. of pharm. and exp. therap. vol. 2, p. 375, 1911. — <sup>23</sup> *Karsner* u. *Nutt*, zit. n. *Doerr*. — <sup>24</sup> *Loewit*, zit. n. *Doerr*. — <sup>25</sup> *Moreschi*, zit. n. *Doerr*. — <sup>26</sup> *Cesa Bianchi*, zit. n. *Doerr*. — <sup>27</sup> *Schürer* u. *Strassmann*,

120 K. Itoh: Experimentelle Studien über die hemmende Wirkung usw.

Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 12, S. 143, 1912. — <sup>28</sup> *Fujino*, Okayama Igakkai Zasshi Jg. 41, S. 1514, 1929. — <sup>29</sup> *Doerr*, Kolle-Wassermann: Handb. d. pathol. Mikroorg. Bd. II2, S. 947, 1913. — <sup>30</sup> *Friedberger*, Fortschritt d. deutsch. Klinik Bd. 2, S. 626 u. 629, 1911. — <sup>31</sup> *Sachs*, zit. n. *Doerr*. — <sup>32</sup> *Pfeiffer*, Handb. d. biol. Arbeitsmeth. 3. Abt. Methode der Immunitätsf. T. 2, H. 1, S. 1, 1921. — <sup>33</sup> *Doerr* u. *Raubitschek*, Berl. kl. W. Nr. 33, S. 1525, 1908. — <sup>34</sup> *Thomsen*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 26, S. 213, 1917. — <sup>35</sup> *Bessau*, *Opitz* u. *Preusse*, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 74, S. 162, 1914.