

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 2

1934

Article 12

SEPTEMBER 1934

Über die Beziehung zwischen Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. II. Mitteilung. Anaphylaxie bei perkutaner Sensibilisierung.

Mitsugi Kuramoto*

*Okayama University,

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

Über die Beziehung zwischen Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. II. Mitteilung. Anaphylaxie bei perkutaner Sensibilisierung.*

Mitsugi Kuramoto

Abstract

1. Man kann beim Meerschweinchen durch perkutane Immunisierung (Sensibilisierung) ein äußerst hochgradiges Prazipitin erhalten, das eine erstaunlich hohe Bindungszone und einen schwachen Verdünnungstiter besitzt. 2. Durch diese perkutane Sensibilisierung kann man bei dem Meerschweinchen einen ungewöhnlich hohen anaphylaktischen Zustand hervorrufen, wobei der Schocktod durch Reinjektion einer Minimalantigendosis (pro 100 g Körpergewicht 0.0015 cc) hervorgerufen werden kann. 3. Die Antigenmenge, die bei der perkutanen Immunisierung durch die Haut ins Blut eingeht, ist sehr geringfügig (ca. 0.00006 - 0.0003 cc), das Antigen ist nach Ablauf von 12 - 27 Tage schon nicht mehr im Blute nachweisbar. 4. Mit den oben angegebenen Befunden wird die Tatsache, daß häufiges oder dauerndes Einbringen einer Minimalantigendosis ins Blut eine hohe Antikörperbildung, d. h. einen hochgradigen anaphylaktischen Zustand verursacht, mehr und mehr sicher begründet. 5. Beim aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, dessen Blut keine Antikörperbildung zeigt, kann man ab und zu eine lebhaft Anaphylaxie, sogar einen anaphylaktischen Schocktod beobachten. Ferner kann bei dem Falle, bei welchem der Antikörper äußerst reichlich gebildet wird, die todliche Reinjektionsantigenmenge unter die passende Zonenmenge nicht verringert werden, ja, es gibt sogar Fälle, bei denen nach Reinjektion des Zonenmengeantigens der Schocktod nicht auftritt, ohne daß dabei der Verdünnungstiter gesenkt wird. 6. Auf Grund meiner Befunde glaube ich, daß der Zellantikörper für das Vorkommen der anaphylaktischen Erscheinungen eine große Rolle spielt, und daß der freie Antikörper im Blut sich kaum an diesen beteiligt, sondern vielmehr antianaphylaktisch wirkt. Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. M. Ogata für seine Anregung und Hilfe bei dieser Untersuchung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

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

Über die Beziehung zwischen Präzipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie.

II. Mitteilung.

Anaphylaxie bei perkutaner Sensibilisierung.

Von

Mitsugi Kuramoto.

Eingegangen am 12. Februar 1934.

Die Haut ist ein besonderes Organ von außerordentlich großer Ausdehnung und hat verschiedene Funktionen, hinsichtlich welcher die perkutane Immunisierung, die in neuerer Zeit eine auffallende Entwicklung erfahren hat, recht interessant ist. In bezug auf das Eindringen von pathogenen Bakterien durch die intakte Haut stellte zuerst *Garré*¹⁾ (1885) einen Versuch mit Staphylokokken an. Danach wurde derselbe Versuch von *Roth*²⁾ mit Milzbrandbazillen, von *Martini*³⁾, *Kolle*⁴⁾, *Albrecht & Ghon*⁵⁾ mit Pestbazillen, von *Fränkel*⁶⁾ mit Tuberkelbazillen, von *Sata*⁷⁾ und den Mitarbeitern von seinem Institut mit pathogenen Darmbakterien, von *Endo*⁸⁾ mit Streptokokken und Kolibazillen mit Erfolg ausgeführt; ihren Ansichten wurde jedoch von einigen Forschern (*Seki*⁹⁾, *Shiiba & Matsuoka*¹⁰⁾, *Matsumoto*¹¹⁾, *Tamiya*¹²⁾ u. a.) widersprochen.

*Besredka*¹³⁾ u. a. (*Wassermann & Ledermann*¹⁴⁾, *Mallory & Marble*¹⁵⁾, *Miller*¹⁶⁾, *Bloch & Massini*¹⁷⁾, *Hallwachs*¹⁸⁾, *Ono*¹⁹⁾, *Urbain & Forgeot*²¹⁾, *Brocq-Rousseu*²²⁾, *Sato*²⁰⁾ u. s. w.) behaupteten, daß bei der perkutanen Immunisierung die Hautstelle gegen entsprechende Bakterien zwar immun gemacht, der Antikörper im Blute dabei aber nicht gebildet wird. Andererseits konnten jedoch *Klüchin & Wigodtschlikoff*²³⁾, *Stahl & Winkler*²⁴⁾, *Reiter & Kurokawa*²⁵⁾, *Nagao*²⁶⁾, *Nagai*²⁷⁾, *Hoffmann*²⁸⁾, *Kasten*²⁹⁾, *Hanaoka*³⁰⁾, *Endo*³¹⁾, *Joh*³²⁾ u. a. bei der perkutanen Immunisierung mit Bakterien oder Blutkörperchen die Antikörperbildung im Blut sicher konstatieren. Im allgemeinen sind die flüssigen Antigene oder die Lösungen von Proteinen perkutan weit durchlässiger als die geformten Antigene.

M. Kuramoto : Über die Beziehung zwischen Präzipitinreaktion usw. II. 303

*Moro*³³⁾, *Gottlieb*³⁴⁾, *Platz*³⁵⁾, *Dieren*³⁶⁾, *Spengler*³⁷⁾, *Petruschky*³⁷⁾, *Pfeiffer*³⁷⁾ u. a. applizierten Tuberkulin in Salbenform bei perkutaner Anwendung. Aber die Arbeiten über perkutane Resorption oder perkutane Immunisierung von heterogenen Eiweißen sind bis jetzt noch sehr spärlich. *Hallwachs*¹⁸⁾ strich Rinderserum auf Kaninchenhaut zur perkutanen Immunisierung, konnte aber bis zum 12. Tage keine Antikörperbildung nachweisen. *Seeliger & Hermann*³⁸⁾ applizierten Proteine perkutan in Salbenform bei der Reiztherapie durch unspezifisches Eiweiß und fanden dabei dieselbe Veränderung des Blutes wie bei der subkutanen Applikation. Hinsichtlich der Präzipitinbildung mit Eiweißantigen hat zum erstenmal Prof. *Mita*³⁹⁾ (1925) die Arbeit von *Hanaoka* in seinem Institut herausgebracht. Seitdem erschienen nacheinander mehrere Arbeiten darüber, und es ist jetzt festgestellt, daß bei perkutaner Immunisierung mit Serumantigen ein starkes Präzipitin gebildet wird.

Schon habe ich in der ersten Mitteilung „Aktive Anaphylaxie bei wiederholter Sensibilisierung mit einer winzigen Antigendosis“ behauptet, daß man mit einer kleinsten Antigendosis häufig wiederholt sensibilisieren muß, um bei einem Meerschweinchen eine hohe Bindungszone des Präzipitins zu erzielen. Wenn ein Antigen in Salbenform in die Haut eingerieben wird, dann muß eine Minimaldosis davon dauernd perkutan resorbiert werden, und dies dürfte dauernd wiederholten Injektionen mit der winzigsten Antigendosis entsprechen. Daraus schloß ich, daß die perkutane Sensibilisierung die geeignetste Methode für die Verfolgung unseres Zweckes sein könnte. Daher habe ich zuerst die Präzipitinbildung bei perkutaner Immunisierung an Meerschweinchen untersucht und dann auf der Grundlage dieser Resultate den Anaphylaxieversuch angestellt.

Versuchsmethode.

1. *Versuchstier*: Ich benutzte gesunde noch im Wachsen begriffene Meerschweinchen von 200 – 350 g Körpergewicht, deren äußere Haut bei genauer Untersuchung als ganz intakt erkannt worden war.

2. *Sensibilisierung (Immunisierung)*: Als Antigen wählte ich einige Säugersera, nämlich frisches Pferde-, Rinder- und Schweineserum. Die Applikation der Antigene geschah nach *Fuji*⁴⁰⁾ auf folgende Weise: Zuerst wurde eine gewisse Menge von wasserfreiem Lanolin abgewogen und in einem geräumigen Mörser mit derselben Menge Serum gut vermischt; dann wurde geduldig mit dem Pistill gestampft, bis sich eine gleichmäßige weiße Salbe gebildet hatte. Diese Salbe nenne ich die 50 %ige Serumsalbe. Von dieser rieb ich täglich zweimal (morgens und abends) mit den Fingern je 0.5 g in die Lendenhaut des Meerschweinchens auf eine Fläche von ca. 15 qcm genügend ein, wobei die Stelle nicht abgeschoren und auch kein Verband angelegt wurde. Im Anfang versuchte ich oft vergeblich den Tieren auf der Stelle

einen Verband anzulegen, aber fast alle Meerschweinchen rissen bald den Verband weg oder dieser verschob sich. So war ich gezwungen ihn aufzugeben. Die Immunisierung wurde 7–10 Tage lang wiederholt.

3. *Präzipitinreaktion*: Ungefähr 1 cc Blut wurde nach einem gewissen Intervall dem sensibilisierten Tier aus dem Herzen entnommen und das Serum aus dem Blutkuchen im Brutofen (im Sommer bei Zimmertemperatur) isoliert, mit Vorsicht, damit eine Hämolyse vermieden wurde und die Ringprobe bei der folgenden Präzipitinreaktion klar zu beurteilen war. Über die Präzipitinreaktion, die ich bei diesem Versuch anwandte, habe ich schon in meiner vorigen Mitteilung eingehend berichtet.

a. *Uhlenhuthsche Methode*.

b. *Ogatasche Antikörperverdünnungsmethode*.⁴¹⁾

Bei der letzten erkennt man die Bindungszone und den Verdünnungstiter. Die Bindungszone ist der höchste Antigenverdünnungsgrad, der mit dem Antikörper am stärksten reagierbar ist. Der Verdünnungstiter ist der höchste Antikörperverdünnungsgrad, der bei der Bindungszone noch reagiert.

4. *Bestimmungsmethode der Antigeninjektionsmenge bei aktiver Anaphylaxie*: Zuerst untersucht man nach der Ogataschen Methode die Bindungszone sowie den Verdünnungstiter des Meerschweinchenserums, dann wird die Reinjektionsmenge des Antigens (Serum), die bei dem Tier einen Schocktod sicher herbeiführen kann, durch die folgende Rechnungsformel leicht bestimmt:

$$\text{Körpergewicht (g)} \times \frac{1}{13} \times \frac{1}{\text{Bindungszone}} = \text{Reinjektionsantigenmenge (cc)}$$

Diese der Bindungszone entsprechende Reinjektionsantigenmenge bezeichne ich als „Zonenmenge des Antigens“.

5. *Reinjektion*: Nach dem Ablauf einer gewissen Inkubationsfrist bekommt das sensibilisierte Meerschweinchen in der nüchternen Zeit eine intravenöse (V. jugularis) Reinjektion einer gewissen Antigenmenge, die für den Versuch geeignet ist.

6. *Beurteilung der anaphylaktischen Symptome*: Ich klassifiziere die Grade der anaphylaktischen Symptome je nach der Intensität in folgende vier Typen:

- 1) Typische Anaphylaxie (###), Schocktod in weniger als 5 Minuten.
- 2) Starke Anaphylaxie (##), Schocktod nach mehr als 5 Minuten.
- 3) Mittelschwere Anaphylaxie (++) , starke anaphylaktische Erscheinungen, das Tier ist unter Krampfanfall dem Tode nahe, erholt sich aber wieder nach einigen Minuten und bleibt am Leben.
- 4) Leichte Anaphylaxie (+), Unruhe, gestäubtes Haar, Kratzen der Nase, Würgen, Dyspnoe, Tränenfluß, Abgang von Kot und Urin usw., aber ohne deutliche Krampfanfälle.

Fälle ohne anaphylaktische Erscheinungen habe ich mit dem Zeichen (—) markiert.

I. Die Präzipitinbildung des Meerschweinchens bei perkutaner Immunisierung.

Nach *Hanaoka's* Bericht, daß ihm bei perkutaner Immunisierung der sichere Nachweis des Antikörpers im Blute gelungen war, wurden die diese Frage betreffen-

den Arbeiten hintereinander veröffentlicht. Von diesen will ich hauptsächlich die Versuche, die mit heterogenen Eiweißantigenen angestellt wurden und zu meiner Arbeit in enger Beziehung stehen, berücksichtigen. *Hanaoka*²⁹⁾ wies bei perkutaner Immunisierung eine starke Präzipitinbildung für Serum und Eiklar sowohl bei Kaninchen als auch bei Meerschweinchen nach. Dasselbe Resultat wurde von *Nagao*²⁵⁾, *Sato*²⁰⁾, *Fuji*⁴¹⁾, *Endo*³⁰⁾, *Kaji*⁴²⁾, *Joh*³¹⁾ u. a. ebenfalls erzielt, und zwar konnte *Fuji* ferner das Antigen (Serum) im Blute des Versuchstiers (Kaninchen) durch Präzipitinreaktion konstatieren. *Endo* und *Joh* gaben an, daß das Präzipitin bei perkutaner Immunisierung einen hohen Titer nach *Uhlenhuthscher* Methode und einen schwachen Verdünnungstiter nach *Ogatascher* Methode besitzt. *Sato* und *Kaji* machten in ihren Experimenten Versuche mit Blutkörperchensalbe und wiesen eine starke Hämoglobinpräzipitinbildung im Blute des Versuchstiers nach. Es ist recht bemerkenswert⁴³⁾, daß die Präzipitinbildung bei perkutaner Immunisierung bei Meerschweinchen ebenso stark ist wie bei Kaninchen, während doch bei gewöhnlicher Immunisierung (subkutane oder intravenöse Injektion) das Meerschweinchen für die Produktion des Präzipitins nicht geeignet, das Kaninchen aber für die Präzipitinbildung am passendsten ist. Über die Präzipitinbildung des Meerschweinchens bei perkutaner Immunisierung stellte ich einige Versuche an, die ich unten aufführen will.

Versuch 1.

Zehn Meerschweinchen von 300–550 g Körpergewicht wurde 4 Tage lang täglich 2 mal 1.5 g der 50 %igen Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut eingerieben, ohne die Stelle vorher zu rasieren oder zu scheren. Zwei Stück davon gingen während der Immunisierung spontan zugrunde, ein Tier bildete das Präzipitin durchaus nicht. Das Resultat ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Tier			n. d. Sensibil. (Woche) Präzi- pitinreakt.	1	2	3	4	5	7	9
Nr.	Ge- schl.	K.G. (g)								
1	♀	320	U'sche M.	—	1: 500	1: 500	1: 250	1: 500	—	
			O'sche M. { B. z.	—	1: 100	1: 100	1: 100	1: 100	—	
			{ V. t.	—	1: 1	1: 2	1: 2	1: 1	—	
2	♀	350	ebenda	—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—		
				—	—	—	—	—		
3	♀	550	ebenda	1: 250	1: 1,000	1: 1,000	1: 1,000	1: 500	—	
				1: 50	1: 100	1: 250	1: 250	1: 250	—	
				1: 1	1: 2	1: 2	1: 1	1: 1	—	
4	♂	480	ebenda	1: 500	1: 1,000	1: 1,000	1: 500	1: 500	—	
				1: 100	1: 100	1: 100	1: 100	1: 50	—	
				1: 1	1: 2	1: 2	1: 1	1: 1	—	

Tier			n. d. Sensibil. (Wochen)	1	2	3	4	5	7	9	
Nr.	Ge- schl.	K.G. (g)									Präzi- piti- nreakt.
5	♀	500	U'sche M.	—	1: 500	1: 500	1: 500	1: 1,000	1: 500	—	
			O'sche M.	B. z.	—	1: 100	1: 100	1: 100	1: 100	1: 100	—
				V. t.	—	1: 1	1: 1	1: 2	1: 1	1: 1(±)	—
6	♀	480	ebenda	1: 500	1: 500	1: 1,000	1: 1,000	1: 1,000	—	—	
				1: 250	1: 250	1: 250	1: 250	1: 250	—	—	
				1: 1	1: 2	1: 2	1: 2	1: 1	—	—	
7	♂	300	ebenda	1: 500	1: 1,000	1: 1,000	1: 1,000	1: 1,000	1: 500	—	
				1: 100	1: 250	1: 250	1: 250	1: 250	1: 250	—	
				1: 1	1: 2	1: 5	1: 2	1: 1	1: 1	—	
8	♂	550	ebenda	—	1: 500	1: 500	1: 500	—	—	—	
				—	1: 100	1: 100	1: 100	—	—	—	
				—	1: 1	1: 2	1: 1	—	—	—	

U'sche M. = *Uhlenhuths*che Methode.

O'sche M. = *Ogatas*che Methode.

B. z. = Bindungszone.

V. t. = Verdünnungstiter.

Bei diesem Versuch erreichte die Präzipitinbildung in der 3.-4. Woche den höchsten Grad, danach lief sie allmählich sich abschwächend in der 4.-7. Woche ab. Nach *Uhlenhuths*cher Methode betrug der Präzipitintiter 1: 500 - 1: 1,000, nach *Ogatas*cher Methode die Bindungszone höchstens 1: 100 - 1: 250 und der Präzipitinverdünnungstiter 1: 2 - 1: 5. Kurz, bei diesem Versuch war der Präzipitinwert sowohl nach *Uhlenhuths*cher als auch nach *Ogatas*cher Methode nicht so hoch.

Versuch 2.

Fünf Meerschweinchen von 480-550 g Körpergewicht wurde 7 Tage lang täglich 2 mal je 1.0 g der 50%igen Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut mit den Fingern genügend eingerieben. Die Gesamtmenge des zur Verwendung gelangten Pferdeserums betrug ca. 7.0 cc pro Stück. Zwei von diesen Tieren starben spontan in der 2. Woche nach der Sensibilisierung. Bei 3 Stück wurden Präzipitine gebildet, die 3-6 Wochen lang anhielten.

Die höchsten Präzipitintiter sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

nach *Uhlenhuths*cher Methode
1: 1,000 - 1: 5,000

nach *Ogatas*cher Methode
B. z. 1: 100 - 1: 1,000
V. t. 1: 1 - 1: 2

Versuch 3.

Zehn Meerschweinchen von 250–280 g Körpergewicht wurde 7 Tage lang täglich 2 mal je 0.5 g der 50 %igen Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut mit den Fingern genügend eingerieben. Die Gesamtmenge des applizierten Pferdeserums betrug ca. 3.5 cc pro Kopf. Drei von den Tieren gingen während der Immunisierung spontan zugrunde und zwei andere zeigten durchaus keine Präzipitinbildung. Nur 5 Stück bildeten die in Tabelle 2 ersichtlichen Präzipitine, die 5–7 Wochen lang andauerten.

Tabelle 2.

Nr.	Tier	K.G. (g)	n. d. Sensibil. (Wochen)	Präzipitinreakt.	n. d. Sensibil. (Wochen)							
					1	2	3	4	5	6	7	8
1	♀	250	U'sche M.	1:250	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	—
				1:100	1:2,500	1:2,500	1:2,500	1:2,500	1:2,500	1:2,500	—	
				1:1	1:5	1:5	1:2	1:1	1:2	1:1(±)	—	
2	♂	250	ebenda	1:250	1:500	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	—
				1:100	1:100	1:2,500	1:2,500	1:2,500	1:2,500	1:2,500	—	
				1:1	1:1	1:2	1:2	1:2	1:1	1:1	—	
3	♀	250	ebenda	1:500	1:1,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:5,000	1:2,500	—	
				1:250	1:500	1:1,000	1:1,000	1:1,000	1:1,000	1:1,000	—	
				1:1	1:1	1:2	1:2	1:1	1:1	1:1	—	
4	♀	260	ebenda	1:500	1:1,000	1:5,000	1:5,000	1:2,500	—	—	—	
				1:250	1:500	1:1,000	1:1,000	1:1,000	—	—	—	
				1:2	1:2	1:1	1:1	1:1(±)	—	—	—	
5	♂	250	ebenda	—	1:2,500	1:5,000	1:2,500	1:1,000	1:1,000	1:500	—	
				—	1:100	1:500	1:500	1:500	1:500	1:500	—	
				—	1:1	1:1	1:1	1:1(±)	1:1	1:1	—	

Aus Versuch 2 und 3 erkennt man, daß die Präzipitinbildung bei 7 Tage lang fortlaufender perkutaner Immunisierung in der 3.–4. Woche ihren höchsten Grad erreicht und dann meist binnen 5–7 Wochen abläuft.

Versuch 4.

Zehn Meerschweinchen von 300–400 g Körpergewicht wurde 7 Tage lang täglich 2 mal je 0.5 g der 50%igen Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut wie bei dem vorigen Versuche eingerieben. Die Gesamtmenge des verwendeten Pferdeserums betrug also 3.5 cc. Von diesen Tieren haben 3 Stück das Präzipitin nicht gebildet.

Die Resultate der Präzipitinreaktion waren am 14. Tage nach der Sensibilisierung, wie folgt.

nach Uhlenhuthscher Methode	nach Ogatascher Methode
die stärkste Reaktion 1 : 25,000	B. z. { die höchste 1 : 5,000 „ niedrigste 1 : 100 im Durchschnitt 1 : 1,264
„ schwächste „ 1 : 500	
im Durchschnitt 1 : 7,357	
	V. t. { der stärkste 1 : 10 „ schwächste 1 : 1 im Durchschnitt 1 : 4

Versuch 5.

Sechzehn Meerschweinchen von einem Körpergewicht von 250–350 g wurde auf ganz die gleiche Weise wie beim letzten Versuch, nämlich 7 Tage lang täglich zweimal je 0.5 g der 50%igen Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut eingerieben. Die Präzipitinreaktion wurde am 22. Tage nach der Immunisierung geprüft. Bei 4 Stück von ihnen konnte ich aber keine Präzipitinbildung nachweisen.

Es folgen die Resultate, die dabei erzielt wurden :

nach Uhlenhuthscher Methode	nach Ogatascher Methode
die stärkste Reaktion 1 : 10,000	B. z. { die höchste 1 : 5,000 „ niedrigste 1 : 500 im Durchschnitt 1 : 2,500
„ schwächste „ 1 : 1,000	
im Durchschnitt 1 : 5,708	
	V. t. { der stärkste 1 : 25 „ schwächste 1 : 1 im Durchschnitt 1 : 6

Diese Resultate der Präzipitinbildung übertreffen diejenigen, die bei wiederholter Injektion einer kleinsten Antigendosis erzielt wurden, bei weitem. Ich stellte noch einige Versuche mit anderen Säugersera (Rinder- und Schweineserum) an, um diese Tatsache noch sicherer zu konstatieren.

Versuch 6.

Zehn Meerschweinchen von 250–350 g Körpergewicht wurden 10 Tage lang täglich 2 mal (morgens und abends) mit je 0.5 g 50%iger Rinderserumsalbe auf die gleiche Weise wie vorher immunisiert. Ein Stück davon starb während der

Immunisierung von selbst. Mit Ausnahme von einem Fall bildeten alle deutliches Präzipitin.

Die Präzipitinreaktion wurde am 28. Tage nach der Immunisierung geprüft, das Resultat ist im folgenden kurz zusammengefaßt.

nach Uhlenhuthscher Methode		nach Ogatascher Methode		
die stärkste Reaktion	1 : 10,000	B. z. {	die höchste	1 : 5,000
„ schwächste „	1 : 1,000		„ niedrigste	1 : 500
im Durchschnitt	1 : 7,000		im Durchschnitt	1 : 2,464
		V. t. {	der stärkste	1 : 5
			„ schwächste	1 : 1
			im Durchschnitt	1 : 2

Versuch 7.

Zehn Meerschweinchen von 250 - 350 g Körpergewicht wurden mit 50 %iger Schweineserumsalbe in ganz derselben Weise wie beim letzten Versuch immunisiert. Eins der Tiere starb spontan direct nach der Immunisierung, eins zeigte durchaus keine Präzipitinbildung.

Alle anderen hatten aber ein deutliches Präzipitin gebildet, wie unten kurz beschrieben, wenn sie am 28. Tage nach der Immunisierung untersucht wurden.

nach Uhlenhuthscher Methode		nach Ogatascher Methode		
die stärkste Reaktion	1 : 25,000	B. z. {	die höchste	1 : 5,000
„ schwächste „	1 : 1,000		„ niedrigste	1 : 500
im Durchschnitt	1 : 8,875		im Durchschnitt	1 : 2,200
		V. t. {	der stärkste	1 : 10
			„ schwächste	1 : 1
			im Durchschnitt	1 : 2

Die Resultate der letzten zwei Versuche stimmen im großen und ganzen in außerordentlich hohem Grade überein.

Bei perkutaner Immunisierung ist für die Einzeldosis keine so große Menge nötig, weil man durch einmalige Applikation von 0.5 g 50 %iger Serumsalbe oft ein sehr starkes Präzipitin bekommen kann. Als Immunisierungsdauer erscheint mir eine Frist von 7 - 10 Tagen am passendsten. Bei dieser Immunisierungsweise spielt für die Präzipitinbildung die Häufigkeit der Salbeneinreibung eine viel größere Rolle als die Salbenmenge, und die Präzipitinbildung erreicht meistens in der 3.- 4. Woche ihren höchsten Grad. Das gebildete Präzipitin dauert nicht so lange an, meistens läuft es binnen 8 Wochen ab, doch gibt es, wie aus dem folgenden zu ersehen ist, ausnahmsweise

auch langdauernde Fälle. Ein mit Schweineserumsalbe perkutan immunisiertes Meerschweinchen bildete ein äußerst starkes Präzipitin, das am 101. Tage nach der Immunisierung noch eine mäßig positive Präzipitinreaktion zeigte und erlitt an demselben Tage einen anaphylaktischen Schocktod, wie unten kurz angegeben.

am 25. Tage n. Immun.	am 67. T. n. Immun.	am 101. T. n. Immun.
n. <i>Uhlenhuth</i> -Meth.	n. <i>Uhlenhuth</i> -Meth.	n. <i>Uhlenhuth</i> -Meth.
1 : 25,000	1 : 50,000	1 : 50,000
n. <i>Ogata</i> -Meth.	n. <i>Ogata</i> -Meth.	n. <i>Ogata</i> -Meth.
B. z. 1 : 5,000	B. z. 1 : 5,000	B. z. 1 : 5,000
V. t. 1 : 25	V. t. 1 : 5	V. t. 1 : 5
		(Anaphylak. Schocktod)

Bei dieser Immunisierungsweise wurde in vielen Fällen ein sehr starkes Präzipitin gebildet, das bei *Uhlenhuthscher* Methode einen hochgradigen Präzipitinwert, und bei *Ogatascher* Methode eine äußerst hohe Bindungszone und einen mäßigen oder schwachen Verdünnungstiter besitzt. Diese Resultate stimmen zum größten Teil mit denjenigen überein, die bei der Immunisierung durch wiederholte Injektion der kleinsten Antigenosis erzielt wurden; jedoch übertreffen die ersteren die letzteren etwas, besonders bezüglich der Bindungszone. Ja ich konnte bei den vorliegenden Versuchen nicht selten eine ungewöhnlich hohe Bindungszone (1 : 5,000), d. h. einen hohen anaphylaktischen Zustand, erzielen.

II. Der Anaphylaxieversuch bei der perkutanen Sensibilisierung.

Über die Anaphylaxie bei der perkutanen Sensibilisierung wurden meines Wissens bis jetzt nur wenige Arbeiten veröffentlicht. *Endo*³⁰⁾ sensibilisierte Meerschweinchen durch Injektion von 0.2 cc Rinderserum und stellte 14 Tage später den Anaphylaxieversuch an, indem er den Tieren die Rinderserumsalbe auf die abgeschorene Bauch- und Rückenhaul strich. Dabei reagierten einige Tiere mit mäßigem Temperatursturz, aber die Schocksymptome waren wegen langsamer und spärlicher Antigenresorption meist unklar. Von *Hanaoka*²⁹⁾ wurde berichtet, daß die mit Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen nach perkutaner Applikation der Pferdeserumsalbe weder anaphylaktische noch antianaphylaktische Erscheinungen zeigen. Er konnte aber durch perkutane Sensibilisierung mit Pferdeserumsalbe das Meerschweinchen stark anaphylaktisch machen, denn viele von seinen Versuchstieren reagierten nach 18–21 Tagen bei Reinjektion von 0.14–0.3 cc Pferdeserum mit anaphylaktischem Schocktod; und zwar konnte er bei völlig ausgewachsenen Meerschweinchen vom Körpergewicht 600–650 g durch Reinjektion von

0.025 – 0.25 cc Pferdeserum dasselbe Resultat bekommen. Es ist also jedenfalls möglich, das Meerschweinchen durch perkutane Sensibilisierung in einen hoch anaphylaktischen Zustand zu bringen. Meine eigenen Versuche will ich unten genau beschreiben.

Versuch 1.

Sensibilisierung: 0.5 g 50 %iger Pferdeserumsalbe wurde 7 Tage lang, täglich 2 mal, in die Lendenhaut der Meerschweinchen eingerieben. Folglich betrug die Gesamtmenge des gebrauchten Antigens ca. 3.5 cc.

Intervall: 14 – 19 Tage.

Reinjektion: Wie oben erwähnt, wurde die für das Tier geeignete Antigenmenge intravenös (Vena jugularis) reinjiziert.

Nähere Einzelheiten des Ergebnisses sind in der folgenden Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blut- entnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♀	250	19	(B. z.)	0.038	v. d. Reinj.	— (1 : 500)	—	+	lebt
2	♂	200	„	2/5 B. z.	0.0062	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 2 1 : 1(±)	+	„
3	♂	300	„	(B. z.)	0.046	v. d. Reinj.	— (1 : 500)	—	++	erholt sich in 7', lebt
4	♀	250	„	B. z.	0.02	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 1,000 —	1 : 1(±) —	++	erholt sich in 6', lebt
5	♂	250	„	„	0.0077	„	1 : 2,500 —	1 : 1(±) —	++	erholt sich in 7', lebt
6	♀	300	14	„	0.0092	v. d. Reinj. n. d. Tod	1 : 2,500 —	1 : 2 —	###	tot in 6'
7	♀	260	19	„	0.008	„	1 : 2,500 —	1 : 2 —	###	tot in 5'
8 Kontr.	♂	260	—	—	0.1				—	

In den Klammern sind „vermutete Bindungszonen“ angegeben.

Aus Tabelle 3 ersieht man, daß bei den Meerschweinchen (Nr. 1 und 3), in deren Blut keine Spur von Präzipitin nachweisbar war, durch Injektion der einer vermuteten Bindungszone entsprechenden Antigenmenge, eine ziemlich starke Anaphylaxie erzeugt wurde, und daß beim Versuchstier (Nr. 2), wo der Verdünnungstiter

1:2 beträgt, mit einer der 2/5 Bindungszone entsprechenden Antigenmenge noch schwache anaphylaktische Erscheinungen herbeigeführt wurden. Beim Tier Nr. 7 (K.G. 260 g) wurde durch Reinjektion von 0.008 cc Antigen (Pferdeserum) der anaphylaktische Schocktod herbeigeführt. Es ist bemerkenswert, daß die geeignete Reinjektionsantigenmenge zu der Bindungszone des Präzipitins in inniger Beziehung steht; jedoch kann man bei dem Falle, in dem keine positive Präzipitinreaktion nachweisbar ist, keinen Anhalt für die Bestimmung der Reinjektionsantigenmenge finden.

Versuch 2.

Sensibilisierung: Auf ganz die gleiche Weise wie beim vorigen Versuch.

Intervall: 14 Tage.

Reinjektion: Intravenöse (V. jugularis) Injektion der für das Tier geeigneten Antigenmenge, die durch oben erwähnte Rechnungsformel bestimmt wurde.

Die Ergebnisse werden durch die nächste Tabelle 4 veranschaulicht.

Tabelle 4.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blut- entnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♀	350	14	(B. z.)	0.054	v. d. Reinj.	— (1: 500)	—	±	
2	♂	400	"	(")	0.061	"	— (1: 500)	—	—	
3	♀	300	"	(")	0.023	"	— (1:1,000)	—	±	
4	♂	400	"	(")	0.031	"	— (1:1,000)	—	—	
5	♀	300	"	(")	0.046	"	— (1: 250)	—	+	lebt
6	♀	350	"	B. z.	0.0055	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 5,000 1: 5,000	1: 10 1: 2	±±	erholt sich in 7', lebt
7	♂	400	"	(B. z.)	0.061	"	— (1: 500)	—	###	tot in 3'
8	♀	350	"	B. z.	0.027	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 1,000 —	1: 1 —	###	tot in 5'
9	♂	300	"	"	0.023	"	1: 1,000 —	1: 5 —	###	"
10	♀	350	"	"	0.011	"	1: 2,500 —	1: 5 —	###	tot in 4'
11 Kontr.	♀	300	—	—	0.2				—	

In der Tabelle 4 bemerkt man bei Nr. 6 die interessante Tatsache, daß das Tier bei der Reinjektion der Zonenmenge des Antigens mit mittelschwerer Anaphylaxie reagierte, trotz des starken Präzipitins im Blute, daß dagegen Nr. 7 den typischen Schocktod fand, wengleich man in seinem Blut kein Präzipitin nachweisen konnte. Bei dem ersteren Falle kann man das in folgender Weise erklären. Falls die Bindungszone sowie der Verdünnungstiter äußerst hoch sind, so beläuft sich das zirkulierende Präzipitin auf eine große Menge. Das reinjizierte Antigen der Zonenmenge verbindet sich größtenteils sofort mit dem freien Präzipitin, sodaß nur ein kleiner Teil davon auf das Zellpräzipitin wirkt. So erfolgt wahrscheinlich wegen des Mangels an reinjiziertem Antigen eine unvollkommene Anaphylaxie.

Versuch 3.

Sensibilisierung: Auf ganz die gleiche Weise wie beim vorigen Versuch.

Intervall: 22 Tage.

Reinjektion: Ebenso wie im vorigen Versuch.

Was die minimale tödliche Dosis des Antigens anbetrifft, so konnte ich im vorletzten Versuch bei einem Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 260 g die tödliche Reinjektionsmenge bis zu 0.008 cc Pferdeserum senken. Bei diesem Versuch aber gelang es mir, die tödliche Reinjektionsmenge bei einem Meerschweinchen vom Körpergewicht 410 g (Bindungszone 1:5,000) sogar bis zu 0.0063 cc Pferdeserum zu verringern (Tabelle 5, Nr. 16).

Tabelle 5.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blutentnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♂	300	22	B. z.	0.0093	v. d. Reinj.	— (1: 250)	—	—	
2	♀	320	0.025	..	— (1:1,000)	—	—	
3	♀	350	0.027	..	— (1:1,000)	—	—	
4	♂	350	..	1/2 B. z.	0.054	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 —	1: 1 —	+	lebt
5	♀	350	0.0055	..	1: 2,500 1: 2,500	1: 25 1: 10	+	..
6	♂	400	..	B. z.	0.031	v. d. Reinj.	— (1:1,000)	—	††	erholt sich in 6', lebt

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blutentnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.-menge (cc)		B. z.	V. t.		
7	♀	350	22	B. z.	0.027	v. d. Reinj.	— (1:1,000)	—	###	tot in 4'
8	♂	360	0.028	v. d. Reinj. n. d. Tod	1:1,000 —	1:1 —	###	tot in 5'
9	♀	400	0.03	..	1:1,000 —	1:1 —	###	..
10	♀	350	0.011	..	1:2,500 1:2,500	1:25 1:2	###	tot in 6'
11	♂	430	0.033	..	1:1,000 —	1:1 —	###	tot in 4'
12	♂	370	0.011	..	1:2,500 —	1:1 —	###	..
13	♀	250	0.02	..	1:1,000 —	1:2 —	###	tot in 3'
14	♀	350	0.011	..	1:2,500 —	1:5 —	###	tot in 4'
15	♀	300	0.0092	..	1:2,500 1:2,500	1:5 1:1(±)	###	tot in 5'
16	♂	410	0.0063	..	1:5,000 —	1:1 —	##	..
17 Kontr.	♂	250	—	—	0.1				—	
18 Kontr.	♀	310	—	—	0.5				—	

Von sechzehn Stück Meerschweinchen war bei fünf die Präzipitinreaktion negativ, doch reagierten einige (Nr. 6 und 7) davon stark anaphylaktisch, u. zw. starb das eine (Nr. 7) an anaphylaktischem Schock. Nr. 5 und 10 bildeten ein äußerst hochgradiges Präzipitin (Bindungszone 1:2,500, Verdünnungstiter 1:25). Bei Nr. 10 konnte ich mit einer Reinjektionsmenge, die der Bindungszone entsprach, einen anaphylaktischen Schocktod hervorrufen, jedoch bei Nr. 5 mit der halben Zonenmenge des Antigens nur eine schwache Anaphylaxie herbeiführen. Ohne Berücksichtigung der Präzipitinmenge, nur in Hinblick auf die absolute Reinjektionsantigenmenge betrachtet, wird die anaphylaktische Reaktion durch die Antigenmenge sehr deutlich beeinflusst. Besitzen doch beide Tiere, Nr. 5 und

Nr. 10, denselben hohen Präzipitinwert (B. z. 1:2,500, V. t. 1:25), das erstere reagierte auf die Antigenreinjektion von 1/2 Zonenmenge mit mittelschwerer Anaphylaxie (H), das letztere dagegen auf die Zonenmenge des Antigens mit starker Anaphylaxie (HH); ferner ging das Tier Nr. 5 37 Tage nach dem ersten Versuch durch Reinjektion der doppelten Zonenmenge des Antigens an typischer Anaphylaxie (HHH) zugrunde, und direkt vor dem zweiten Versuch zeigte das Tier denselben Präzipitinwert wie vorher (Tab. 10, Nr. 13).

Versuch 4.

Sensibilisierung: Bei diesem Versuch brauchte ich Rinderserum als Antigen. Die Sensibilisierungsdauer war etwas länger als vorher, sie betrug nämlich 10 Tage. Die Gesamtantigenmenge per Kopf belief sich deshalb auf 5.0 cc. Sonst wurde nichts bei der Sensibilisierung verändert.

Intervall: 22 Tage.

Reinjektion: Auf die gleiche Weise wie im letzten Versuch, aber mit Rinderserum als Antigen.

Tabelle 6.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blutentnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♀	410	28	B. z.	0.013	v. d. Reinj.	— (1:2,500)	—	+	lebt
2	♂	400	"	"	0.012	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:2,500 —	1:1 —	+	"
3	♀	400	"	"	0.031	v. d. Reinj.	— (1:1,000)	—	++	erholt sich in 6', lebt
4	♀	330	"	"	0.025	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:1,000 —	1:1 —	++	erholt sich in 7', lebt
5	♂	400	"	"	0.031	v. d. Reinj. n. d. Tod	1:1,000 —	1:2 —	HH	tot in 10'
6	♂	400	"	"	0.031	v. d. Reinj.	— (1:1,000)	—	HHH	tot in 4'
7	♂	350	"	"	0.011	v. d. Reinj. n. d. Tod	1:2,500 —	1:1 —	HHH	tot in 5'
8	♂	340	"	"	0.0052	"	1:5,000 —	1:2 —	HHH	"
9	♀	370	"	"	0.0057	"	1:5,000 —	1:2 —	HHH	tot in 4'
10 Kontr.	♀	300	—		0.2				—	

Wie man aus der Tabelle 6 ersieht, wurde bei diesem Versuch der anaphylaktische Schocktod bei einigen Meerschweinchen (Nr. 8,

u. 9) durch Reinjektion von 0.0052 cc (Nr. 8) - 0.0057 cc (Nr. 9) Rinder-serum hervorgerufen. Bei den Fällen, die einen Verdünnungstiter von 1 : 1 besaßen, wurde der anaphylaktische Schocktod meist durch eine Reinjektion der Zonenmenge des Antigens herbeigeführt, selten gab es aber Tiere, die dabei mit leichten oder mittelschweren anaphylaktischen Erscheinungen reagierten und nach Vermeidung des Schocktodes sich wieder erholten (Nr. 2 und 4). Dies beruht wahrscheinlich auf der Individualität des Tieres und auf der Stärke der Präzipitinreaktionen, d. h. unter dem Verdünnungstiter 1 : 1 befinden sich verschiedene Grade der Präzipitinreaktion (###, ++, +). Bei den Fällen, wo das Präzipitin im Blute nicht nachgewiesen wird, kann man den Sensibilisierungsgrad der Körperzellen nicht sicher erkennen. Hier nahm ich eine willkürliche Bindungszone an und reinjizierte dann den Tieren eine der vermuteten Bindungszone entsprechende Antigenmenge, weswegen die Resultate natürlich verschieden waren.

Versuch 5.

Sensibilisierung, Intervall und Reinjektion: Ebenso wie beim letzten Versuch, abgesehen davon, daß anstatt des Rinderserums Schweineserum als Antigen gebraucht wurde.

Tabelle 7.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Intervall (Tg)	Reinjektionsmenge		Zeit der Blut- entnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♀	410	28	B. z.	0.013	v. d. Reinj.	— (1:2,500)	—	—	
2	♂	450	„	„	0.035	„	— (1:1,000)	—	—	
3	♂	410	„	„	0.013	„	— (1:2,500)	—	++	erholt sich in 6', lebt
4	♂	450	„	„	0.012	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:2,500 —	1:1(±)	+	lebt
5	♀	400	„	„	0.013	„	1:1,000 —	1:1 —	###	tot in 7'
6	♀	360	„	„	0.011	„	1:2,500 —	1:1 —	###	tot in 3'
7	♀	360	„	„	0.011	„	1:2,500 —	1:1 —	###	tot in 4'

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Inter- vall (Tg)	Reinjektions- menge		Zeit der Blut- entnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Ausgang
				n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
8	♂	400	28	B. z.	0.0062	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 5,000 —	1 : 2 —	###	tot in 5'
9	♀	500	101	„	0.0077	am 28. T. n. d. sensibil. v. d. Reinj. n. d. Tod	1 : 5,000 1 : 5,000 —	1 : 10 1 : 5 —	###	tot in 4'
10 Kontr.	♀	320	—		0.2				—	

Als minimale tödliche Reinjektionsmenge konnte ich auch bei diesem Versuch die außerordentlich kleine Menge von 0.0062–0.0077 cc Schweineserum erzielen (Nr. 8 u. 9). Beim Fall Nr. 9 war die Präzipitinbildung stark (Bindungszone 1 : 5,000, Verdünnungstiter 1 : 10), also wartete ich mit der Reinjektion (101 Tage nach der Sensibilisierung), bis sich das Präzipitin allmählich abschwächte.

Aus den verschiedenen oben angeführten Versuchen kann man erkennen, daß die perkutane Sensibilisierung öfters imstande ist, das Meerschweinchen ungewöhnlich hoch anaphylaktisch zu machen. Diese Tatsache zusammen mit dem Resultat meiner I. Mitteilung überzeugt mich mehr und mehr von der Richtigkeit meiner Erwartung, daß ein sehr häufiges oder dauerndes Eindringen einer kleinsten Antigenmenge ins Blut das Tier äußerst hoch immunisieren, besonders dabei eine hohe Bindungszone verursachen und bei dem Tiere einen ungewöhnlich hoch anaphylaktischen Zustand erzeugen kann. Durch diese Sensibilisierungsmethode konnte ich öfters eine hohe Bindungszone (1 : 5,000) erzielen, die imstande war, bei den Meerschweinchen von 340–500 g Gewicht durch Reinjektion von 0.0052–0.0077 cc Pferde-, Rinder- oder Schweineserum einen typisch anaphylaktischen Schocktod hervorzurufen.

Zur Sensibilisierung wählte ich in der Regel junge Meerschweinchen vom Körpergewicht 250–350 g, die aber während der Inkubationszeit bis zu einem Körpergewicht von ungefähr 400 g heranwachsen. Noch jüngere Meerschweinchen vom Körpergewicht unter 250 g sind zu diesem Untersuchungszwecke nicht geeignet, da sie während des Versuchs trotz guter Pflege sehr oft spontan sterben.

Es ist auch merkwürdig, daß bei den Tieren, bei welchen keine Präzipitinbildung nachweisbar war, bisweilen eine lebhaft Anaphy-

laxie auftrat, und daß bei den Tieren, die eine hochgradige Präzipitinbildung zeigten, kein anaphylaktischer Schocktod durch Reinjektion der Zonenmenge des Antigens verursacht wurde. Diese Tatsachen sollen später noch näher diskutiert werden.

III. Über die Antigenresorption bei der perkutanen Sensibilisierung.

Man kann vermuten, daß die Antigenmenge, die bei der perkutanen Immunisierung durch die intakte Haut ins Blut eingeht, ganz gering ist. Um diese Frage zu klären, stellte ich folgenden Versuch an.

Versuchstier: Das gesunde Meerschweinchen.

Antigen: Das frische Pferdeserum.

Antiserum: Um den Antigengehalt des Blutes zu prüfen, habe ich ein Immuneserum hergestellt, das einen hohen *Uhlenhuths*chen Präzipitintiter und eine hohe Bindungszone besitzt. Dieses wurde auf folgende Weise hergestellt: dem Kaninchen wurde einigemal intravenös Pferdeserum injiziert, nach ungefähr einem Monat wurde dem Tier noch einmal intravenös mit 0.1 - 0.3 cc Pferdeserum injiziert und nach Ablauf von ungefähr einer Woche wurde ihm das Blut entnommen. Dieses Antiserum enthielt nur minimales Antigen (Pferdeserum), und zwar wurde es beim Versuch in 20 facher Verdünnung benutzt, sodaß der Antigengehalt des Antiserums fast völlig vernachlässigt werden konnte. Dieses Antiserum zeigte bei der Präzipitinreaktion mit Pferdeserum folgendes Ergebnis.

nach *Uhlenhuths*cher Methode
1 : 250,000 (Originalserum)

nach *Ogatas*cher Methode
B. z. 1 : 5,000
V. t. 1 : 250

Dieser Präzipitintiter nach *Uhlenhuths*cher Methode wurde auch unverändert erhalten, falls das Antiserum mit physiologischer Kochsalzlösung 25 fach verdünnt wurde. Vor dem Gebrauch prüfte ich die Gruppenreaktion dieses Antiserum auf normales Meerschweinchenserum und bekam folgenden Befund.

Antig. verd.	Antik. verd.										
	1	2	5	10	25	50	100	250	500	1,000	
1 : 1	###	###	###	###	###	###	##	++	+	—	
1 : 2	—	###	###	###	###	###	++	++	+	—	
1 : 5	—	—	+	+	++	++	++	+	++	—	
1 : 10	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	
1 : 20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
						B. z.					

Antig. verd. = Antigen (Meerschweinchenserum)-verdünnung,

Antik. verd. = Antikörper (Antipferdeserum)-verdünnung.

nach *Uhlenhuths*cher Methode 1 : 500, nach *Ogatas*cher Methode B. z. 1 : 50,
V. t. 1 : 10.

Wie man aus diesem Befunde ersieht, reagiert das Antipferdeserum von Kaninchen bis zur 10 fachen Verdünnung auf normales Meerschweinchenserum in Verwandtschaftsreaktion. Deshalb benutzte ich bei der folgenden Untersuchung eine 20 fach verdünnte Antiserumlösung.

Experiment.

Sechs Meerschweinchen von 300–350 g Körpergewicht wurde 7 Tage lang täglich 2 mal (morgens und abends) je 0.5 g Pferdeserumsalbe auf der Lendenhaut, wie vorher, eingerieben. Ab und zu wurde den Tieren ungefähr 0.8 cc Blut für die Präzipitinreaktion entnommen. Bei der Präzipitinreaktion wandte ich nach *Ohki*⁴⁴⁾ die umgekehrte Ringpräzipitinmethode an, weil das spezifische Gewicht des Antigens viel größer war als das des Antiserums. Zuerst wurde das mit 1% igem Gummi arabicum (in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) absteigend verdünnte Meerschweinchenserum (Antigen) in Präzipitin-Proberöhrchen verteilt, dann wurde das mit physiologischer Kochsalzlösung zwanzigfach verdünnte Kaninchenantiserum (Präzipitin für Pferdeserum) darüber geschichtet und der Präzipitatrieb, der sich an der Berührungsfläche beider Lösungen bildete, abgelesen.

Tabelle 8.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Prüfungstag						
			Vor der Sensibil.	3. Sensib.-tag	6. Sensib.-tag	nach der Sensibilisierung			
						7 Tage	15 Tage	22 Tage	29 Tage
1	♂	360	—	—	1:5	1:2	1:1	1:1	—
2	♀	400	—	—	1:2	1:2	1:1	—	—
3	♂	430	—	1:1(±)	1:2	1:1	—	—	—
4	♂	370	—	1:1(±)	1:5	1:1	1:1	1:1(±)	—
5	♂	400	—	—	—	—	—	—	—
6	♂	410	—	—	1:1	1:1	1:1	—	—

Dieses Antiserum reagierte auf Pferdeserum bis zu 1:250,000 nach *Uhlenhuthscher* Methode auch in 20 fach verdünnter Lösung. Die Ergebnisse 1:1, 1:2, 1:5 in der Tabelle 8 bedeuten deshalb, daß die geprüften 1 cc Meerschweinchensera jedes für sich 1/250,000 cc, 2/250,000 cc und 5/250,000 cc Pferdeserum (Antigen) enthalten. Die gesamte Blutmenge eines Meerschweinchens vom Körpergewicht 400 g kann man ungefähr mit 30 cc berechnen ($400 \times \frac{1}{13} = \text{ca. } 30$); davon lassen sich etwa 15 cc Serum isolieren, deshalb scheint $15 \text{ cc} \times \frac{1}{250,000} = 0.00006 \text{ cc}$, $15 \text{ cc} \times \frac{5}{250,000} = 0.0003 \text{ cc}$, d. h. ungefähr

0.00006 - 0.0003 cc Pferdeserum ins Blut einzugehen. Bei diesem Versuch war das Antigen (Pferdeserum) am 3.-6. Sensibilisierungstage sicher ins Blut des Meerschweinchens gelangt; danach blieb es 12-27 Tage lang noch im Blute nachweisbar, worauf das Antigen so gering wurde, daß es mit diesem Antiserum nicht mehr reagieren konnte. Nur bei einem Tier (Nr. 5) konnte ich durchaus keine Spur von Antigen nachweisen und auch das entsprechende Präzipitin nicht konstatieren, aber am 22. Tage nach der Sensibilisierung reagierte das Tier mit lebhaften anaphylaktischen Erscheinungen. In dem Fall, wo die Einzelmenge von 0.0001 cc Pferdeserum täglich 3-4 mal, jeden 3. Tag 3 mal wiederholt, einem Meerschweinchen subkutan injiziert wurde (Gesamtmenge 0.001 cc), trat ungefähr dieselbe Menge von Antigen (Pferdeserum) ins Blut des Tieres ein, doch verschwand das Antigen relativ schnell aus dem Blut des Versuchstiers. Bei einigen Fällen konnte ich dabei das Antigen bis zum 8. Tage nach der letzten Injektion im Blute des Tiers sicher nachweisen, bei vielen anderen Fällen aber war es nur einige Tage lang mittels der Präzipitinreaktion im Blute nachweisbar.

IV. Kontrollversuch.

Bei der perkutanen Immunisierung erhebt sich die Frage, ob die Präzipitinbildung gegen entsprechendes Antigen durch die Einreibung des Lanolin allein oder durch die perorale Verabreichung des Antigens von dem Tier hervorgerufen wird.

Nach *Baba*⁴⁵⁾ wird der normale Hämolysintiter durch Abreibung der Haut etwas erhöht; und nach einer Arbeit von *Mori*⁴⁶⁾ wird der normale Agglutinin und Hämolysintiter des Versuchstiers durch Lanolinfütterung etwas gesteigert. Bei der perkutanen Immunisierung legte ich den Tieren keine Verbände an, daher wurde ein Teil der Antigensalbe von den Tieren abgeleckt. Infolgedessen kommt hier auch die Frage der peroralen Immunisierung in Betracht. Zur Lösung dieser Fragen habe ich dann folgende Kontrollversuche angestellt.

Versuch 1.

Bei sieben Meerschweinchen von 270 - 360 g Körpergewicht wurde vor der Behandlung die Abwesenheit des normalen Präzipitins gegen Pferdeserum festgestellt, dann wurde 7 Tage lang täglich 2 mal je 0.5 g wasserfreies Lanolin mit den Fingern auf die Lendenhaut gestrichen, danach wurde die Präzipitinreaktion dreimal (am 14., 22. und 29. Tage) geprüft.

Die Resultate waren immer ganz übereinstimmend mit dem Befund, der vor der Behandlung erhalten wurde. Denn das wiederholte Aufstreichen des Lanolins auf die Meerschweinchenhaut wirkt, wenn auch ein Teil davon von dem Tier abgeleckt wird, keineswegs auf die Präzipitinbildung ein.

Versuch 2.

Zehn Meerschweinchen von 300 - 450 g Körpergewicht wurden täglich mit per Stück 0.5 cc Pferdeserum, mit dem Futter vermengt, zweimal (morgens und abends) 10 Tage lang gefüttert. Die Gesamtmenge des genossenen Pferdeserum betrug deshalb per Stück 5.0 cc. Die Abwesenheit des normalen Präzipitins gegen Pferdeserum wurde für jedes Stück vor dem Versuch festgestellt.

Die Resultate der Präzipitinreaktion, die am 7., 14. und 28. Tage nach der Serumfütterung erhalten wurden, sind unten kurz zusammengefaßt.

Unter zehn Tieren bildeten nur vier das spezifische Präzipitin, das am 7. und 14. Tage nach der Serumfütterung zum Vorschein kam und am 28. Tage gänzlich verschwand; alle anderen aber zeigten durchaus keine Präzipitinbildung.

Tabelle 9.

Zeit d. Präzipitinreak.			7 Tage n. d. Serumfütterung			14 Tage n. d. Serumfütterung		
Tier	Geschl.	K. G. (g)	U'-sche Methode	O'-sche Methode		U'-sche Methode	O'-sche Methode	
				B. z.	V. t.		B. z.	V. t.
Nr. 2	♀	320	1: 25	1: 10	1: 1	1: 10	1: 10	1: 1
Nr. 5	♀	350	1: 25	1: 10	1: 1	1: 10	1: 10	1: 1
Nr. 6	♂	300	1: 500 ?	1: 250	1: 1	1: 500 ?	1: 250	1: 1
Nr. 9	♀	450	1: 250	1: 100	1: 1	1: 250	1: 100	1: 1

Unten will ich die Befunde der Präzipitinreaktion bei Nr. 6 und 9 am 7. Tage nach der Serumfütterung noch näher erklären.

Tier	Antig. verd.	Antik. verd.	1: 10	1: 25	1: 50	1: 100	1: 250	1: 500	1: 1,000	1: 2,500
			Nr. 6	1: 1	—	—	+	++	++	+
	1: 2	—	—	—	—	—	—	—	—	
						B. z.				
Nr. 9	1: 1	+	+	++	+++	+	—	—	—	
	1: 2	—	—	—	—	—	—	—	—	
					B. z.					

Bei diesen zwei Fällen kann man nämlich die sogenannte Reaktionszonenerscheinung erkennen. Kurz, die Präzipitinbildung bei der peroralen Verabreichung von Serum (als Antigen) ist ganz unbedeutend, man kann also bei der perkutanen Immunisierung den Einfluß des peroralen Einnehmens der Antigensalbe auf die Präzipitinbildung außer Acht lassen.

V. Über den Einfluß des freien Präzipitins im Blut des aktiv sensibilisierten Tieres auf die Anaphylaxie.

Nach der Arbeit von *Sugimoto*⁴⁷⁾ und auf Grund meiner eigenen Erfahrung kann man bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, die eine Bindungszone unter 1 : 500 und einen mäßig starken Verdünnungstiter besitzen, die tödliche Reinjektionsmenge des Antigens bis zu 1/4 Zonenmenge senken (Tabelle 10, Nr. 4, 5, 6 und 7). In den Fällen jedoch, wo die Bindungszone über 1 : 2,500 beträgt, kann man bei den Tieren einen anaphylaktischen Schocktod mit einer Reinjektionsmenge, die kleiner ist als die Zonenmenge, nicht mehr hervorrufen. Diese Erscheinung steht wahrscheinlich zu der Präzipitinmenge im zirkulierenden Blut in irgendeiner Beziehung. Es scheint mir daher, daß der überflüssige freie Antikörper im Blut antianaphylaktisch wirkt.

Die Einheitstheorie, daß das Präzipitin mit dem anaphylaktischen Antikörper identisch sei, wird heute mehr und mehr gestützt. Denn je größer die Menge des zirkulierenden Präzipitins ist, desto lebhafter kommen anaphylaktische Erscheinungen vor oder desto kleiner wird die tödliche Reinjektionsantigenmenge. Es ist ein merkwürdiges Phänomen, daß bei einem aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, dessen Blut keine Spur von Präzipitin enthält, lebhaft anaphylaktische Erscheinungen, sogar ein anaphylaktischer Schocktod eintreten können.

Wie schon erwähnt, kann man bei einem aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, das eine Bindungszone unter 1 : 500 und einen mäßig starken Verdünnungstiter besitzt, die tödliche Reinjektionsantigenmenge bis zu 1/4 Zonenmenge verringern; aber in einem Fall, wo die Bindungszone 1 : 1,000 beträgt, ist es einem unmöglich, sie unter 2/5 Zonenmenge herabzusetzen (Tab. 10, Nr. 8 u. 9). Bei einem Tier, dessen Bindungszone 1 : 2,500 beträgt, ist es für das Auftreten des anaphylaktischen Schocktodes erforderlich, die Zonenmenge des Antigens intravenös zu reinjizieren (Tab. 10, Nr. 10, 11 u. 12). Ferner, bei einem Tier, das eine Bindungszone von 1 : 5,000 und einen Verdünnungstiter von 1 : 10 oder darüber besitzt, ist die intravenöse Reinjektion der Zonenmenge des Antigens nicht mehr tödlich, es sei denn, daß der Verdünnungstiter bis zu 1 : 5 oder darunter gesenkt wird (Tab. 10, Nr. 14 u. 15).

Obige Tatsachen kurz zusammengefaßt: Die intravenöse Reinjektion der Zonenmenge des Antigen kann bei dem aktiv sensibilisierten Meerschweinchen meist sicher den anaphylaktischen Schocktod herbeiführen, doch je höher die Bindungszone wird, desto mehr ist es nötig, das Verhältnis der tödlichen Reinjektionsmenge auf die Zonenmenge zu erhöhen.

Die Gesamtmenge des freien Präzipitins im Blut steht nicht nur zum Verdünnungstiter, sondern auch zur Bindungszone, d. i. zu B. z. \times V. t. in einem bestimmten Verhältnis. Deshalb enthält das Blut eines Tiers, das eine hohe Bindungszone und einen hohen

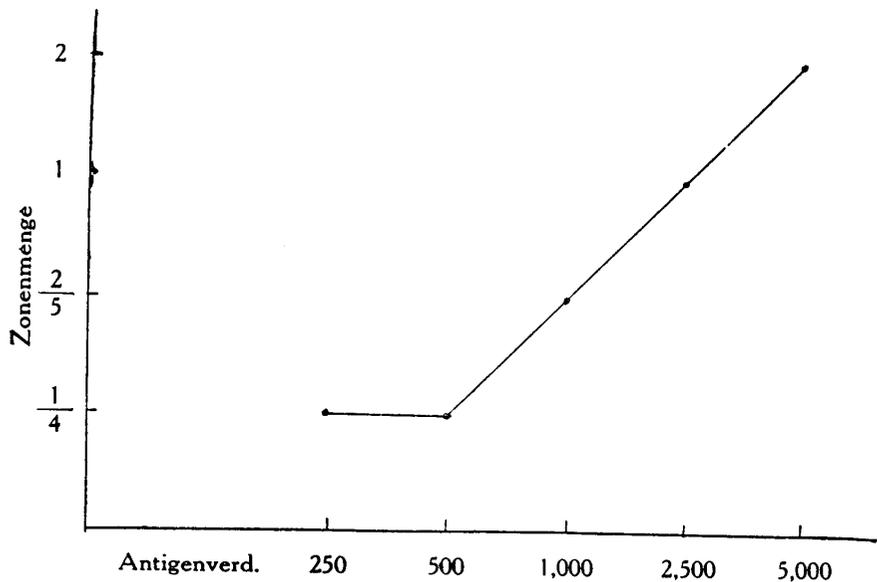
Tabelle 10.

Nr.	Geschl.	K. G. (g)	Reinjektions- menge		Zeit der Blut- entnahme	n. Ogata-Methode		Symptom	Bemerkungen
			n. B. z.	Absol.- menge (cc)		B. z.	V. t.		
1	♂	500	B. z.	1.5 Pf.-s.	2 w. v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 25 —	1: 1 —	###	I. Mitteilung Nr. 64
2	♂	400	"	0.061 "	v. d. Reinj.	— (1: 500)	—	###	Tab. 4, Nr. 7
3	♀	350	"	0.027 "	"	— (1:1,000)	—	###	Tab. 5, Nr. 7
4	♀	350	1/4 B. z.	0.027 "	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 1: 250	1: 5 1: 2	+	I. Mitteilung Tab. 17, Nr. 5
5	♂	300	1/5 B. z.	0.018 Sw.-s.	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 250 1: 250	1: 10 1: 1	##	I. Mitteilung Tab. 21, Nr. 7
6	♀	280	"	0.0086 Pf.-s.	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 500 1: 500	1: 10 1: 2	++	I. Mitteilung Tab. 18, Nr. 1
7	♂	360	1/4 B. z.	0.014 "	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 500 1: 500	1: 10 1: 1	###	I. Mitteilung Tab. 18, Nr. 8
8	♀	360	1/3 B. z.	0.009 Sw.-s.	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 1,000 1: 1,000	1: 5 1: 1	++	I. Mitteilung Tab. 21, Nr. 4
9	♀	300	2/5 B. z.	0.0092 Pf.-s.	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 1,000 —	1: 5 —	###	I. Mitteilung Tab. 17, Nr. 10
10	♀	350	1/2 B. z.	0.0055 "	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 2,500 1: 2,500	1: 25 1: 10	+	Tab. 5, Nr. 5
11	♀	350	B. z.	0.011 "	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 2,500 1: 2,500	1: 25 1: 2	##	Tab. 5, Nr. 10
12	♀	350	"	0.011 "	"	1: 2,500 —	1: 5 —	###	Tab. 5, Nr. 14
13	♀	400	2 B. z.	0.0246 "	"	1: 2,500 —	1: 25 —	###	Tab. 5, Nr. 5 am 59. Tage n. d. Sens.
14	♀	350	B. z.	0.0055 "	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 5,000 1: 5,000	1: 10 1: 2	++	Tab. 4, Nr. 6
15	♀	500	"	0.0077 Sw.-s.	v. d. Reinj. n. d. Tod	1: 5,000 —	1: 5 —	###	Tab. 7, Nr. 9

Pf.-s. = Pferdeserum, Sw.-s. = Schweineserum.

Verdünnungstiter besitzt, eine große Menge freien Präzipitins. In Wirklichkeit dürfte es sich wohl so verhalten, daß das überflüssige Präzipitin das reinjizierte Antigen zum Verschwinden bringt, näm-

lich antianaphylaktisch wirkt; folglich müßte dabei eine relativ große Reinjektionsantigenmenge nötig sein. Weil⁴⁸⁾, Dörr⁴⁹⁾, Oikawa⁵⁰⁾, Misugi⁵¹⁾ u. a., welche die Zellartheorie unterstützen, behaupteten, daß ein zirkulierender Antikörper an der Anaphylaxie nicht beteiligt sei, sondern vielmehr antianaphylaktisch wirke und daß gerade ein an den Körperzellen haftender Antikörper eine bedeutende Rolle dabei spiele. Unten will ich das Verhältnis zwischen der minimalen tödlichen Reinjektionsmenge und der Zonenmenge an verschiedenen Bindungszonen, die einen Verdünnungstiter über 1 : 10 besitzen, in einer Kurve darstellen.



Andererseits wird auch bei Fällen, wo kein Präzipitin im Blute des aktiv sensibilisierten Meerschweinchens vorkommt, zuweilen ein anaphylaktischer Schocktod durch Reinjektion einer gewissen Antigenmenge erzielt (Tab. 10, Nr. 2 u. 3). Dabei haben die Körperzellen durch aktive Sensibilisierung aus eigener Zellkraft eine große Menge von Zellpräzipitin gebildet, jedoch ist ein freies Präzipitin noch nicht in dem Blut ausgeschieden worden. Deshalb kann man hier im voraus die passende tödliche minimale Reinjektionsmenge für das Tier nicht bestimmen. Aber bei einem Falle, wo die Bindungszone und der Verdünnungstiter des Präzipitins vorher bestimmt worden waren und nach Ablauf einer Frist das Präzipitin aus dem Blut verschwunden ist, kann die Reinjektion der vorigen Zonenmenge bei dem Tier oft einen anaphylaktischen Schocktod hervorrufen (Tab. 10, Nr. 1).

Diskussion.

Seit die lokale Immunisierung der Haut nach *Besredka* erörtert wurde, nimmt die Haut eine wichtige immunologische Stellung ein, besonders ist in dieser Hinsicht vor kurzem ein bedeutender Fortschritt in der perkutanen Immunisierung mit heterogenen Eiweißantigenen gemacht worden. Bei der perkutanen Immunisierung mit Säugerserum erkennt man einige charakteristische Erscheinungen, die Prof. *Mita* einst folgendermaßen beschrieb:

1. Durch perkutane Immunisierung kann man leicht eine erstaunlich hochgradige Präzipitinbildung erzielen, und beim Meerschweinchen, das im allgemeinen als ein für die Produktion des Präzipitins ungeeignetes Tier angesehen wird, beträgt der Präzipitinwert nach *Uhlenhuth* nicht selten über 1:10,000, sogar 1:25,000 - 1:50,000.

2. Bei perkutaner Sensibilisierung kann man ein völlig ausgewachsenes Meerschweinchen vom Körpergewicht 700 - 800 g ebenso hoch sensibilisieren wie ein noch im Wachsen begriffenes vom Körpergewicht 200 - 300 g.

3. Wenn man einem perkutan immunisierten Tier eine kleine Menge von demselben Antigen intrakutan einspritzt, so wird bald danach ein ungewöhnlich hochgradiges Präzipitin gebildet, das sich außerordentlich lange erhält.

Es wird allgemein angenommen, daß bei perkutaner Immunisierung die Antigenmenge, die durch die Haut ins Blut eingeht, ganz gering ist, weil man durch perkutane Verabreichung von Antigen weder bei einem sensibilisierten Meerschweinchen einen anaphylaktischen Schocktod hervorrufen noch es antianaphylaktisch machen kann. Nach meinem Versuch erfolgte durch Einreiben von 50%iger Serumsalbe auf Meerschweinchenhaut das Auftreten des Antigens im Blut erst am 3.-6. Tage, und das Antigen blieb 12-27 Tage lang im Blut. Die dabei im Blut erschienene Antigenmenge entsprach etwa der 1/250,000 - 1/50,000 der Gesamtblutmenge des Tieres, es zirkulierte nämlich ungefähr 0.00006 - 0.0003 cc Antigens im Blut. Diese Antigenmenge war beinahe gleich derjenigen Menge, die bei wiederholter Injektion einer kleinsten Antigenosis (einmal je 0.0001 cc, 3-4 mal *pro die*, jeden 3. Tag 3 mal wiederholt, d. i. Gesamtmenge 0.001 cc) ins Blut auftrat.

Wie schon oben erwähnt, bildet bei perkutaner Immunisierung das Meerschweinchen ein ungewöhnlich starkes Präzipitin, das nach *Uhlenhuthscher* Methode einen Wert von 1:10,000 - 1:50,000, und nach *Ogatascher* Methode eine Bindungszone von 1:2,500 - 1:5,000 besitzt. Aber wie schon *Joh³¹⁾* in unserem Institut angegeben hat,

bleibt dabei der Wert des Verdünnungstiters nach der *Ogataschen* Methode im allgemeinen niedrig. In meinem Versuch fanden sich jedoch einige Fälle, die eine hohe Bindungszone von 1:2,500 - 1:5,000 und einen mäßig hohen Verdünnungstiters von 1:10 - 1:25 besaßen. Wenn die Bindungszone des sensibilisierten Meerschweinchens 1:5,000 beträgt, dann wird die Reinjektionsantigenmenge, die das Tier zu einem anaphylaktischen Schocktod führen kann, viel kleiner; in meinem Versuch wurde bei Tieren mit einem Körpergewicht von 340 - 500 g die minimale tödliche Reinjektionsantigenmenge bis auf 0.0052 - 0.0077 cc (Antigensserum) vermindert. Dieser Wert entspricht einer Antigenmenge von 0.0015 cc pro 100 g Körpergewicht und scheint das Minimum der tödlichen Reinjektionsantigenmenge zu sein, die bei der aktiven Anaphylaxie vorher erzielt worden war. Da das Einreiben der Serumsalbe bei perkutaner Sensibilisierung einem Fall entspricht, bei welchem die allerwinzigste Antigenmenge dauernd langsam resorbiert wird, so ist es ganz natürlich, daß ich einen solchen hochgradig anaphylaktischen Zustand erzeugen konnte.

Die Tatsache, daß bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen einerseits ein äußerst starkes Präzipitin im Blut antianaphylaktisch wirkt, andererseits dagegen bei einem Tier, dessen Serum keine Spur von Präzipitin aufweist, bisweilen Schocktod vorkommt, scheint der Identitätstheorie der Antikörper zu widersprechen. Aber diese Frage wird durch die sog. Zellulatheorie ganz einfach erklärt. Es ist schon von *Weil* u. a. behauptet worden, daß bei der Anaphylaxie die sensibilisierten Körperzellen (Zellantikörper) eine große Rolle spielen und daß der kreisende Antikörper an der Anaphylaxie nicht beteiligt sei, sondern antianaphylaktisch wirke. Prof. *Mita*⁵²⁾ ist jedoch der Meinung, daß die biologischen Reaktionen sich nicht so streng voneinander unterscheiden ließen, sondern es sei vielmehr biologisch natürlich, daß die Körperflüssigkeit sich mit den Körperzellen zusammen an der Anaphylaxie beteilige. Auf Grund der Tatsache, daß je größer die zirkulierende Präzipitinmenge ist, umso kleiner die Antigenreinjektionsmenge wird, ist auch *Kuwana*⁵³⁾ derselben Ansicht. Aber diese Tatsache gilt, wie oben erwähnt, nur in beschränktem Umfange als geeignete Regel. *Yurino*⁵⁴⁾ hat nachgewiesen, daß die Körperflüssigkeit (Blut) den anaphylaktischen Antikörper besonders in den Leukozyten besitzt und im Blut auch die Antigenantikörperreaktion vorkommen kann.

Gibt es einen überflüssigen freien Antikörper im Blute eines sensibilisierten Meerschweinchens, dann wird das reinjizierte Antigen von geeigneter Menge größtenteils von dem freien Antikörper gebunden und reicht nicht aus, auf die Körperzellen zu wirken, da

ja eine antianaphylaktische Erscheinung auftritt. Auf Grund meiner Befunde scheint mir zur Erklärung der Anaphylaxie die Anschauung zuzutreffen, daß sich der Zellantikörper hauptsächlich an der Anaphylaxie beteiligt, der kreisende Antikörper aber darauf kaum einwirkt, sondern vielmehr antianaphylaktisch wirkt.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen :

Zusammenfassung.

1. Man kann beim Meerschweinchen durch perkutane Immunisierung (Sensibilisierung) ein äußerst hochgradiges Präzipitin erhalten, das eine erstaunlich hohe Bindungszone und einen schwachen Verdünnungstiter besitzt.

2. Durch diese perkutane Sensibilisierung kann man bei dem Meerschweinchen einen ungewöhnlich hohen anaphylaktischen Zustand hervorrufen, wobei der Schocktod durch Reinjektion einer Minimalantigendosis (pro 100 g Körpergewicht 0.0015 cc) hervorgerufen werden kann.

3. Die Antigenmenge, die bei der perkutanen Immunisierung durch die Haut ins Blut eingeht, ist sehr geringfügig (ca. 0.00006 - 0.0003 cc), das Antigen ist nach Ablauf von 12 - 27 Tage schon nicht mehr im Blute nachweisbar.

4. Mit den oben angegebenen Befunden wird die Tatsache, daß häufiges oder dauerndes Einbringen einer Minimalantigendosis ins Blut eine hohe Antikörperbildung, d. h. einen hochgradigen anaphylaktischen Zustand verursacht, mehr und mehr sicher begründet.

5. Beim aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, dessen Blut keine Antikörperbildung zeigt, kann man ab und zu eine lebhaft Anaphylaxie, sogar einen anaphylaktischen Schocktod beobachten. Ferner kann bei dem Falle, bei welchem der Antikörper äußerst reichlich gebildet wird, die tödliche Reinjektionsantigenmenge unter die passende Zonenmenge nicht verringert werden, ja, es gibt sogar Fälle, bei denen nach Reinjektion des Zonenmengeantigens der Schocktod nicht auftritt, ohne daß dabei der Verdünnungstiter gesenkt wird.

6. Auf Grund meiner Befunde glaube ich, daß der Zellantikörper für das Vorkommen der anaphylaktischen Erscheinungen eine große Rolle spielt, und daß der freie Antikörper im Blut sich kaum an diesen beteiligt, sondern vielmehr antianaphylaktisch wirkt.

Zum Schluß gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. *M. Ogata* für seine Anregung und Hilfe bei dieser Untersuchung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

- ¹ *Garré*, zit. n. *Roth*, Zeits. f. Hyg. Bd. 4, S. 151, 1888. — ² *Roth*, Zeits. f. Hyg. Bd. 4, S. 151, 1888. — ³ *Martini*, Ebenda Bd. 41, S. 153, 1902. — ⁴ *Kolle*, Ebenda Bd. 36, S. 395, 1901. — ⁵ *Albrecht* u. *Gohn*, Zit. n. *Kasten*, Dtsch. med. Wschr. Nr. 36, S. 637, 1903. — ⁶ *Fränkel*, Hyg. Rundschau Jg. 17, S. 903, 1907. — ⁷ *Sata*, Ikai-Jiho Nr. 1683, S. 2251, 1926 (Japanisch). — ⁸ *Endo*, Tokyo-Iji-Shinshi Nr. 2660, 2661, 1930 (Japanisch). — ⁹ *Seki*, Ikai-Jiho Nr. 1700, S. 462, 1928 (Japanisch). — ¹⁰ *Shiiba* & *Matsuoka*, Chosen-Igakkai-Zasshi Nr. 73, S. 30, 1928 (Japanisch). — ¹¹ *Matsumoto*, *Ando* & *Shiraiwa*, Jikken-Igaku-Zasshi Bd. 11, S. 1320, 1928 (Japanisch). — ¹² *Tamiya*, Zit. n. *Fuji*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 536, 1930 (Japanisch). — ¹³ *Besredka*, Lokale Immunisierung 1926. — ¹⁴ *Wassermann*, Münch. med. Wschr. Nr. 16, S. 596, 1922. — ¹⁵ *Mallory* & *Marble*, Journ. exp. Med. Vol. 42, p. 465, 1925. — ¹⁶ *Miller*, Zeits. f. Hyg. Bd. 107, S. 253, 1927. — ¹⁷ *Bloch* & *Massini*, Ebenda Bd. 63, S. 68, 1909. — ¹⁸ *Hallwachs*, Ebenda Bd. 69, S. 157, 1911. — ¹⁹ *Ono*, zit. n. *Fuji*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 526, 1930 (Japanisch). — ²⁰ *Sato*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 520, S. 416, 1930 (Japanisch). — ²¹ *Urbain* & *Forgeot*, Zeits. f. Hyg. Bd. 107, S. 253, 1927. — ²² *Brocq-Rousseu*, Ebenda Bd. 95, S. 378, 1922. — ²³ *Klüchin* & *Wigodtschlikoff*, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 42, S. 98, 1925. — ²⁴ *Stahl* & *Winkler*, Dtsch. med. Wschr. Nr. 46, S. 1436, 1923. — ²⁵ *Reiter* & *Kurokawa*, Klin. Wschr. Nr. 17, S. 744, 1926. — ²⁶ *Nagao*, Nihon-Biseibutsu-Gakkai-Zasshi Bd. 21, 1927 (Japanisch). — ²⁷ *Nagai*, Kongressberichte d. 2. hyg., mikrobiol. und parasitol. Generalversammlung 1928 (Japanisch). — ²⁸ *Hoffmann*, Hyg. Rundschau Jg. 13, S. 114, 1903. — ²⁹ *Kasten*, Dtsch. med. Wschr. Nr. 36, S. 637, 1903. — ³⁰ *Hanaoka*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 498, 1928 (Japanisch). — ³¹ *Endo*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 43, Nr. 1, 1931. — ³² *Joh*, Ebenda Jg. 44, Nr. 7, 1932. — ³³ *Moro*, Münch. med. Wschr. Nr. 13, S. 457, 1922. — ³⁴ *Gottlieb*, Ebenda Nr. 13, S. 59, 1922. — ³⁵ *Platz*, Ebenda Nr. 16, S. 504, 1923. — ³⁶ *Dieren*, Med. Klin. Jg. 20, Nr. 11, S. 342, 1924. — ³⁷ *Spengler*, *Petruschky* u. *Pfeiffer*, zit. n. *Fuji*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 526, 1930 (Japanisch). — ³⁸ *Seeliger* & *Hermann*, Klin. Wschr. Nr. 52, S. 2490, 1925. — ³⁹ *Toryo-Sanjin*, Ikai-Jiho Nr. 1604, S. 892, 1925 (Japanisch). — ⁴⁰ *Fuji*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 526, 1930 (Japanisch). — ⁴¹ *Ogata*, Kongressberichte der I. hyg., mikrobiol. u. parasitol. Generalversammlung 1927 (Japanisch). — ⁴² *Kaji*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 526, 1930 (Japanisch). — ⁴³ *Mita*, Tokyo-Igakkai-Zasshi Bd. 46, Nr. 12, 1932 (Japanisch). — ⁴⁴ *Ohki*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 44, Nr. 1, 1932. — ⁴⁵ *Baba*, Osaka-Igakkai-Zasshi Nr. 25, 1926 (Japanisch). — ⁴⁶ *Mori*, Nihon-Biseibutsu-Gakkai-Zasshi Nr. 25, 1926 (Japanisch). — ⁴⁷ *Sugimoto*, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 41, Nr. 11, 1929. — ⁴⁸ *Weil*, Journ. of med. Research Vol. 27, p. 497, 1912-13. — ⁴⁹ *Dörr*, Zeits. f. Immunitätsf. Ref. Bd. 2, S. 49, 118, 1909-10. — ⁵⁰ *Okawa*, Kyoto-Furitsu-Ikadaigaku-Zasshi Bd. 3, Nr. 6, S. 747, 1929. — ⁵¹ *Misugi*, Nihon-Biseibutsugaku-Byorigaku-Zasshi Bd. 25, Nr. 1, S. 76, 1931 (Japanisch). — ⁵² *Toryo-Sanjin*, Ikai-Jiho Nr. 1661, S. 1131, 1926 (Japanisch). — ⁵³ *Kuwana*, Arbeiten aus d. Med. Universität Okayama Bd. 2, Heft 3, 1931. — ⁵⁴ *Yurino*, Fukuoka-Ika-Daigaku-Zasshi Bd. 19, Nr. 3, 1926 (Japanisch).