

Acta Medica Okayama

Volume 5, Issue 3

1936

Article 12

JANUAR 1938

Experimentelle Studien über die pernasale Anaphylaxie beim Meerschweinchen.

Minoru Tai*

*Okayama University,

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

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

Experimentelle Studien über die pernasale Anaphylaxie beim Meerschweinchen.

Von

Minoru Tai.

Eingegangen am 12. August 1937.

Einleitung.

Im Jahre 1902 fand *Charles Richet*^{1,2)} eine spezifische Lebenserscheinung bei sensibilisierten Tieren durch Reinjektion mit dem gleichen Antigen. Er erklärte diesen Vorgang als eine rationelle Erscheinung und nannte sie Anaphylaxie. Seit den grundlegenden Arbeiten über die Anaphylaxie von *Arthus*³⁾ und *Theobald Smith*⁴⁾ sind jetzt über dreißig Jahre verflossen und das Problem ist seitdem von mehreren Autoren genauer studiert worden; mit dem Fortschritt der Immunologie wurden von Jahr zu Jahr immer mehr Angaben veröffentlicht. Die Arbeiten der führenden Autoren über die Anaphylaxie sind ausführlich, doch gibt es keine befriedigende und allgemein anerkannte Theorie über den Mechanismus des anaphylaktischen Schocks. Einer vertrat die Zellartheorie, ein anderer stellte die Humoraltheorie auf, neuerdings einigen sich viele Forscher auf die Zellulartheorie. Heute noch steht das Problem, ob der anaphylaktische Antikörper mit dem Präzipitin identisch ist oder nicht, zur Debatte. *Friedberger*⁵⁾, *Doerr* und *Moldban*⁶⁾, *Doerr* und *Russ*⁷⁾, *Friedmann*⁸⁾, *Hugo-Braun*⁹⁾, *Weil*¹⁰⁾, *Pfeiffer* und *Mita*¹¹⁾, *Hartoch*¹²⁾, *Urabe*¹³⁾, *Haiku*¹⁴⁾, *Sugimoto*¹⁵⁾, *Kuwana*¹⁶⁾ u.a. behaupteten, der anaphylaktische Antikörper sei mit dem Präzipitin identisch; demgegenüber behaupteten *Kraus* und *Novotony*¹⁷⁾, *Hintze*¹⁸⁾, *Armit*¹⁹⁾, *Bruchhardt*²⁰⁾, *Sugita*²¹⁾, *Sakamoto*²²⁾ u.a. der anaphylaktische Antikörper sei mit dem Präzipitin nicht identisch. Diese beiden Theorien standen sich konträr gegenüber, wie sie auch heute noch nicht in Übereinstimmung gebracht worden sind.

Die Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinreaktion nach Ogata⁴⁰⁾ stützt diese Ansicht sehr, und damit hat diese Methode für die Anaphylaxiestudien einen neuen Weg gewiesen. Sie gab bei der experimentellen Anaphylaxie eine Grundlage, mit deren Hilfe die Antigenreinjektionsmenge bestimmt werden kann. Unter Anwendung dieser Methode wurden schon mehrere Arbeiten aus unserem Institut veröffentlicht. Mit ihr kann man mit einer ganz geringen Antigenreinjektionsmenge den Schock sowohl bei aktiver als auch bei passiver Anaphylaxie erzeugen. Mehrere Arbeiten aus unserem Institut deuten darauf hin, daß die Bindungszone des Präzipitins bei der Bestimmung der Antigenreinjektionsmenge eine große Rolle spielt. Unsere Erfahrungen zeigen, daß je höher die Bindungszone des Präzipitins, desto kleiner die Antigenreinjektionsmenge bei der Anaphylaxie ist. Die Antigenreinjektionsmenge bei der Anaphylaxie ist abhängig von der Bindungszone des Präzipitins. *Busson*²³⁾, *Ishioka*²⁴⁾, *Hirose*²⁵⁾, *Silberschmidt*²⁶⁾ u.a. wiesen nach, daß die aktive Anaphylaxie durch die Luftwege hervorgerufen wird. Doch gibt es kaum Versuche über die Anaphylaxie durch Inhalation von Antigen, die natürlich mit einem klinischen Asthmaanfall identisch sein dürfte. Ich untersuchte daher ohne Rücksicht auf die bisherigen Angaben die aktive Anaphylaxie durch die Luftwege auf folgende Weise. Mit Antigen sensibilisierte Meerschweinchen ließ ich unter Berücksichtigung der Resorption durch die Nasenschleimhaut²⁷⁾ das Antigen durch die Nase inhalieren. Daneben habe ich die Antigenform (flüssige- und Pulverarten) berücksichtigt und auch die Beziehung zwischen Tröpfcheninfektion und Staubinfektion berührt. In meiner vorigen Arbeit habe ich über meine günstigen Resultate bei Kaninchenversuchen berichtet. Doch wollte ich sie durch Versuche mit Meerschweinchen, die zur Anaphylaxie am geeignetsten sind, noch einmal bestätigt sehen.

Untersuchungsmaterial und -methode bei der aktiven Anaphylaxie von Meerschweinchen durch Antigeninhalation.

1) Versuchstiere. Als Versuchstiere wurden bei der experimentellen Anaphylaxie früher Kaninchen, Ratte, Pferd, Gans, Hund, Meerschweinchen u.a. benutzt, aber von allen wird das Meerschweinchen auch schon durch einmalige Antigeninjektion am leichtesten anaphylaktisch und die Reaktion ist immer konstant und individuell nicht verschieden. Daher wurde das Meerschweinchen von vielen Forschern (*Theobald Smith*⁴⁾, *Otto*²⁸⁾, *Friedman*²⁹⁾, *Rosenau* und *Anderson*³⁰⁾, *Besredka*³¹⁾, *Doerr* und *Russ*³²⁾ u.a.) als das beste Versuchstier für die experimentelle Anaphylaxie bezeichnet. Ich benutzte deshalb nach Angabe der früheren Autoren als Versuchstiere Meerschweinchen von ca. 250 g Körpergewicht; denn die anaphylaktischen Symptome bei Meerschweinchen von 200 – 300 g Körpergewicht sind nicht sehr verschieden.

2) Symptome der Anaphylaxie und ihre Beurteilung. Die Hauptsymptome des anaphylaktischen Schocks bei Meerschweinchen wurden zuerst von *Theobald Smith* und dann von *Otto, Rosenau u. Anderson, Doerr u. Russ* u.a. beobachtet. Sie sind im großen und ganzen folgende: Unruhe, Nasenkratzen, gesträubtes Haar, Abgang von Urin und Kot, Dyspnoe, Krampf, Koma, Lähmung, Tod u.a. Bei meinen Experimenten richtete ich mein Augenmerk auf diese Symptome und noch mehr beobachtete ich anatomisch die *Auer u. Lewissche Reaktion*³³⁾, Verminderung der Blutgerinnbarkeit, Petechien des Herzens usw. Wenn die Reinjektionsdosis des Antigens nicht genügend ist, so sind die spezifischen Symptome objektiv leicht und mild. Das Tier kehrt nach einigen Minuten in den normalen Zustand zurück. *Pfeiffer u. Mita*¹¹⁾ berichteten betr. des Temperatursturzes, daß dieser spezifisch und zur objektiven Beurteilung der Anaphylaxie sehr geeignet ist. Ich maß auch den Temperatursturz bei leichter Anaphylaxie nach der Antigenreinjektion. Die Temperaturschwankung bei der passiven Anaphylaxie ist die gleiche wie bei der aktiven (*Friedberger u. Scheren*³⁴⁾). Ich maß rectal die Temperatur in bestimmten Zeiträumen bei allen Meerschweinchen, welche ich zur Anaphylaxie benutzte. Im Folgenden verteile ich einige Typen der Anaphylaxie, je nach ihren spezifischen Symptomen:

- a. Typische Anaphylaxie †††: Schocktod in wenigen Minuten.
- b. Mittelschwere Anaphylaxie ††: stärkere anaphylaktische Erscheinung, bleibt aber am Leben.
- c. Leichte Anaphylaxie +: gesträubtes Haar, Unruhe, Abgang von Kot und Urin, Würgen, Dyspnoe, Kratzen der Nase, Temperatursturz usw., aber ohne deutliche Krampfanfälle. Für die Tiere, die keine anaphylaktischen Erscheinungen zeigten, gebrauchte ich das Zeichen —.

3) Antigen. Als Sensibilisierungsantigen benutzte ich frisches Rinderserum und als Reinjektionsantigen frisches Rinderserum oder Rinderserumpulver. Dabei wirkt statt der intravenösen Reinjektion die Respirationsweise auf die Erzeugung der starken Anaphylaxiesymptome ein. Flüssiges Antigen ist leicht resorbierbar, pulverartiges dagegen schwer; auch sind bei Anwendung des letzteren die anaphylaktischen Erscheinungen schwer zu erkennen. Die Angaben stimmen mit den Experimenten von *Pfenniger*³⁵⁾, *Suzuki*³⁶⁾ und *Hirose*²⁵⁾ überein.

4) Untersuchungsmethode.

a. Sensibilisierung.

Dem Meerschweinchen wird 0.5 cc frisches Rinderserum subcutan in die Sternalgegend injiziert, oder nach der Präzipitinbildung durch Immunisierung mit minimaler Antigendosis nach *Endo*³⁷⁾ und *Kuramoto*³⁸⁾ jeden vierten Tag 0.001–0.0001 cc Rinderserum, und zwar je vier mal an einem Tag, und diese Immunisierungsweise wird drei mal wiederholt. Nach einer bestimmten Inkubationszeit entnahm ich Blut aus der A. carotis und bestimmte den Präzipitintiter und die Bindungszone nach der *Ogataschen Methode*³⁹⁾. Dann injiziert ich Antigen, nicht in die Venen, sondern in die Nasenhöhle, um den Anaphylaxieschock direkt mit dem durch die Nasenschleimhaut resorbierten Antigen hervorzurufen. Als Kontrollversuch ließ ich dasselbe Antigen von normalen Meerschweinchen inhalieren, oder ich injizierte sensibilisierten Meerschweinchen die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge intravenös. Ich beobachtete genau die dadurch erzeugten anaphylaktischen Erscheinungen, entnahm zu jeder Zeit Blut und bestimmte den Präzipitintiter und den Komplementtiter des Versuchstieres.

b. Inkubationszeit.

Zwei bis vier Wochen nach der Sensibilisierung läßt sich der typische Schocktod durch intravenöse Reinjektion erzeugen. Diese Inkubationszeit gilt auch für meine Inhalationsprobe; den Versuchstieren wurde 2-3 Wochen nach ein- oder mehrmaliger Sensibilisierung in hoch sensibilisiertem Zustand das Antigen pernasal als Reinjektion eingegeben.

c. Reinjektion.

Die Reinjektionsmengen des Antigens werden nach Versuchen unseres Instituts auf folgende Weise bestimmt, die durch Präzipitinreaktion vorläufig berechnet wurde. Die vermutete Blutmenge beträgt etwa $1/13$ des Körpergewichtes; deshalb muß man so viel Antigen intravenös injizieren, daß das Antigen im Blut so verdünnt wie die der Bindungszone entsprechende Konzentration wird. Nimmt man z.B. als Körpergewicht des sensibilisierten Meerschweinchens 260 g an, so ergibt sich als Blutmenge etwa 20 cc. Nimmt man an, daß die Bindungszone 1 : 100 ist, so ist $20 : 100 = 0.2$, also 0.2 cc die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge; wenn 0.2 cc Antigen ins Blut eingeführt wird, so wird das Antigen durch das Blut des Versuchstiers im Verhältnis 1 : 100 verdünnt. Man pflegt bei der Anaphylaxie die Antigenmenge auf der Grundlage der Bindungszone zu bestimmen, und dann in V. jug. ext. mit physiologischer Kochsalzlösung mäßig verdünntes Antigen zu injizieren, aber bei der Inhalation des Antigens durch die Nasenhöhle muß man eine größere Antigenmenge benutzen, weil die Anaphylaxie erst durch Respiration stattfinden kann.

I. Die aktive Anaphylaxie durch Antigenreinhalation.

(1) Bei einmal sensibilisierten Meerschweinchen.

Nach der Inkubationszeit bestimmte ich bei einmal sensibilisierten Tieren den Präzipitintiter und die Bindungszone im Blute. Wie aus der Tabelle hervorgeht, war die Bindungszone 1 : 50 - 1 : 100, der Verdünnungstiter 1 : 8 - 1 : 16. Ich ließ die Meerschweinchen Antigen als getrocknetes Pulver durch die Nasenhöhle inhalieren, (d.h. Antigen durch die Nasenschleimhaut resorbieren), beobachtete die dadurch erzeugte anaphylaktische Erscheinung, untersuchte die Schwan-
kung des Präzipitins und des Komplementes und erhielt die Resultate, die aus der folgenden Tabelle zu ersehen sind.

Ich konnte mit dieser Immunisierungsweise keinen typischen anaphylaktischen Schock hervorrufen, weil je niedriger die Bindungszone des Präzipitins ist, eine desto größere Antigenreinhalationsmenge nötig ist, um den anaphylaktischen Schock zu erzeugen. Es ist aber unmöglich, daß eine so große Antigenmenge, die einer solchen Bindungszone entspräche, durch die Nasenschleimhaut auf einmal resorbiert wird. Daher ist es selbstverständlich, daß ich bei diesen Versuchen keine typischen anaphylaktischen Symptome erzeugen konnte. Ich maß regelmäßig die Temperaturschwankung

rectal bei allen Versuchstieren und beobachtete besonders das Verhalten des Präzipitins und des Komplementes vor und nach der Untersuchung, sowie die Veränderung der Lunge. Die rectale Temperatur bleibt nach der Antigeninhalation oft unverändert; in einigen Fällen findet man eine mäßige ($2-3^{\circ}\text{C}$) Senkung der Körpertemperatur. Nach einmaliger Sensibilisierung bleibt der Präzipitinwert sehr niedrig: Bei sieben Meerschweinchen war der Verdünnungstiter $1:8$ und bei zwei Meerschweinchen $1:16$. Nach dem Versuche verminderten sich jedoch die Titer im Blute bis auf die Hälfte. Die Komplementtiter blieben nach der Antigeninhalation ungefähr gleich. Ich konnte bei diesem Versuch den typischen anaphylaktischen Schocktod nicht erzeugen, weil das Antigen durch die Nasenschleimhaut langsam resorbiert wird und dieses sich mit dem Präzipitin im Blute nur langsam verbindet und sie deshalb keine anaphylaktische Erscheinung hervorrufen. Das inhalierte Antigenpulver wird in der Gewebsflüssigkeit, die durch den Reiz des Serumpulvers sezerniert wird, aufgelöst und langsam resorbiert.

(2) Hochimmunisierung mit kleinster Antigenmenge.

Nach der kausalen Untersuchung von *Kuramoto*³⁷⁾ injizierte ich $0.001-0.0001$ cc Rinderserum jeden vierten Tag 4 mal täglich in die Sternalgegend des Versuchstieres und wiederholte diese Sensibilisierung 4 mal; nach der angegebenen Inkubationszeit bestimmte ich das Präzipitin im Blute, was aus den folgenden Tabellen zu ersehen ist.

Ich reinjizierte Antigen (d.h. Inhalation des Antigens) und erhielt die Resultate, die man aus obigen Tabellen ersieht. Es gingen nämlich vier Meerschweinchen mit typischem anaphylaktischem Schocktod zu Grunde; die Bindungszone des Präzipitins im Blute war $1:2,500$ und der Verdünnungstiter $1:8$. Besonders ein Meerschweinchen (Bindungszone $1:1,000$ und Verdünnungszone $1:8$) verendete mit typischem anaphylaktischem Schocktod (Nr. 61 Tabelle 3). Zwei Meerschweinchen (Bindungszone $1:2,500$, Verdünnungstiter $1:4$) zeigten mittelschweren anaphylaktischen Schock (Nr. 82 und 87 Tabelle 5). Es dauerte 13-20 Minuten, bis die Meerschweinchen nach der Antigeninhalation mit typischem Schock verendeten. Aus diesen Versuchen erkennt man, daß je höher die Bindungszone im Blute, desto geringer die nötige Antigenmenge ist, mit der man bei Meerschweinchen die Anaphylaxie hervorrufen kann. Bei früheren Versuchen pflegte man als intravenöse Reinjektion $0.2-0.25$ cc Antigen (nach *Moro*⁴⁰⁾), oder $0.01-0.1$ cc (nach *Pfeiffer*) zu benutzen. Die Arbeiten von *Sugimoto*⁴¹⁾ haben klargelegt, daß die von *Moro* angegebene Reinjektionsmenge ungefähr stimmt, wenn die Bindungszone

Tabelle

Aktive Anaphylaxie durch pernasale Antigen einwirkung

Nr.	K.G. (g)		Sensibilisierungsmenge cc	Intervall (Tag)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutent- nahme	Präzipitin		Komplementgehalt
	bei d. Sens.	bei d. Prob.					B.z.	V.t.	
3	210	220	0.3	17	flüss. 0.5	v. d. P. n. d. P.	1:100 1:100	1:8 1:4	0.03 0.04
8	225	245	"	"	"	"	1:100 1:100	1:8 1:4	0.03 0.05
25	213	234	"	"	"	"	1:50 1:50	1:8 1:4	0.02 0.05
34	213	260	"	"	"	"	1:100 1:100	1:8 1:4	0.04 0.05
12	248	258	0.5	21	"	"	1:100 1:100	1:8 1:4	0.04 0.06
38	256	276	"	"	"	"	1:100 1:100	1:8 1:4	0.03 0.04
39	225	245	"	"	"	"	1:50 1:50	1:16 1:8	0.04 0.05
41	320	321	"	"	"	"	1:100 1:100	1:16 1:8	0.03 0.05
43	263	285	"	"	"	"	1:50 1:50	1:8 1:4	0.04 0.05
18	230	255	"	"	Pulv. 0.2 g	"	1:25 1:25	1:8 1:8	0.03 0.04
19	221	245	"	"	"	"	1:50 1:50	1:16 1:16	0.04 0.06
20	218	245	0.3	"	"	"	1:100 1:100	1:16 1:16	0.03 0.06
21	196	220	"	"	"	"	1:25 1:25	1:8 1:8	0.03 0.07
22	199	199			Pul. 0.3 g				
42	255	256			flüss. 0.5				
45	245	265	0.5	21	flüss. 0.2 intra venös	v. d. P. n. d. P.	1:100 1:100	1:8 —	0.03 —
88	263	263			flüss. 0.5				
28	250	270	0.3	17	flüss. 0.4 intra venös	v. d. P. n. d. P.	1:50 1:50	1:8 —	0.03 —

Kontroll

1.
bei einmalig sensibilisierten Meerschweinchen.

vor. d. Probe	Temperaturschwankung												Temperaturstürzt	Symptome	Ausgang
	nach der Probe														
	5'	15'	30'	40'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'				
37.8		37.5	37.3	37.3	36.5		37.2	38.7					—1°3'	+	lebt
38.2		37.8	37.3	37.2	36.5		36.5	37.5	38.0	38.2			—1°7'	+	„
37.6		36.5		36.4	37.1		37.1	37.3					—1°2'	+	„
37.4		37.8		37.2	36.7	36.7	36.5	37.4					—9'	+	„
36.6	36.6		36.6		36.6			36.6					—	—	„
38.3	37.0	36.5	36.5	36.4	36.4		36.5	37.9	38.3				—1°9'	+	„
37.9	37.3	37.1	37.0	37.0	36.5		36.5	37.1	37.9				—1°4'	+	„
37.8		36.4		36.5	35.8		37.5	37.6					—2°	+	„
38.5	37.2	36.5		36.5	35.5		36.2	37.8	38.5				—3°	+	„
39.6	39.6			39.5			39.5						—1'	+	„
39.5	39.5			39.5			39.5						—	—	„
40.0	40.0			40.0			40.0						—	—	„
39.9	39.9			39.8			39.8						—	—	
39.2	39.2	39.2					39.2						—	—	lebt
37.8	37.8	37.8	37.8										—	—	„
38.2													≡		tot in 3'
38.2	38.2	38.2	38.2										—	—	lebt
39.5													≡		tot in 4'

Tabelle

Aktive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

Nr.	K.G. (g)		1 mal Sens. menge cc	Malzahl d. Sens.	Gesamtmenge cc	Intervall (Tag)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin		Komplementgehalt
	vor d. Sens.	bei d. Prob.							B.z.	V.t.	
42	236	256	0.0001	12	0.0012	21	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1 : 2,500 —	1 : 8 —	0.04 —
43	262	273	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 2 1 : 2	0.04 0.08
45	248	259	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 2	0.04 0.08
46	272	278	"	"	"	"	"	"	1 : 2,500 —	1 : 8 —	0.04 —
50	293	300	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 2	0.04 0.04
52	248	256	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.04 0.07
54	255	270	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 8 1 : 4	0.04 0.08
55	264	275	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 8 1 : 2	0.04 0.08
56	244	260	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 2 1 : 2	0.04 0.05
57	291	300	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 4	0.05 0.05
59	245	255	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 4 1 : 4	0.03 0.04
53	248	248					flüss. 1.0 cc				
58	253	253					"				
51	269	269	0.0001	12	0.0012	21	flüss. 0.2 cc intrav.	v. d. P. n. d. P.	1 : 100 —	1 : 8 —	0.03 —

Kontroll

2.

mit minimaler Antigendosis bei wiederholt sensibilisierten
schweinchen.

Temperaturschwankung										Temperaturstürzt	Symptome	Ausgang
vor d. Probe	nach der Probe											
	5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'			
38.0											##	tot in 18'
37.5		36.0	35.0	34.5	34.5	35.5	37.8	37.3	37.5	— 3°	+	lebt
38.0	37.5	36.5	36.5	36.2	37.0	37.5	37.8	38.0		— 1°8'	+	tot in 13'
38.0											##	lebt
38.5	36.5	35.5	35.5		35.0	34.7	35.5	37.5	38.2	— 3°8'	+	"
39.3	36.2	36.0	35.5	35.0	35.2	36.2	37.5	38.3	38.8	— 4°3'	+	"
38.0	37.3	36.8	35.5	35.2	34.0	35.0	35.5	36.0	36.5	— 4°	+	"
38.5	36.5	35.7	34.9	33.9	35.0	35.2	36.3	36.5	37.0	— 3°6'	+	"
37.8	36.5	36.2	36.0	37.0	37.5	37.7	37.7			— 1°8'	+	"
37.5	36.5	36.5	37.0		37.5					— 1°	+	"
37.5	37.5	37.6	37.8	37.9	37.5	37.5				+ 4'	—	"
38.8	38.8		38.8							—	—	"
37.5	37.5		37.5							—	—	"
38.5											##	tot in 4'

Tabelle

Aktive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

Nr.	K.G. (g)		I mal. Sens. menge cc	Malzahl d. Sens.	Gesamtmenge cc	Intervall (Tag)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin		Komplementgehalt
	vor d. Sens.	bei d. Probe							B.z.	V.t.	
60	212	222	0.0001	12	0.0012	21	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.04 0.08
61	250	256	"	"	"	14	"	"	1 : 1,000	1 : 8	0.03
62	243	251	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 2	0.03 0.07
63	243	249	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.03 0.07
64	233	241	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 4	0.04 0.06
65	245	252	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 8 1 : 4	0.04 0.06
67	263	268	"	"	"	"	"	"	1 : 250	1 : 8	0.03
68	248	249	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 2	0.03 0.05
69	235	245	"	"	"	18	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 2	0.03 0.06
70	243	252	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 16 1 : 8	0.04 0.06
71	256	268	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 8 1 : 4	0.03 0.05
72	248	254	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 8 1 : 4	0.03 0.05
Kontroll { 66	243	243					flüss. 1.0 cc				

3.

mit minimaler Antigendosis bei wiederholt sensibilisierten
schweinchen.

Temperaturschwankung										Temperaturstürzt	Symptome	Ausgang
vor d. Probe	nach der Probe											
	5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'			
°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C			
38.0	36.5	36.0	35.5	34.7	34.3	35.0	35.5	36.5	37.5	— 3°7'	++	lebt
38.5											##	tot in 17'
38.0	36.7	36.7	35.5	35.7	35.0	36.5	37.5	38.0		— 3°	+	lebt
38.1	36.5	35.5	35.7	35.5	36.0	36.5	37.0	37.8	38.0	— 2°6'	++	„
38.5	37.4	37.5	37.5	37.0	37.5	38.5				— 1°5'	+	„
38.6	38.5	38.5	38.6	38.7	38.8					— 1'	+	„
38.8											##	tot in 17'
37.2		36.5	34.6	33.6	32.4	33.4	34.5	35.5	36.0	— 4°8'	+	lebt
37.5	35.5	35.0	35.0	34.5	34.0	34.5	35.5	36.0	37.0	— 3°5'	+	„
37.8	36.8	36.0	35.5	35.0	35.0	34.8	35.5	36.0	37.0	— 3°	+	„
37.5	36.0	35.5	35.0	35.5	34.0	34.3	35.8	36.5	37.2	— 3°5'	+	„
38.2	37.0	36.5	35.5	35.0	34.3	34.5	34.8	35.6	36.5	— 3°9'	+	„
38.4	38.4		38.4								—	„

Tabelle

Aktive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

Nr.	K.G. (g)		I mal. Sens. Menge cc	Malzahl d. Sens.	Gesamtmenge cc	Intervall (Tag)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin		Komplementgehalt
	vor d. Sens.	bei d. Probe							B.z.	V.t.	
73	258	259	0.0001	12	0.0012	17	Pul. 0.2 g	v. d. P. n. d. P.	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 4	0.03 0.03
74	255	265	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
75	268	272	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 4	0.03 0.04
76	275	282	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 2 1 : 2	0.03 0.03
77	275	281	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
185	285	272	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 8 1 : 8	0.03 0.03
186	288	290	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
187	293	298	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 4	0.03 0.03
188	275	278	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
189	245	255	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 8 1 : 8	0.04 0.04
190	253	263	"	"	"	"	"	"	1 : 2,500 1 : 2,500	1 : 8 1 : 8	0.04 0.04
Kontroll	78	265	274				"				
	191	251	265				"				

4.

mit minimaler Antigendosis bei wiederholt sensibilisierten
schweinchen.

Temperaturschwankung										Temperaturstürzt	Symptome	Ausgang
vor d. Probe	nach der Probe											
	5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'			
°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C				
38.0	37.5	37.7	37.6	37.8	37.8	37.5	37.5	38.5		— 7'	+	lebt
38.5	37.5	37.0	36.5	36.5	36.5	37.2	38.3	38.5		— 2°	+	"
38.2	38.0	37.8	38.8	38.2	38.5	38.6				— 4'	+	"
37.5	37.5	37.4	37.5	37.5						— 1'	+	"
37.8	37.8	37.8								—	—	"
38.2	38.2		38.2							—	—	"
37.5	37.5	37.5	37.5							—	—	"
37.8	37.8	37.8	37.8							—	—	"
37.9	37.9	37.9	37.9							—	—	"
38.5	38.5	38.5	38.5							—	—	"
38.2	38.2	38.2	38.2							—	—	"
37.0	37.0	37.0	37.0							—	—	"
38.9	38.9	38.9	38.9							—	—	"

Tabelle

Aktive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

Nr.	K.G. (g)		I mal. Sens. Menge cc	Malzahl d. Sens.	Gesamtmenge cc	Intervall (Tag)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin		Komplementgehalt
	vor d. Probe	bei d. Sens.							B.z.	V.t.	
79	245	251	0.0001	12	0.0012	21	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1 : 500 1 : 500	1 : 4 1 : 4	0.03 0.03
80	258	262	"	"	"	"	"	"	1 : 100 1 : 100	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
81	263	271	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 4	0.04 0.04
82	229	235	"	"	"	"	"	"	1 : 2,500 1 : 2,500	1 : 4 1 : 4	0.03 0.07
83	239	243	"	"	"	"	"	"	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 4	0.03 0.03
85	248	253	"	"	"	"	"	"	1 : 500 1 : 500	1 : 8 1 : 4	0.03 0.07
86	259	268	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.03 0.07
87	262	273	"	"	"	"	"	"	1 : 2,500 1 : 2,500	1 : 4 1 : 2	0.03 0.06
88	258	268	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.04 0.05
89	249	258	"	"	"	"	"	"	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 2	0.04 0.06
Kontroll { 90	255	255					flüss. 1.0 cc				
	84	255	256				"				

1 : 100 war, daß aber, wenn die Bindungszone 1 : 50 - 1 : 25 oder noch niedriger war, die Reinjektionsmenge nicht mehr genügte und man nicht erwarten kann, mit einer solch geringen Antigenmenge den typischen anaphylaktischen Schock zu erzeugen. Die Reinjektionsmenge 0.1 cc nach *Pfeiffer* genügte, wenn die Bindungszone 1 : 250 oder noch höher war, aber nicht mehr, wenn die Bindungszone noch

5.

mit minimaler Antigendosis bei wiederholt sensibilisierten
schweinchen.

Temperaturschwankung										Temperaturstürzt	Symptome	Ausgang
vor d. Probe	nach der Probe											
	5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	210'			
°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C			
37.8	37.8	37.8	38.3	38.5	38.8					+ 1°	+	lebt
38.2	38.1	38.1	38.2	38.2						— 1'	+	"
38.5	37.0	37.0	36.5	36.0	36.5	37.2	38.0	38.5		— 2°5'	+	"
37.8	36.0	35.8	35.8	34.5		36.5	37.2	38.5		— 3°3'	++	"
37.5	37.5	37.4	37.5	37.5						— 1'	+	"
38.2	37.1	36.8	35.5	35.0	35.3	36.2	37.3	38.1		— 3°2'	+	"
37.5	36.2	36.0	35.5	35.0	35.3	36.2	37.2	37.6		— 2°5'	+	"
38.0	35.0	35.0	34.5	33.0	34.5	35.5	36.0	36.6	36.8	— 5°	++	"
37.3	37.3	36.8	36.0	35.5	35.0	35.5	36.0	36.5	37.3	— 2°3'	+	"
38.0	36.5	36.5	36.0	35.5	36.0	36.7	37.3	38.0		— 2°5'	+	"
37.3		37.3	37.3							—	—	"
38.2	38.2	38.2	38.2							—	—	"

niedriger war. Bei meinen Versuchen ließ ich Antigen in die Nasenhöhle einwirken, weshalb ich die resorbierte Antigenmenge nicht rechnungsmäßig angeben kann. Es waren viel größere Dosen Antigen nötig um den typischen anaphylaktischen Schock zu erzeugen, als bei der intravenösen Injektion. Die Ergebnisse meiner Versuche lassen darauf schließen, daß, wenn auch die resorbierte Antigenmenge

bei der Inhalation gering ist, sie doch genügt, um bei hoch sensibilisierten Tieren durch hohe Bindungszone des Präzipitins Schocktod zu erzeugen. Daraus läßt sich folgern, daß, wenn die Ergebnisse früherer Forscher betr. Schockauslösung verschieden waren, dies der mangelhaften Reinjektion des Antigens zuzuschreiben ist. Die Reinjektionsmenge des Antigens steht in einem bestimmten Verhältnis zu der Bindungszone des Präzipitins, sodaß man die geeignete Antigenmenge durch Präzipitinreaktion nach unserem Institut bestimmen kann. Dadurch konnte ich die typische Anaphylaxie durch Inhalation darstellen, obgleich ich Antigen durch die Nasenhöhle einwirken ließ. Der Körpertemperatursturz ist auch bei der Anaphylaxie ein Merkmal und bei leichtem Schock kann man durch die Temperaturschwankung die Anaphylaxie objektiv beurteilen. Aus meinen obigen Versuchen ersieht man, daß der deutlichste Temperatursturz 5°C (bei Nr. 87) und der leichteste 1°C (bei Nr. 57 u. 76) ist. Der Temperatursturz geht in diesen Fällen parallel mit der Verminderung des Präzipitins. Aus diesen zahlreichen Versuchsreihen ergibt sich bei Antigeninhalation in Pulverform trotz hoher Sensibilisierung eine negative anaphylaktische Reaktion, d.h. mit Pulverantigen reinjizierte Meerschweinchen zeigten keine Schwankung der Temperatur und des Präzipitintiters. Um einen Überblick über die obigen Versuche zu geben will ich diese hier noch einmal kurz folgendermaßen zusammenfassen:

a. Man kann bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen den anaphylaktischen Schocktod hervorrufen, wenn die Bindungszone des Präzipitins im Blute mehr als $1:2,500$ ist. Der Verdünnungstiter vermindert sich nach dem anaphylaktischen Schock mäßig oder verschwindet ganz. Diese Tatsache stimmt mit den Angaben von *Scott*⁴³⁾, *Joachimoglu*⁴⁴⁾, *Bessau*, *Preusse* u. *Opitz*⁴⁵⁾, *Kunimitsu*⁴⁶⁾ u.a. überein.

b. Die durch inhaliertes Antigen hervorgerufene Verminderung des Präzipitins geht parallel mit der Stärke der anaphylaktischen Erscheinungen.

c. Mein Versuch beweist, daß die minimale Reinjektionsmenge (d.h. Inhalationsmenge, die den anaphylaktischen Schock hervorrufen kann) zur Bindungszone im allgemeinen im umgekehrten Verhältnis steht. Wenn die Bindungszone $1:50 - 1:100$ ist, so kann man nicht die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge durch die Nasenhöhle resorbieren lassen, und infolgedessen auch keinen anaphylaktischen Schock hervorrufen. Wenn aber die Bindungszone über $1:2,500$ war, so kann man den anaphylaktischen Schock wohl hervorrufen, obgleich durch die Nasenhöhle eine geringe Antigenmenge resorbiert wird. Diese Beziehung zwischen Antigenreinjek-

tionsmenge und Schock bei der Anaphylaxie stimmt beinahe mit der Beschaffenheit des Immunserums überein, daß nämlich Präzipitin und Präzipitinogen bei einer bestimmten Verdünnung des Antigens sich am besten mit einander verbinden. Diese Tatsache liefert einen Beweis für die Identität von anaphylaktischem Antikörper und Präzipitin wie *Sugimoto* angab. Die aktive Anaphylaxie ist abhängig von der Präzipitinmenge im Blute und von der Bindungszone.

(3) Das Verhalten des Komplements bei der aktiven Anaphylaxie.

Lewit u. *Beyer*⁴⁷⁾, *Turu*⁴³⁾, *Busson* u. *Takahashi*⁴⁹⁾ u.a. behaupteten, daß die Anaphylaxie nicht immer von einer Schwankung des Komplements begleitet sei. Dagegen wiesen *Ehrlich* und *Morgenroth*⁵⁰⁾, *Sleewijk*⁵¹⁾, *Friedberger* und *Hartoch*⁵²⁾, *Fleischman* und *Michaelis*⁵³⁾, *Friedmann*⁵⁴⁾, *Sugimoto*⁴¹⁾, *Uwazumi*⁶¹⁾, *Itoh*⁵⁶⁾ u.a. nach, daß die Anaphylaxie immer eine Verminderung des Komplementes begleitet. Es ist auch zu beachten, wie sich bei durch Inhalation hervorgerufener Anaphylaxie wie das Komplement des Versuchstiers verhält, weil die Wirkung des resorbierten Antigens auf den Blutkomplementen auch noch außer der Präzipitinreaktion nachweisbar ist.

a. Die Bestimmung des Komplementgehaltes. Ich entnahm Blut aus der A. carotis von Meerschweinchen vor und nach den Anaphylaxieversuchen und verglich den Komplementgehalt in beiden Sera. Ich verteilte Sera in zehn Proberöhrchen in nachstehender Reihenfolge: 0.01 - 0.09, 0.1 und dann fügte ich in alle Röhrchen physiologische Kochsalzlösung hinzu, und zwar so viel, daß der Inhalt aller Proberöhrchen 1.0 cc wurde. Dann fügte ich dem Inhalt aller dieser Proberöhrchen 1.0 cc Hämolyisin (2-facher Hämolyisintiter) und 1.0 cc Ziegenerythrozyten (0.5 %ige Emulsion) zu. Dieses Gemisch von drei Komponenten wurde gut gemischt und 2 Stunden lang bei 37°C aufbewahrt.

b. Resultate der Experimente. Siehe obige Tabellen (2-5). Typische Fälle sind Nr. 42 u. 46 in Tabelle 2, wobei das Versuchstier auf die Antigeninhalation mit Schocktod reagierte; Bindungszone 1:2,500, Verdünnungstiter 1:8 und Komplementwert 0.04 vor dem Versuch. Nach dem Schocktod zeigt das Blut weder Komplement noch Präzipitinwirkung. Bei Nr. 82 und 87 in Tabelle 5 ergab sich auch typischer Schock bei Naseninhalation, doch erholten sich die Tiere wieder, weil trotz gleicher Bindungszone (1:2,500) der Verdünnungstiter 1:4 betrug. Der Verminderungsgrad des Präzipitinwertes und des Komplementwertes war geringer als bei dem Tiere, welches mit Tod reagierte. Bei den sonstigen Fällen war die Bindungszone 1:100, 1:500, bzw. 1:250 und der Verdünnungstiter 1:2,

1:4, 1:8 bzw. 1:16. Diese Tiere reagierten mit leichten anaphylaktischen Erscheinungen und der Komplementwert und Präzipitintiter waren, je nach dem Schocksymptome, höher oder niedriger. Die obigen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Der Komplementwert vermindert sich auch bei der Inhalationsprobe und sein Verminderungsgrad geht beinahe mit dem der Präzipitinverminderung parallel.

II. Passive Anaphylaxie durch Antigeninhalation.

Es ist verständlich, daß bei den oben erwähnten Versuchen die Möglichkeiten, durch Antigeninhalation in die Nasenhöhle passiven Schock hervorzurufen, durch die Sensibilisierungsweise der Meerschweinchen stark beeinflußt wurde, weil die Antigenresorption beim Inhalationsversuch sehr gering ist. Man muß die Versuchstiere mit minimalen Antigendosen wiederholt sensibilisieren, um eine hohe Bindungszone zu erhalten. Je höher die Bindungszone, die das Präzipitin zeigte, war, desto geringer wird die zur Injektion geeignete Antigendosis. Ich will hier diese Beziehung bei der passiven Anaphylaxie noch genauer darstellen.

Untersuchungstiere und -methode.

1) Versuchstiere. Normale Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 200 – 250 g wurden vor dem Versuch mit Immunserum sensibilisiert und nach der bestimmten Inkubationszeit pernasal mit Antigeninhalation behandelt.

2) Anaphylaktische Symptome und ihre Beurteilung. Hiezu verweise ich auf die bei der aktiven Anaphylaxie gemachten Angaben.

3) Immunserum. Ich injizierte Kaninchen pro Kilo 1.0 cc Rinderserum subcutan; 10 Tage danach injizierte ich Rinderserum, 0.5 cc pro Kilo in die Ohrvenen 4 mal jeden vierten Tag, dann noch einmal subcutan und danach 3 mal intravenös. Wie schon gesagt, wird das Immunserum zu diesem Zweck besonders hergestellt; als Immuntier wurde das Kaninchen verwendet, weil das Tier erstens eine große Blutmenge besitzt und zweitens besonders auch zur Präzipitinbildung geeignet ist. 7 Tage nach der letzten Injektion prüfte ich den Präzipitintiter nach der *Ogataschen* Methode; das Blut wurde der Carotis steril entnommen. Das Serum wurde ohne Zusatz von Antiseptica im Eisschrank aufbewahrt. Es ist notwendig, die Präzipitation genau auszuführen, um damit die Injektionsmenge zur Sensibilisierung und die Antigenrespirationsmenge vorläufig zu berechnen. Daher bestimmte ich bevor ich das Tier sensibilisierte den Präzipitintiter sowie die Bindungszone folgendermaßen: Ich benutzte 4 Immunsera, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist.

4) Inkubationszeit. Man nimmt seit der Entdeckung der passiven Anaphylaxie durch *Otto*²⁸⁾ und *Nicollé*⁵⁵⁾ allgemein an, daß nach der Immunisierung ein gewisser Zeitraum verstreichen muß, bevor man die passive Anaphylaxie durch

Tabelle 6.
Die gebrachten Immunserum.

Nr. der Immunserum	Präzipitintiter	nach Uhlenhuth- sche Methode	nach Verdünnungsmethode	
			V.t.	B.z.
1.		10,000	1,000	1,000
2.		25,000	2,500	5,000
3.		25,000	1,000	10,000
4.		100,000	1,000	5,000

Antigenreinjektion herbeiführen kann. Es ist allgemein bekannt, daß die Inkubationszeit in enger Beziehung zu den Sensibilisierungseinheiten des Präzipitins und zur Sensibilisierungsmethode steht. Ich suchte in der Literatur nach Angaben über die intravenöse Sensibilisierung und fand die von *Kageyama*⁶²⁾ von unserem Institut. Er hat mit seinen Untersuchungen den Erfolg gehabt, daß er bei passiver Anaphylaxie mit äußerst hoch immunisiertem Antigensserum den Schock ohne Inkubationszeit auslösen konnte. *Doerr* und *Russ*⁷⁾ waren imstande, bei mit kleiner Menge sensibilisierten Tieren nach einer Inkubationszeit von 4 Stunden die anaphylaktische Erscheinung herbeizuführen, die aber nach einer Inkubationszeit von 12 Stunden am deutlichsten war; *Hirose*²⁵⁾ berichtete betr. Inkubationszeit, daß er ohne eine solche sofort nach der Sensibilisierung die anaphylaktische Erscheinung hervorrufen konnte, daß aber die Symptome mit der Zeit stärker auftraten. *Sugita*²¹⁾ sensibilisierte ein Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 200 g intravenös mit 0.5 cc Antigensserum von Kaninchen und suchte die minimale Antigenreinjektionsmenge, um dadurch die Inkubationszeit zu bestimmen. Er fand als minimale letale Dosis 0.0025 cc 24 Stunden nach der Sensibilisierung; von da an nimmt die Dosis allmählich zu. In dieser Beziehung liegen weitere klare Ergebnisse von unserem Institut durch *Itoh*⁵⁶⁾, *Kuramoto*³⁷⁾, und *Ishihara*⁶⁰⁾ vor. Daher benutzte ich 24 Stunden als die geeignetste Inkubationszeit.

5) Bestimmung des Präzipitins nach Immunseruminjektion bei folgendem Versuch mit sensibilisierten Tieren. Das Blut des Versuchstiers wurde vor der Antigeninjektion und nach der Sensibilisierung der Carotis entnommen und der Verdünnungstiter nach der *Ogataschen* Methode bestimmt. Ich verdünnte, um das Experiment genau ausführen zu können, das Serum in folgender Weise: 1 : 5, 1 : 15, 1 : 20, 1 : 25, 1 : 30. Bei intravenöser Reinjektion ist es nach den Arbeiten unseres Instituts (*Sugimoto* usw.) nötig, den Präzipitingehalt des sensibilisierten Tieres vor der Reinjektion über 1 : 20 zu halten.

6) Antigenreinjektion. In unserem Institut pflegt man die Reinjektionsmenge bei der experimentellen Anaphylaxie folgendermaßen zu bestimmen: Man teilt die vermutete Blutmenge des Versuchstiers durch die Bindungszone (nach der *Ogataschen* Antikörperverdünnungsmethode bei der Präzipitinbestimmung) und der Quotient bestimmt die Antigenmenge. Man injiziert die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge, die mit physiologischer Kochsalzlösung mäßig verdünnt ist, in die V. jugularis ext.. Für die Naseninhalation gilt diese Antigenmenge nicht, weil, wie schon erwähnt, die Antigen-Antikörperbindung erst nach der Reinjektion stattfindet. Deshalb ist es notwendig, daß hier die Bindungszone außerordentlich hoch ist, weil die

durch die Nasenschleimhaut resorbierte Antigenmenge sehr klein ist.

7) Serumentnahme. Das Blut des Versuchstieres wurde bei der typischen Anaphylaxie sofort nach dem Tod, bei leichteren Fällen nach Wiederherstellung der Körpertemperatur, entnommen; der Präzipitin- und Komplementwert wurde gleich mit der Vorprobe untersucht.

8) Gang der Untersuchung. Ich wählte als Versuchstiere Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von ca. 250 g aus und injizierte die je nach dem Körpergewicht der Meerschweinchen bestimmte Sensibilisierungseinheiten des Immunserums intravenös. Nach 24 Stunden Inkubationszeit entnahm ich eine kleine Menge Blut aus der A. carotis und bestimmte den Präzipitintiter und die Bindungszone nach der Ogataschen Methode. Nach der Antigeninhalation beobachte ich die dadurch hervorgerufenen anaphylaktischen Symptome, indem ich wie oben serologisch das Verhalten des Präzipitintiters und des Komplementwertes vor und nach dem Experiment verglich.

Ergebnisse des Experiments.

Versuch 1. Schwachsensibilisierung: Die Meerschweinchen wurden intravenös mit 500 Einheiten von Präzipitin sensibilisiert; nach 24 Stunden Inkubationszeit wurde der Präzipitinwert 1:25 im Blute nachgewiesen. Dann ließ ich Antigen auf die Nasenhöhle einwirken. Ich erhielt dadurch die Resultate, die aus der Tabelle 7 zu ersehen sind.

Befund. Die Meerschweinchen zeigten kaum anaphylaktische Schocksymptome infolge inhalierten Antigens. Bloß die Temperatur fiel ein wenig, um 0.2–0.6°C. Der Präzipitinwert blieb unverändert; doch verminderte sich in einigen Fällen das Komplement. Bei Pulverantigeninhalation blieb das Tier ganz unverändert; es zeigten sich weder Symptome noch Temperaturabfall.

Versuch 2. Mittelstarke Sensibilisierung (im Blut wird der Präzipitintiter 1:50 nachgewiesen): Diesmal wurden die Versuchstiere doppelt so stark, nämlich mit 1000 Präzipitineinheiten, sensibilisiert. Dadurch betrug der Präzipitinwert der Versuchstiere 1:50. Dann wurde letzteren nach 24-stündiger Inkubationszeit das Antigen in Tröpfchen- und Pulverform pernasal eingeben. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 8 angegeben.

Befund: Infolge der verstärksten Sensibilisierung ergaben sich bei diesem Versuch bei den meisten Versuchstieren deutlichlicher anaphylaktische Symptome sowie Temperatursturz (Nr. 144: 4.3°C, Nr. 141: 3.1°C, Nr. 142: 3°C, Nr. 143: 1.5°C). Das Meerschweinchen Nr. 140 reagierte mit dem Tode. Die Meerschweinchen, denen Pulverantigen in die Nasenhöhle eingeblasen wurde, zeigten dagegen gar keine anaphylaktische Erscheinung und kein Fallen der Temperatur. Beim Kontrollversuch ergab sich typischer Schocktod durch intravenöse Reinjektion (Nr. 45).

Versuch 3. Starke Sensibilisierung (im Blute wird der Präzipitintiter 1 : 100 nachgewiesen): Zu diesem Versuche benutzte ich Meerschweinchen, welche mit 2000 Einheiten von Präzipitin sensibilisiert waren. Ich ließ flüssiges oder pulverartiges Antigen in die Nasenhöhle einwirken und erhielt folgende Resultate (siehe Tabelle 9).

Befund: Hier war die anaphylaktische Erscheinung stärker als bei den mit 500 oder 1000 Präzipitineinheiten sensibilisierten Fällen; Nr. 162, Nr. 163 und Nr. 165 gingen mit dem typischen anaphylaktischen Schocktod zugrunde. Doch niedrige sich das Tier beim Schocktod noch unter den Kontrollversuch (Nr. 169). Bei den am Leben gebliebenen Fällen sieht man auch deutlichen Temperatursturz, so bei Nr. 161 : 5.3°C, Nr. 164 : 4.3°C, Nr. 167 : 4.6°C, Nr. 168 : 3.4°C und bei anderen 1 - 2°C. Bei den Meerschweinchen, denen pulverartiges Antigen in die Nasenhöhle eingeblasen wurde, konnte ich keine anaphylaktischen Symptome beobachten, was der Verzögerung der Antigenresorption durch die Nasenschleimhaut zuzuschreiben ist.

Versuch 4. Ganz starke Sensibilisierung (mit 2500 Einheiten von Präzipitin sensibilisiert): In diesem Falle erhielt ich die Resultate, die aus der Tabelle 10 ersichtlich sind.

Befund: Meerschweinchen Nr. 146 ging mit typischem anaphylaktischem Schocktod zu Grunde, 17 Minuten nach der Antigeneinflößung (Inhalation) in die Nasenhöhle. Die Temperatur fiel folgendermaßen ab: bei Nr. 147 : 5°C, Nr. 148 : 3.7°C, Nr. 149 : 4°C, Nr. 150 : 3.9°C. Der Erholungszustand der Temperatur ist in Tabelle 11 klar ersichtlich. Mit dem vermehrten Präzipitinwert (2000 - 2500) bei der Sensibilisierung sieht man keinen großen Unterschied im Vergleich zur vorigen Untersuchung.

Versuch 5. Höchste Sensibilisierung (mit 3000 Einheiten von Präzipitin sensibilisiert):

Befund: In diesem Falle wies ich den Präzipitintiter im Blute als 1 : 150 nach. Die Meerschweinchen Nr. 153, 155 und 156 gingen mit typischem anaphylaktischem Schocktod zu Grunde; dabei verminderte sich der Präzipitintiter im Blute auf 1/3. Bei den am Leben gebliebenen Fällen bemerkt man meistens typische Schocksymptome und Temperatursturz, bei Nr. 154 : 6.3°C, bei den anderen 3 Fällen 2.3 - 3.8°C. Es ist auch zu berücksichtigen, daß bei diesen leichten Fällen der Präzipitinschwund nach der Inhalation viel schwächer ist als bei den typischen, was für die schlechte Antigenresorption spricht. In diesem Versuche erschienen die anaphylaktischen Symptome im allgemeinen stärker. Aber bei den Meerschweinchen, welchen pulverartiges Antigen in die Nasenhöhle eingeblasen wurde, beobachtete ich bloß eine Neigung zum Fallen der Temperatur.

Tabelle

Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

(Schwach Sensibilisierung.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum						Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Prob.	U'sche Titer	V.M.		Sens. Einheit	gesamte Menge cc	Intervall (Std.)			B.z.	V.t.
				B.z.	V.t.							
210	258	263	1 : 25,000	1 : 10,000	1 : 1,000	500	0.5	24	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
211	262	250	"	"	"	"	"	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
212	261	250	"	"	"	"	"	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
213	253	248	"	"	"	"	0.48	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
214	260	253	"	"	"	"	0.5	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
217	265	257	"	"	"	"	"	"	Pul. 0.2 g	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
218	264	257	"	"	"	"	"	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
219	261	256	"	"	"	"	"	"	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 25 1 : 25
Kontroll	215	263	257	"	"	"	"	"	flüss. 0.002 cc vena	"	1 : 10,000 —	1 : 25 —
	216	260	260						flüss. 1.0 cc			
	220	258	258						Pul. 0.3 g			

Kontroll

7.

bei mit 500 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zu jeder Zeit											Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Probe	nach der Probe												
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'			
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C				
0.03 0.04	37.5	37.5	37.3	37.3	37.4	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5		— 2'	+	lebt
0.03 0.03	38.2	38.2	38.1	38.0	38.0	38.1	38.1		38.1			— 2'	+	"
0.04 0.05	37.8	37.8	35.5	37.3	37.2	37.4	37.5	37.8	37.8	37.8		— 6'	+	"
0.05 0.05	38.6	38.3	38.2	38.2	38.3	38.5	38.5	38.5				— 4'	+	"
0.04 0.05	37.8	37.5	37.3	37.2	37.3	37.2	37.4	37.7	37.7			— 6'	+	"
0.05 0.05	37.5	37.5	37.5	37.5								—	—	"
0.05 0.05	39.4	39.4	39.4	39.4								—	—	"
0.03 0.04	39.2	39.2		39.2	39.2							—	—	"
0.04 —	37.9												‡	tot in 3'
	39.2	39.2	39.2									—	—	lebt
	39.3	39.3	39.3	39.3	39.3							—	—	"

Tabelle

Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-
(Mittelstark Sensibilisierung.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum					Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten gesamt Menge cc	B.z.				V.t.	
140	262	258	1:10,000	1:1,000	1:1,000	1000	1.0	24	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1:1,000 1:1,000	1:50 1:10
141	248	239	"	"	"		0.95	"	"	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:25
142	236	230	"	"	"		0.9	"	"	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:25
143	262	255	"	"	"		1.0	"	"	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:25
144	258	250	"	"	"		0.99	"	"	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:25
147	248	239	"	"	"		0.95	"	Pul. 0.2 g	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:50
148	238	230	"	"	"		0.91	"	"	"	1:1,000 1:1,000	1:50 1:50
Kontroll	145	262	256	"	"	"	1.0	"	0.02 intra- venös	"	1:1,000 1:1,000	1:50 —
	146	262	262						flüss. 1.0 cc			

8.

bei mit 1000 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit											Temperatursturz	Symptome	Ausgang	
	vor d. Probe	nach der Probe													
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	210'	240'				
0.03 	°C 37.5	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C			##	tot in 15'
0.04 0.08	37.5	36.5	35.8	35.5	35.0	34.4	34.8	35.5	36.0	36.4	37.1	— 3°1'	+	lebt	
0.03 0.07	38.0	36.5	36.0	35.5	35.2	35.0	35.5	36.0	36.5	37.0	37.5	— 3°	+	„	
0.04 0.08	37.5	36.5	36.3	36.0	36.0	36.5	37.0	37.2	37.5			— 1°5'	+	„	
0.04 0.09	37.5			33.2	33.8	34.5	35.0	36.0	36.5	37.5		— 4°3'	++	„	
0.04 0.04	37.8	37.8		37.8	37.8							—	—	„	
0.05 0.05	38.2	38.2	38.2	38.2								—	—	„	
0.03 	37.5													##	tot in 5'
	38.5	38.5	38.5	38.5	38.5							—	—	lebt	

Tabelle
Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-
(Stark Sensibilisierung.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum					Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten	gesamte Menge cc				B.z.	V.t.
				B.z.	V.t.							
161	258	249	1: 25,000	1: 10,000	1: 1,000	2000	1.98	24	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 50
162	255	247	"	"	"	"	1.96	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 20
163	268	259	"	"	"	"	2.06	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 20
164	263	254	"	"	"	"	"	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 50
165	249	244	"	"	"	"	1.9	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 10
166	260	252	"	"	"	"	2	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 50
167	265	257	"	"	"	"	2.02	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 50
168	255	247	"	"	"	"	1.96	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 50
Kontroll	169	259	250	"	"	"	1.98	"	0.0019 cc intra- venös	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 20
	173	254	254						flüss. 1.0 cc			
	174	248	248						"			

Kontroll

9.

bei mit 2000 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit												Temperatursturz	Symptome	Ausgang		
	vor d. Probe	nach der Probe															
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'				270'	
0.03 0.08	°C 38.8	°C		°C 34.0	°C 33.5	°C 33.5	°C 34.0	°C 35.0	°C 36.2	°C 37.5	°C 38.5				— 5°3'	++	lebt
0.04 —	39.2															##	tot in 20'
0.03 —	38.5															##	tot in 18'
0.03 0.07	39.5		36.0	36.0	35.8	35.2	36.1	37.2	38.0	38.5	39.2				— 4°3'	++	lebt
0.04 —	39.2															##	tot in 15'
0.03 0.08	38.8		36.5	35.5		34.5	35.0	35.5	36.5	37.8					— 4°3'	++	lebt
0.03 0.08	39.1			34.0	34.5	34.5	35.5	36.0	36.8	37.7					— 4°6'	+	„
0.04 0.07	38.4	38.0	36.5	36.0	35.0	35.0	35.5	36.0	36.5	37.5					— 3°4'	+	„
0.04 —	38.4															##	tot in 3'
	38.5	38.5	38.5		38.5										—	—	lebt
	37.8	37.8		37.8											—	—	„

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunsorum						Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten	gesamte Menge cc	B.z.				V.t.	
Kontrolle	170	260	252	1: 25,000	1: 10,000	1: 1,000	2000	2.0	24	Pul. 0.1 g	v. d. P. n. d. P.	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 100
	171	258	250	"	"	"	"	1.98	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 100
	172	256	247	"	"	"	"	1.96	"	"	"	1: 10,000 1: 10,000	1: 100 1: 100
	176	263	259	1:100,000	1: 5,000	1: 1,000	"	2.02	"	flüss. 0.5 cc	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 75
	178	260	254	"	"	"	"	"	"	"	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 50
	179	258	250	"	"	"	"	1.98	"	"	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 75
	181	258	249	"	"	"	"	"	"	"	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 100
	182	257	251	"	"	"	"	"	"	"	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 75
	183	262	254	"	"	"	"	2.0	"	0.004 cc intra- venös	"	1: 5,000 1: 5,000	1: 100 1: 25

Um diese Beziehung noch genauer klarzustellen, habe ich die Meer-schweinchen nochmals mit 2000 oder 3000 Einheiten von Präzipitin sensibilisiert und ihnen nach 24-stündiger Inkubation das Pulver-serumantigen eingespritzt. Dabei konnte ich wieder keine typische Anaphylaxie wie bei der flüssigen Seruminalation feststellen (Ta-belle 12).

Kurze Zusammenfassung der Befunde:

Meerschweinchen von gleichem Körpergewicht wurden intra-venös mit verschiedenen Einheiten von Präzipitin sensibilisiert; nach 24 Stunden wurde das Antigen in die Nasenhöhle in flüssiger—oder in Pulverform eingespritzt. Dabei gelangte ich zu folgenden Resultaten:

1) Die passive Anaphylaxie durch Inhalation ist viel schwächer als die durch intravenöse Reinjektion.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit													Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Probe	nach der Probe														
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'			
0.03 0.03	°C 38.8	°C 38.8	°C	°C 38.8	°C	°C 38.8	°C	°C	°C	°C	°C	°C		—	—	lebt
0.04 0.04	38.6	38.6		38.6		38.6								—	—	"
0.04 0.04	37.9	37.9			37.9									—	—	"
0.03 0.05	38.5		36.5	36.2	36.0	36.0	36.5	37.3	37.5	37.8	38.0	38.5		— 2°5'	+	"
0.03 0.05	37.5		36.5	36.0	35.5	35.0	35.0	35.4	36.2	36.7	37.1	37.5		— 2°5'	+	"
0.04 0.05	38.5		38.5	38.0	37.7	37.5	37.5	37.7	38.2	38.5				— 1°	+	"
0.02 0.04	38.2		37.4	37.1	36.5	36.5	36.8	37.2	37.5	37.8	38.0	38.2		— 1°7'	+	"
0.04 0.05	38.5		37.5	37.2	37.0	36.8	37.0	37.0	37.5	38.0	38.2	38.5		— 1°7'	+	"
0.04 —	38.6														≡	tot in 5'

2) Der Grund hierfür liegt natürlich in der Antigenresorption; Bei tröpfchenartiger Inhalation zeigt sich eine bessere Antigenresorption als bei der Inhalation in Pulverform. Bei letzterer bekam ich auch bei höchster Sensibilisierung negative Befunde.

3) Das Immunsrum, welches durch Inhalation die passive Anaphylaxie hervorrufen kann, entspricht folgenden Bindungszonen. Erstens muß die Bindungszone des Präzipitins möglichst hoch sein, damit sie in Anbetracht der geringen Antigenresorption der geeigneten Antigenmenge entspricht. Zweitens muß der Titer des Präzipitinserums auch hoch sein, weil durch die Injektion ein Titer des Empfängers von über 100 Einheiten nötig ist.

4) Präzipitinschwund nach der Inhalation geht meist parallel mit den Schocksymptomen. Über Komplementschwund werde ich im nächsten Kapitel berichten.

Tabelle

Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

(Ganz starke Sensibilisierung.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum					Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten	gesamte Menge cc				B.z.	V.t.
146	255	247	1:25,000	1:5,000	1:2,500	2500	0.97	24	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1:5,000 —	1:100 —
147	255	245	"	"	"	"	"	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:50
148	230	222	"	"	"	"	0.88	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:50
149	275	264	"	"	"	"	1.06	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:50
150	275	266	"	"	"	"	1.06	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:50
153	258	252	"	"	"	"	0.96	"	Pul. 0.2 g	"	1:5,000 1:5,000	1:75 1:75
154	265	259	"	"	"	"	1.02	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100
156	265	254	"	"	"	"	"	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100
Kontroll {	151	258	252	"	"	"	0.96	"	0.0038 cc intra- venös	"	1:5,000 —	1:75 —
	152	259	252						flüss. 1.0 cc			

10.

bei mit 2500 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit												Temperatursturz	Symptome	Ausgang	
	vor d. Probe	nach der Probe														
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	220'	240'				
0.04 	°C 39.0	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C					##	tot in 17'
0.03 0.08	39.5	37.0	35.5	34.5		35.0	35.0	36.0	37.0	37.5				— 5°	++	lebt
0.03 0.06	39.0	35.5	35.3	35.3		35.5	36.5	37.0	37.5	38.5				— 3°7'	++	„
0.04 0.08	39.5		35.5	35.5		35.5	37.5	38.0	38.5	39.5				— 4°	+	„
0.04 0.09	39.0		35.5	35.1	35.1	36.5	37.0	37.5	37.8	38.5				— 3°9'	+	„
0.03 0.04	38.5		38.5		38.5									—	—	„
0.04 0.04	39.2		39.2	39.2		39.2								—	—	„
0.03 0.04	39.1	39.1		39.1										—	—	„
0.04 	39.0														##	tot in 5'
	37.5	37.5	37.5	37.5										—	—	lebt

Tabelle

Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-

(Höchste Sensibilisierung.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum						Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten	Gesamte- menge cc	B.z.				V.t.	
153	254	245	1:25,000	1:5,000	1:25,00	3000	1.17	24	flüss. 0.5 cc	v. d. P. n. d. P.	1:5,000 1:5,000	1:150 1:50	
154	248	240	"	"	"	"	1.14	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:75	
155	249	241	"	"	"	"	"	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:25	
156	245	235	"	"	"	"	1.13	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:25	
157	256	247	"	"	"	"	1.17	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:100	
158	248	242	"	"	"	"	1.14	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:100	
159	262	253	"	"	"	"	1.2	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:100	
161	260	259	"	"	"	"	"	"	Pul. 0.1 g	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:150	
162	261	252	"	"	"	"	"	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:150	
163	260	252	"	"	"	"	"	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:150	
Kontroll	160	260	254	"	"	"	"	"	0.004 cc intra- venös	"	1:5,000 1:5,000	1:150 1:25	

11.

bei mit 3000 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit											Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Probe	nach der Probe												
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'			
0.03 —	°C 38.9	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C			##	tot in 15'
0.04 0.08	39.3		34.0	33.5	33.5	33.0	34.0	35.5	36.5	37.5		— 6°3'	++	lebt
0.04 —	38.8	35.0										— 3°8'	##	tot in 17'
0.04 —	39.2												##	tot in 20'
0.03 0.08	38.8	36.4	36.4	36.2		36.0	36.5	37.0	37.5	37.8		— 2°8'	+	lebt
0.04 0.07	38.5	37.5	36.4	36.8	36.5	36.2	37.0	37.5	38.0	38.5		— 2°3'	+	"
0.03 0.07	38.3	36.5	36.5	36.0	35.8	34.5	35.0	37.0	37.5	38.0		— 3°8'	+	"
0.03 0.03	39.5	39.5		39.5	39.5							—	—	"
0.03 0.03	39.3	39.3	39.3		39.3	39.3						—	—	"
0.04 0.04	39.5	39.5	39.5	39.5		39.5						—	—	"
0.03 —	39.2												##	tot in 3'

Tabelle

Passive Anaphylaxie durch pernasale Antigeneinwirkung
Meer-
(Pulverartiges Antigen wurde inhaliert.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunserum						Intervall (Std.)	Antigenform u. Antigenmenge	Blutentnahme	Präzipitin	
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Titer	V. M.		Sens. Einheiten	Gesamte- menge cc	B.z.				V.t.	
				B.z.	V.t.								
175	258	251	1:100,000	1:5,000	1:1,000	2000	1.98	24	Pul. 0.2 g	v. d. P. n. d. P.	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100	
176	259	250	"	"	"	"	1.99	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100	
177	243	235	"	"	"	"	1.87	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100	
178	260	255	"	"	"	3000	3	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100	
179	256	248	"	"	"	"	2.95	"	"	"	1:5,000 1:5,000	1:100 1:100	

Verhalten des Komplementes bei aktiver und passiver Anaphylaxie durch Naseninhalation.

Es gibt viele Angaben über das Verhalten des Komplementes bei der experimentellen Anaphylaxie. *Friedberger* und *Hartoch*⁵²⁾ berichteten, daß die Verminderung des Komplementes bei aktiver Anaphylaxie schwach, aber bei heterogenetischer passiver Anaphylaxie deutlich ist; sie beobachteten keine hämolytische Wirkung desselben Serums, obwohl sie frisches, nach dem anaphylaktischen Schock entnommenes Serum (0.3 cc) benutzten. *Tsuru*⁴⁸⁾ berichtete ebenfalls, daß bei aktiver, sowie bei isogenetischer passiver Anaphylaxie das Komplement sich nicht so stark vermindert, daß sich andererseits bei heterogenetischer passiver Anaphylaxie das Komplement deutlich vermindert. Er hat die Ursache dieser Verschiedenheit dem heterogenetischen Serum zugeschrieben. *Sugita*²¹⁾ behauptete, daß der Verminderungsgrad des Komplementes nicht

12.

bei mit 2000 – 3000 Einheiten von Präzipitin sensibilisierten
schweinchen.

Komplementgehalt	Temperaturschwankung zur jeder Zeit											Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Probe	nach der Probe												
		5'	15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	270'			
0.03 0.03	°C 37.5	°C 37.5	°C 37.5		°C 37.5	°C	°C 37.5	°C		°C		—	—	lebt
0.05 0.05	37.5		37.5		37.5							—	—	"
0.04 0.04	38.0	38.0			38.0			38.0		38.0		—	—	"
0.03 0.03	38.2		38.2		38.2		38.2					—	—	"
0.03 0.03	38.3	38.3	38.3			38.2						—	—	"

davon abhängen, ob die Anaphylaxie aktiv, isogenetisch oder heterogenetisch sei, sondern sich auf die Menge der komplementbindenden Substanz und des Präzipitins gründe, dagegen stellte er fest, daß der Verminderungsgrad des Komplementes mit der komplementbindenden Substanz und mit dem Präzipitin wahrscheinlich parallel geht, doch steht dieser Verminderungsgrad auch in inniger Beziehung mit der Stärke der anaphylaktischen Erscheinung. In meinen Versuchen jedoch, in welchen ich ohne Berücksichtigung der Bindungszone des Präzipitins im Blute Antigen in die Nasenhöhle einfließen ließ, ist das Verhalten des Komplementes etwas verschieden von den Angaben dieser Autoren. Bei der tödlichen typischen Anaphylaxie läßt sich keine Komplementwirkung des Serums nach der Antigeninhalation feststellen. Doch vermindert sich bei den lebenden Fällen das Komplement je nach dem Schocksymptome. Dieser Verminderungsgrad scheint mir bei der passiven Anaphylaxie etwas deutlicher als bei der aktiven. Diese Beziehungen sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13. Verhalten des Komplements bei aktiver und passiver Anaphylaxie durch Naseninhalation.
(Aktiver Anaphylaxie.)

Nr.	K.G. (g)		1 mal Sens. menge (cc)	Malzahl d. Sens.	Gesamtmenge (cc)	Intervall (Tag)	Antigenform u. Menge (cc)	Blutentnahme v. d. P. u. d. P.	Ogata's Methode		Komplementgehalt	Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Sens.	bei d. Probe							B.z.	V.t.				
59	245	255	0.0001	12	0.0012	21	flüss. 0.5	v. d. P. u. d. P.	1: 100 1: 100	1: 4 1: 4	0.03 0.04	+ 4'	—	lebt
12	248	258	0.5	1	0.5	"	"	"	1: 100 1: 100	1: 8 1: 4	0.04 0.06	—	—	"
45	248	252	0.0001	12	0.0012	"	"	"	1: 250 1: 250	1: 4 1: 2	0.02 0.05	— 1°8'	+	"
50	293	300	"	"	"	"	"	"	1: 500 1: 500	1: 4 1: 2	0.03 0.04	— 3°8'	+	"
43	262	269	"	"	"	"	"	"	1: 1,000 1: 1,000	1: 2 1: 2	0.02 0.05	— 3°	++	"
55	264	273	"	"	"	"	"	"	1: 1,000 1: 1,000	1: 8 1: 4	0.02 0.05	— 3°6'	++	"
42	236	247	"	"	"	"	"	"	1: 2,500 —	1: 8 —	0.04 —	—	#	tot in 18'
46	272	283	"	"	"	"	"	"	1: 2,500 —	1: 8 —	0.04 —	—	#	tot in 13'

(Passiver Anaphylaxie.)

Nr.	K.G. (g)		Gebrauchte Immunsorum					Antigenform u. Menge cc	Blutentnahme	Ogata's Methode		Komplementgehalt	Temperatursturz	Symptome	Ausgang
	vor d. Sens.	bei d. Probe	U'sche Methode	Ogata's Methode		Sens. Einheiten	Gesamtmenge cc			B.z.	V.t.				
161	260	259	1 : 25,000	1 : 5,000	1 : 2,500	3000	1.2	Pul. 0.1	v. d. P. n.	1 : 5,000 1 : 5,000	1 : 150 1 : 150	0.03 0.03	—	—	lebt
163	260	252	"	"	"	"	"	"	"	1 : 5,000 1 : 5,000	1 : 150 1 : 150	0.04 0.04	—	—	"
168	255	247	1 : 25,000	1 : 10,000	1 : 1,000	2000	1.96	flüss. 0.5	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 100 1 : 50	0.04 0.07	— 2°9'	+	"
157	256	247	"	1 : 5,000	1 : 2,500	3000	1.17	"	"	1 : 5,000 1 : 5,000	1 : 150 1 : 100	0.03 0.08	— 2°8'	+	"
169	258	249	1 : 25,000	1 : 10,000	1 : 1,000	2000	1.98	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 100 1 : 50	0.01 0.06	— 5°3'	++	"
166	260	253	"	"	"	"	2.0	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 100 1 : 50	0.01 0.06	— 4°6'	++	"
162	255	250	"	"	"	"	1.96	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 100 1 : 25	0.04 —		#	tot in 20'
170	268	260	"	"	"	"	2.06	"	"	1 : 10,000 1 : 10,000	1 : 100 1 : 25	0.03 —		#	tot in 17'

Diskussion.

Um typische Anaphylaxie durch Naseninhalation sowohl bei aktiver und als auch bei passiver Anaphylaxie bei Meerschweinchen hervorzurufen, muß man gemäß den obigen Versuchen eine Reihe von Punkten berücksichtigen. Bei aktiver Anaphylaxie injizierte ich als Antigen 0.5 cc Rinderserum 1 mal, oder 0.0001 cc 1 mal täglich jeden vierten Tag (4 mal wiederholt) und ließ nach einer bestimmten Inkubationszeit Antigen in die Nasenhöhle einfließen. Dabei konnte ich typische Anaphylaxie gemäß den Angaben vieler Forscher hervorrufen, wenn die Bindungszone und der Verdünnungstiter im Blute des Versuchstiers hoch waren. Bei diesen Untersuchungen war es unmöglich, wie Sugimoto⁴¹⁾, Itoh⁵⁶⁾, Kuramoto³⁸⁾, Tohma⁵⁷⁾, Kuwana⁵⁸⁾, Suma⁴⁹⁾, Ishihara⁶⁰⁾, Uwazumi⁶¹⁾ u.a. versuchten, nach der Bindungszone im Blute die bestimmte Antigenmenge zu injizieren. Doch ist es möglich, daß bei hoher Bindungszone des Präzipitins die Antigenmenge zur Reinjektion umgekehrt abnimmt. Deswegen war ich bestrebt, bei meiner Immunisierung eine möglichst hohe Bindungszone des Präzipitins beim Versuchstier zu erhalten. Wenn diese Bindungszone so niedrig wie 1:25 - 1:100 ist, so kann der anaphylaktische Schock durch Naseninhalation ausgelöst werden. Wenn die Bindungszone im Blute mehr als 1:2,500 betrug, so konnte ich den anaphylaktischen Schock mit einer sehr kleinen Antigenmenge hervorrufen, die durch die Nasenschleimhaut leicht resorbierbar ist. Daher ist es natürlich, daß ich den anaphylaktischen Schocktod erzeugen konnte, falls die Bindungszone sehr hoch war. In Bezug auf die passive Anaphylaxie sensibilisierte ich Meerschweinchen intravenös mit je 500, 1000, 2500 und 3000 Einheiten Präzipitin und ließ nach 24 Stunden Inkubationszeit Antigen in die Nasenhöhle einfließen und durch die Nasenschleimhaut resorbieren. Wenn ein Präzipitintiter im Blute von mehr als 1:100, -150 und eine Bindungszone im Blute von mehr als 1:5,000 (in seltenen Fällen eine Bindungszone von 1:1,000) und ein Präzipitintiter von 1:50) nachgewiesen wurden, konnte ich typischen anaphylaktischen Schocktod hervorrufen. Aber wenn die Bindungszone und der Präzipitintiter unter den oben erwähnten Werten lagen, beobachtete ich keine anaphylaktische Erscheinung. Die Stärke der anaphylaktischen Erscheinung geht dabei mit der Präzipitinmenge und der Höhe der Bindungszone parallel. Aus den obigen Ergebnissen geht hervor, daß bei der passiven Anaphylaxie das Sensibilisierungsvermögen des Immunserums mit der Präzipitinmenge und mit der Bindungszone in rechnermäßiger Beziehung stehen. Die Vermutung liegt nahe, daß dabei die der Bindungszone entsprechende oder fast entsprechende Antigenmenge

durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. In kurzen Worten will das besagen, daß bei der pernasalen Anaphylaxie, die ich versuchte, die Bindungszone und der Verdünnungstiter im Blute möglichst hoch sein sollen, daß dagegen, wenn diese beiden niedrig sind, die anaphylaktische Erscheinung nicht so deutlich auftritt.

Abhang.

Histologischer Befund bei der nasalen Anaphylaxie von Meerschweinchen.

1. Histologischer Befund der Nasenschleimhaut des normalen Meerschweinchens (Fig. 1).



Fig. 1.

2. Der mikroskopische Befund der Nasenschleimhaut des mit nasalem aktiven anaphylaktischen Schocktod verendeten Meerschweinchens ist aus Fig. 2 zu ersehen.

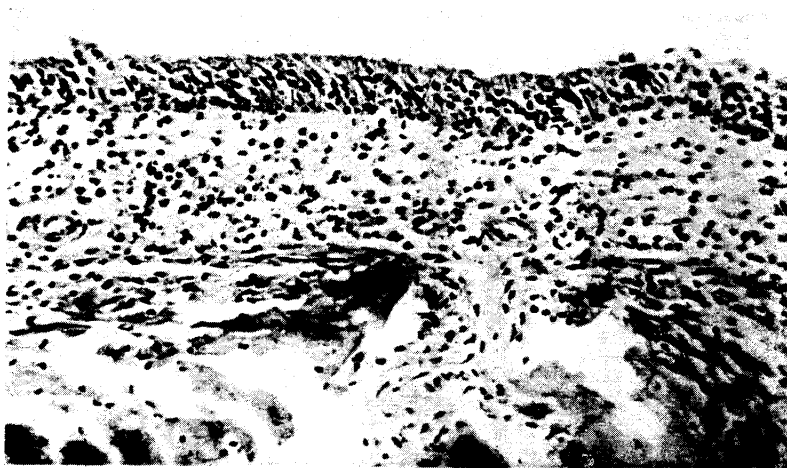


Fig. 2.

3. Der mikroskopische Befund der Nasenschleimhaut des durch nasalen passiven typischen anaphylaktischen Schocktod verendeten Meerschweinchens ist aus Fig. 3 zu ersehen.



Fig. 3.

Befund. Bei der typischen nasalen Anaphylaxie von Meerschweinchen findet man, ob es sich um aktive oder passive handelt, an der Nasenschleimhaut eine Verdickung von Epithelschicht und Unterhautgewebe, sowie eosinophile Leukozyteninfiltration.

Schluß.

Mit meinen pernasalen Anaphylaxieversuchen erhielt ich folgende Resultate:

1. Sowohl aktive als auch passive Anaphylaxie wird durch die pernasale Antigenwirkung hervorgerufen.

2. Die Stärke der pernasalen Anaphylaxie ist bei der aktiven Anaphylaxie von der Bindungszone des Präzipitin im Blute, und bei der passiven Anaphylaxie von der Bindungszone und dem Präzipitintiter abhängig. Bei aktiver Anaphylaxie ist es nötig, daß die Bindungszone mehr als 1 : 2,500 beträgt und der Verdünnungstiter möglichst hoch ist. Bei passiver Anaphylaxie ist die Reaktion positiv, wenn die Sensibilisierungseinheiten von Präzipitin mehr als 2000 und die Bindungszone mehr als 1 : 5,000 waren.

3. Es dauert 13 - 20 Minuten bis das Tier nach der Einwirkung des Antigens auf die Nasenhöhle an dem anaphylaktischen Schock

zu Grunde geht. Diese Zeit ist etwas länger als bei der intravenösen Antigenreinjektion.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. *M. Ogata* für seine freundliche Anleitung und für die Mühe danken, die er beim Durchlesen dieser Abhandlung hatte und zugleich Herrn Prof. Dr. *K. Ohtahara* und Herrn Dr. *Kikusawa* von pathologischen Institut für ihre freundliche Beihilfe zu dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur.

- ¹ *Richet*, Kolle-Wasserman, Handbuch d. path. Mikroorg. Bd. 1, S. 765, 1925. —
- ² *Richet*, Compt. rend. Soc. Biolog. 1907. Annal. past. T. 21, 1909, Annal. past. T. 24, 1910, Fosc. S. p. 629. — ³ *Arthus*, Compt. rend. des Seances de la Soc. de Biol. T. 55, 1903. — ⁴ *Theold Smith*, Journ. of med. Res. Vol. 12, p. 385, 1904. — ⁵ *Friedberger*, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 2, S. 208, 1909. Bd. 3, S. 692, 1909. — ⁶ *Dörr u. Moldovan*, Ebenda Bd. 5, S. 125, 1910. — ⁷ *Dörr u. Russ*, Ebenda Bd. 3, S. 181, 1909. — ⁸ *Friedmann*, Ebenda Bd. 2, S. 591, 1909. — ⁹ *Hygovann*, Ebenda Bd. 4, S. 590, 1910. —
- ¹⁰ *Weil*, Journ. of Immunol. Vol. 1, P. 1 – 49, 1916. — ¹¹ *Pfeffer u. Mita*, Ebenda Bd. 6, S. 18, 1910. Die Arbeitsmethoden bei Versuchen über Anaphylaxie. 1921. — ¹² *Hartoch*, Ebenda Bd. 6, S. 153, 1910. — ¹³ *Urabe*, Nisshin Igaku. Bd. 17, S. 532, 1928. —
- ¹⁴ *Haku*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 1, H. 2, S. 24, 1929. — ¹⁵ *Sugimoto*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 43, S. 402, 1931. — ¹⁶ *Kuwana*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 2, H. 3, S. 436, 1931. ¹⁷ *Kraus u. Novotony*, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 3, S. 683, 1909. — ¹⁸ *Hintze*, Ebenda Bd. 6, S. 18, 1910. — ¹⁹ *Armit*, Ebenda Bd. 8, S. 87, 1911. — ²⁰ *Bruchhardt*, Ebenda Bd. 8, S. 87, 1911. — ²¹ *Sugita*, Saikingaku Zasshi. Nr. 136 – 137, S. 72, 1924. — ²² *Sakamoto*, Zika-Zasshi. Nr. 325, S. 56, 1927. — ²³ *Busson*, B., Wien. kl. Wochenschr. Nr. 43, 1911. — ²⁴ *Ishioka*, Deuts. Arch. f. kl. Med. Bd. 107, S. 500, 1912. — ²⁵ *Hirose*, Dainippon Zibiinkokagakkai kaiho. Bd. 29, S. 367, 1924. —
- ²⁶ *Silberschmidt*, Schweiz. med. Wochen. S. 1089 – 1090, 1934. — ²⁷ *Tai*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 5, H. 2, 1937. — ²⁸ *Otto*, Therapie d. Gegenwart. H. 1, 1908, S. 498. Kolle-Wassermann, Handb. Erg. Bd. 2, H. 2, 1908. — ²⁹ *Friedemann*, München. med. Wochenschr. Nr. 34, 1907, S. 2414. — ³⁰ *Rosenau u. Anderson*, Journ. of Amer. med. Assoc. Vol. 52, 1909. Hygien. Labar. Washinton Bull. No. 29, 1906. —
- ³¹ *Besredka*, Handb. f. Immunitätsf. 1 Erg. Bd. 1911. — ³² *Dörr u. Russ*, Handb. d. Tech. u. Meth. d. Immun., Kraus-Lewis 2, 1909. — ³³ *Auer u. Lewis*, Journ. of Amer. med. Assoc. Vol. 53, 1909. — ³⁴ *Friedberger u. Scheren*, Wien. kl. Wochenschr. S. 451, 1914. — ³⁵ *Pfenniger, W.*, Ann. de l'Inst. pasteur. 35, S. 237 – 260, 1921. — ³⁶ *Suzuki*, Vortrag in der Versammlung von Tokyo Igakkai. 1922. — ³⁷ *Kuramoto*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 4, S. 232, 1934. — ³⁸ *Endo*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 43, S. 227, 1931. — ³⁹ *Ogata, M.*, Vortrag in der 1 Hygienischen, Mikrobiologischen und parasitologischen generalversammlung in Japan. 1927. — ⁴⁰ *Moro*, Experimentelle u. klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie), Wiesbaden, 1910. Zit. nach Motomura. — ⁴¹ *Sugimoto*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 41, S. 2562, 1929. — ⁴² *Friedberger & Mita*, Deuts. med. Wochenshr. Nr. 6, 1912. — ⁴³ *Scott*, Journ. of path. and Bact.

424 M. Tai: Experim. Studien üb. d. pernasale Anaphylaxie beim Meerschw.

Vol. 14, 1909. — ⁴⁴ *Joachimoglu*, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 8, S. 453, 1911. — ⁴⁵ *Besan, Preusse u. Opitz*, Centralb. f. Bakt. I Abt. Orig. Bd. 74, 1914. — ⁴⁶ *Kunimitsu*, Der Staatsanzeiger. Nr. 2656, 1922. — ⁴⁷ *Lewit Beyer*, Arch. f. exp. Path. u. pharm. Bd. 64, S. 315, 1912. — ⁴⁸ *Tsuru*, Zeits. f. Immuni. Bd. 4, 1909. — ⁴⁹ *Busson & Takahashi*, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 65, 1912. — ⁵⁰ *Ehrlich u. Morgenroth*, Beredka. kl. Wochen 1899–1900. — ⁵¹ *Sleewijk*, Zeits. f. Immun. Bd. 2, S. 133, 1909. — ⁵² *Friedberger u. Hartoch*, Ebenda Bd. 3, S. 581, 1909. — ⁵³ *Fleischmann u. Michaelis*, Med. Klinik. 1909. — ⁵⁴ *Friedemann*, Zeits. f. Immun. Bd. 2, S. 591, 1909. — ⁵⁶ *Nicolle*, Ann. de. Inst. Past. Bd. 21, S. 128, 1907. — ⁵⁶ *Itoh*, Arbeiten a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 4, S. 1, 1933. — ⁵⁷ *Tohma*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 44, S. 411, 1932. — ⁵⁸ *Kuwana*, Arbeiten a. d. Med. Fakult. Okayama, Bd. 2, S. 437, 1931. — ⁵⁹ *Suma*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 47, Nr. 540, 1935. — ⁶⁰ *Ishihara*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 4, S. 223, 1934. — ⁶¹ *Uwazumi*, Arbeit. a. d. Med. Fakult. Okayama. Bd. 3, S. 597, 1933. — ⁶² *Kageyama*, Okayama Igakkai Zasshi. Jg. 41, S. 392, 1929.
