

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 3

1934

Article 1

MÄRZ 1935

Über die Beziehung zwischen
Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. :
III. Mitteilung. Die Frage der hereditären
Anaphylaxie.

Mitsugi Kuramoto*

*Okayama University,

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

Über die Beziehung zwischen Prazipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie. : III. Mitteilung. Die Frage der hereditären Anaphylaxie.*

Mitsugi Kuramoto

Abstract

1. Falls das Pferdeserum einem trachtigen Meerschweinchen eingespritzt wird, geht ein kleiner Teil davon durch die Plazenta hindurch in die fetale Zirkulation über. 2. Die Feten des aktiv sensibilisierten Meerschweinchens können ebenfalls, wie die Mutter, den Antikörper aktiv bilden. Deshalb können dabei die Eigenschaften (d. i. die Bindungszonen) der Prazipitine von der Mutter und den Jungen von einander ganz verschieden sein. 3. Bei der aktiven Sensibilisierung des Muttertieres geht ein Teil des Antigens durch die Plazenta von der mütterlichen in die fetale Zirkulation über und die Frucht wird mit einem winzigen Antigen dauernd sensibilisiert; infolgedessen kann man bei dem Jungen einen äußerst hochgradig anaphylaktischen Zustand hervorrufen, bei dem die minimale todliche Antigenreinjektionsmenge zum niedrigsten Grade herabsinkt. 4. Die hereditäre Anaphylaxie wurde durch eine kombinierte (aktive und passive) Sensibilisierung verursacht und nicht durch eine passive allein. Wenn der aktiv gebildete Antikörper des Jungen wegen des Überwiegens des von der Mutter übergebenen Antikörpers bedeckt wird, so scheint es, als ob eine passive Sensibilisierung zustande gekommen sei; aber unter besonderen Umständen können die mütterlichen und kindlichen Prazipitine von einander an der Bindungsstelle verschieden sein, und dann kommt mit Sicherheit eine aktive Sensibilisierung des Jungen in Betracht.

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

Über die Beziehung zwischen Präzipitinreaktion und aktiver Anaphylaxie.

III. Mitteilung.

Die Frage der hereditären Anaphylaxie.

Von

Mitsugi Kuramoto.

Eingegangen am 23. Februar 1934.

Was die plazentale Übertragung des anaphylaktischen Zustandes betrifft, so nimmt man folgende zwei Möglichkeiten an: 1. daß der gebildete Antikörper von der Mutter auf die Frucht durch passive Immunisierung übergeht; 2. daß der Antikörper im fötalen Organismus selbst durch eine geringe Menge übergegangenes Antigen gebildet wird, d. i. eine intrauterine aktive Immunisierung.

Dieser transplazentale Übergang der Antikörper wurde schon durch zahlreiche experimentelle und klinische Versuche mittels Agglutinin, Hämolysin, Antitoxin, Präzipitin und des anaphylaktischen Antikörpers sowohl bei Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Rindern, Ziegen, Pferden u. a.) als auch bei Menschen bestätigt. Die Frage jedoch, ob die heterogenen Proteine (Antigene) wirklich von der Mutter durch die Plazenta in die Zirkulation der Frucht übergehen, blieb bis heute noch ungelöst. Von den zahlreichen Untersuchungen über die diaplazentale Übertragung der Antikörper und Antigene will ich hier nur die zur erblichen Anaphylaxie in enger Beziehung stehenden Ergebnisse berücksichtigen.

1. Versuch mit Präzipitin: Über den diaplazentalen Übergang des Präzipitin von der Mutter auf den Fötus wurden verschiedene Untersuchungen von *Merkel*¹⁾, *Gnyer & Smith*²⁾, *Liepmann, Mertens & Silfvast*³⁾, *Namekawa*⁴⁾, *Kashiwabara*⁵⁾, *Sakaki*⁶⁾, *Sasaki*⁷⁾ u. a. angestellt, die meistens mit positiven Resultaten endeten. Unter diesen wurde von *Kashiwabara* und *Namekawa* nach *Uhlenhuthscher* Methode, und von *Sasaki* nach *Ogatascher* Methode mittels Präzipitin-

reaktion die quantitative Feststellung der übergegangenen Präzipitine vorgenommen und nachgewiesen, daß der Präzipitintiter des Neugeborenen dem der Mutter gleich war oder $1/2-1/16$ des letzteren entsprach.

2. Versuch mit anaphylaktischem Antikörper: Durch Befunde von *Rosenau & Anderson*⁸⁾, *Otto*⁹⁾, *Gay & Southard*¹⁰⁾, *Lewis*¹¹⁾, *Schenk*¹²⁾, *Lewis & Loomis*⁴⁴⁾, *Cionini*¹³⁾, *Vaughan & Wheeler*¹⁴⁾, *Ratner, Jackson & Gruehl*¹⁵⁾, *Katayama & Matsuzawa*¹⁶⁾ u. a. wurde die Tatsache festgestellt, daß das neugeborene, von einer sensibilisierten Mutter stammende Meerschweinchen ebenfalls anaphylaktisch ist. Diese Erscheinung wurde früher überhaupt als eine besondere Form der passiven Anaphylaxie aufgefaßt, die in utero durch Übergang des anaphylaktischen Antikörpers von der Mutter auf die Frucht verursacht wird. Neuerdings aber fängt man an, die erbliche Anaphylaxie mit Rücksicht auf ihre Entstehungsweise nicht nur als eine passive, sondern auch als eine aktive Anaphylaxie zu betrachten.

3. Versuch mit Antigen: Über die Durchlässigkeit der intakten Plazenta für Antigene wurden schon zahlreiche Versuche angestellt. Schon früher wurden über den Übergang der Mikroorganismen aus dem mütterlichen in den kindlichen Organismus auf plazentalem Wege von *Neuhausz*¹⁷⁾, *Gaehtgens*¹⁸⁾, *Kubr*¹⁹⁾, *Freund & Levy*²⁰⁾, *Ernst*²¹⁾ und *Rehr*²²⁾ betreffs der Typhusbazillen, von *Novy & Knapp*²³⁾ betreffs der *Obermeierschen* Spirillen und von *Levy*²⁴⁾ betreffs der Pneumokokken Angaben gemacht. Weiter haben *Katsuya & Uchino*²⁵⁾ mit einem Farbstoff (Congorot) bei Menschen, *Komaki*²⁶⁾ mit Adrenalin bei Kaninchen und *Sakaki*¹⁶⁾ mit Jod bei Kaninchen mit Erfolg Untersuchungen angestellt. Doch mit heterogenen Proteinen hat zum ersten Mal *Ascoli*²⁷⁾ (1902) experimentell mittels Präzipitinreaktion die Durchlässigkeit der Plazenta festgestellt. Im Jahre 1925 hat *Holford*²⁸⁾ die *Ascolische* Angabe mit kristallisiertem Eialbumin bei Kaninchen sicher bestätigt. Diese Ansicht wurde von *Buglia*³⁸⁾, *Nattan, Larrier & Bichard*³⁹⁾, *Ratner, Jackson & Gruehl*²⁹⁾, *Scaffidi*³⁰⁾, *Yurino*³¹⁾, *Kashiwabara*⁵⁾, *Teramoto*³²⁾, *Nagai*⁴⁰⁾ u. a. unterstützt, jedoch von *Lochhead*⁴¹⁾, *Sakaki*⁶⁾, *Nakayama*⁴²⁾, *N. Kashiwabara*⁴³⁾, *Katayama & Matsuzawa*¹⁶⁾ u. a. abgelehnt.

Daß die angeborene Anaphylaxie durch intrauterine aktive Sensibilisierung verursacht wird, ist seit der *Ascolischen* Untersuchung von vielen Forschern vermutet worden; doch konnte man lange keinen sicheren Nachweis für diese Tatsache erbringen. In letzter Zeit wurden über die diaplazentale Passage von heterogenen Proteinen einige Arbeiten veröffentlicht, die die Anschauung von der aktiven Sensibilisierung des Fötus unterstützen. *Scaffidi*³⁰⁾ beobachtete, daß die Jungen auch dann anaphylaktisch reagieren, wenn

die Sensibilisierung der Mutter erst 4 Tage ante partum vorgenommen wird; er nahm an, daß in einem solchen Falle das Antigen durch die Plazenta von der Mutter auf die Frucht übergeht, d. h. eine intrauterine aktive Sensibilisierung entsteht. Außerdem konnten *Ratner, Jackson & Gruehl*¹⁵⁾ das Intervall zwischen der Sensibilisierung der Mutter und der Geburt anaphylaktischer Nachkommen noch weiter auf 3, ja 2 Tage reduzieren und überzeugten sich überdies davon, daß im Blute der Mutter noch einige Zeit nach dem Partus kein Antikörper nachweisbar war; ferner reagierten die Jungen nicht direkt nach der Geburt, sondern erst nach Ablauf einer gewissen Zeit (1 Monat oder mehr) auf die Erfolgsinjektion des Antigens (Pferdeserum) mit deutlichen anaphylaktischen Symptomen. Gleich *Scaffidi* und den amerikanischen Autoren gibt es auch einige japanische Forscher^{5, 31)}, die es für möglich halten, den Fötus unter gewissen Bedingungen transplazental durch Antigen, nämlich aktiv zu sensibilisieren. *Römer*³³⁾ hat festgestellt, daß die Plazenta von Schafen (auch Ziegen), Rindern und Pferden weder für den Antikörper noch für das Antigen durchlässig ist, daß aber die von Meerschweinchen, Kaninchen sowie von Menschen doch für den Antikörper und für das Antigen, wenn auch nur für eine winzige Menge, permeabel ist. Ferner brachten zur Erklärung dieser Tatsache *Kuttner & Ratner*³⁴⁾ eine Ansicht vor, die sich auf histologische Befunde stützt, daß es nämlich eine einschichtzellige und eine mehrschichtzellige Membran gibt, die in der Plazenta die mütterliche Zirkulation von der fötalen separiert. Nach diesen Autoren besitzt die Plazenta der Wiederkäuer (Rinder, Pferde, Ziegen, Schafe) eine dreischichtzellige Membran und die der Nager (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse) und Menschen eine einschichtzellige. *Dörr* hat in *Kolle & Wassermanns* Handbuch seine Meinung in folgender Weise dargelegt: „Da sich die menschliche Plazenta hinsichtlich der Passage von heterogenem Protein und homologem Eiweißkörper ähnlich zu verhalten scheint wie die der Nager, könnte die aktive und passive Sensibilisierung des Meerschweinchenfötus im Uterus der Mutter ein Licht auf jene Fälle werfen, in welchen Kinder auf eine erste Einverleibung von artfremdem Eiweiß mit krankhaften (anaphylaktoiden) Erscheinungen antworten“. In einer kürzlich (1930) erschienenen Arbeit von *Dörr & Seidenberg*³⁵⁾ heißt es, daß es ihnen gelang, eine erstaunlich kleine intravenös tödliche Antigenreinjektionsmenge (0.001 - 0.0008 cc Pferdeserum), d. h. eine ungewöhnlich hohen Grad des anaphylaktischen Zustandes, bei erblich anaphylaktisierten Meerschweinchenjungen zu erzielen. Sensibilisiert man ein weibliches Meerschweinchen vor und nach der Konzeption mit einer gewissen Menge Antigen, so geht eine Spur

von dem Antigen dauernd durch die plazentale Scheidewand in die fötale Zirkulation über. Dies erinnert mich an die Tatsache, daß ich bei wiederholter Sensibilisierung durch subkutane Injektion einer winzigen Menge Antigen oder bei perkutaner Sensibilisierung einen hochgradig anaphylaktischen Zustand bei erwachsenen Tieren erzielen konnte.

Nach der *Ogataschen* Antikörperverdünnungsmethode³⁶⁾ wird bei der Präzipitinreaktion, wie schon von unserem Institut oft angegeben wurde, sowohl ein Präzipitinverdünnungstiter als auch eine Bindungszone des Präzipitins bestimmt. Dabei zeigt die Bindungszone die spezifische Eigentümlichkeit jedes Präzipitins, mit anderen Worten, es reagiert jedes Immuserum mit der geeigneten Antigenverdünnung am stärksten, und diese Bindungszone ist stabil, sodaß sie bei Verdünnung, passiver Immunisierung oder Absättigung immer unverändert bleibt. Mit Hilfe der *Ogataschen* Präzipitationsmethode, besonders dieser Zonenerscheinung, beschäftigte ich mich mit der Untersuchung der erblichen Anaphylaxie.

Versuchsmethode.

1. Versuchstiere: Gesunde, völlig ausgewachsene, weibliche Meerschweinchen und trächtige Meerschweinchenweibchen mit einem Körpergewicht von über 500 g.

2. Sensibilisierung: Als Antigen gebrauchte ich frisches Pferdeserum. Betreffes der Sensibilisierungsweise kamen folgende drei Arten in Betracht: a. Einmalige subkutane Injektion einer gewissen Menge Pferdeserum. b. Jeden 3. Tag wiederholte Injektion einer kleinsten Menge Pferdeserum. c. Perkutane Sensibilisierung mit 50 %iger Antigensalbe. Über diese Sensibilisierungsweise habe ich schon in meiner vorigen Mitteilung eingehend berichtet.

3. Präzipitinreaktion: Ungefähr 1 cc Blut wird dem sensibilisierten Muttertier und den Jungen aus dem Herzen zur Präzipitinreaktion entnommen: d. h. die Ringprobe nach *Uhlenhuthscher* Methode und nach *Ogatascher* Antikörperverdünnungsmethode. Bei der letzten erkennt man die Bindungszone und den Antikörperverdünnungstiter. Die Bindungszone ist der höchste Antigenverdünnungsgrad, der mit dem Antikörper am stärksten reagierbar ist. Der Verdünnungstiter ist der höchste Antikörperverdünnungsgrad, der bei der Bindungszone reagierbar ist.

4. Bestimmungsmethode der Antigenreinjektionsmenge: Zuerst untersucht man nach *Ogatascher* Methode die Bindungszone sowie den Verdünnungstiter des sensibilisierten Tieres, dann wird die Reinjektionsmenge des Antigens (Pferdeserum), die bei dem Tier einen Schocktod sicher herbeiführen kann, mittels nachstehender Formel 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 die „Zonenmenge des Antigens“. Nimmt man das Körpergewicht des sensibilisierten Tiers mit 260 g an, so beträgt die Blutmenge etwa 20 cc (die mutmaßliche Blutmenge ist etwa 1/13 des Körpergewichtes). Setzt man voraus, daß die Bindungszone 1 : 100 ist, so ist dann $20 \times \frac{1}{100} = 0.2$, d. h. 0.2 cc ist die Zonenmenge des Antigens. Wenn 0.2 cc Antigen ins Blut eingeführt wird, so wird das Antigen durch das Blut des Versuchstieres im Verhältnis 1 : 100 verdünnt.

5. Reinjektion: Das sensibilisierte Tier bekommt nüchtern 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: a. Typische Anaphylaxie (###), Schocktod in weniger als 5 Minuten, typisches Sektionsbild. b. Starke Anaphylaxie (##), Schocktod nach mehr als 5 Minuten, typisches Sektionsbild. c. Mittelschwere Anaphylaxie (++) , starke anaphylaktische Erscheinungen, das Tier ist unter Krampfanfall dem Tode nahe, erholt sich jedoch wieder nach einigen Minuten und bleibt am Leben. d. Leichte Anaphylaxie (+), Unruhe, gestäubtes Haar, Kratzen der Nase, Würgen, Dyspnoe, Tränenfluß, Abgang von Kot und Urin u. s. w., aber keine deutlichen Krampfanfälle. Bei negativen Erscheinungen habe ich das Zeichen (—) benutzt.

Experimente.

A. Erbliche Anaphylaxie bei Meerschweinchenjungen, die von einer aktiv hoch sensibilisierten Mutter abstammen.

Viele trächtige Meerschweinchenweibchen werden mit der einmaligen Dosis von 0.00005 cc Pferdeserum, dreimal pro die, jeden 3. Tag 4–5 mal wiederholt, subkutan sensibilisiert: die Gesamtmenge des Antigens beträgt also im ganzen 0.0006 (a) – 0.00075 cc (b) Pferdeserum. Einige Tage bis mehrere Wochen nach der Sensibilisierung erfolgt die Geburt. Der Anaphylaxieversuch wird nach Ablauf von einigen Wochen weitergeführt. Zuerst wird die Präzipitinreaktion nach *Ogata* bei den Sera der Mutter und der Jungen ausgeführt, und wird die Bindungszone sowie der Verdünnungstiter bestimmt. Dann wird eine gewisse Reinjektionsantigenmenge intravenös eingespritzt, die nach der oben angegebenen Formel berechnet worden ist.

Versuch 1. Bei der Präzipitinreaktion tritt das Mutterserum mit hoher Bindungszone und niedrigem Verdünnungstiter zu Tage, aber die Kindersera zeigen keine positive Reaktion und bei der Antigenreinjektion reagieren die Jungen sogar mit der doppelten Zonenmenge ohne anaphylaktische Symptome.

Tabelle 1.

Versuchs Nr.	Sensibilisierungsweise	Zeit d. Geburt; n. d. Sensib.	Zeit d. Versuchs; n. d. Geburt	Präzipitinreaktion			Reinjektionsmenge		Symptom	Ausgang			
				Tier	Körpergewicht	nach Ogata-Methode		nach B. z.			Absolutmenge		
						B. z.	V. t.						
1	b	(Tg) 14	(Tg) 10	Mutter	700 (g)	1: 2,500	1: 1	B. z.	0.0044	—			
				1. Junge	144	(1: 2,500)	—					2 B. z.	0.008
				2. Junge	126	(1: 2,500)	—						
2	b	24	14	Mutter	600	1: 500	1: 2	1/2 B. z.	0.046	##	tot in 6'		
				1. Junge	149	1: 10	1: 2	1/2 B. z.	0.6	###	tot in 2'		
				2. Junge	132	1: 10	1: 2	1/10 B. z.	0.1	###	tot in 3'		
3	a	1	15	Mutter	550	(am 3. Tage n. d. Geb.)	—	B. z.	0.017	##	tot in 7'		
				1. Junge	112	1: 50	1: 1					2 B. z.	0.03
				2. Junge	99	1: 50	1: 1						
				3. Junge	70	(am 3. Tage n. d. Geb.)	—						###
4	b	24	17	Mutter	490	1: 1,000	1: 1	B. z.	0.0048	+	lebt		
				1. Junge	126	(1: 2,500)	—					B. z.	0.0092
				2. Junge	120	(1: 1,000)	—						
5	a	3	18	Mutter	600	1: 250 (am nächster Tag d. Geb.)	1: 1	1/2 B. z.	0.002	+	lebt		
				1. Junge	125	(1: 2,500)	—					B. z.	0.004
				2. Junge	131	(1: 2,500)	—						
6	b	28	12	Mutter	400	1: 2,500	1: 1	B. z.	0.012	##	tot in 6'		
				1. Junge	105	(1: 2,500)	—	B. z.	0.0032	###	tot in 5'		
				2. Junge	98	(1: 2,500)	—	1/2 B. z.	0.0016	+	lebt		

1. Bei Sensibilisierungsweise a beträgt die Gesamtantigenmenge 0.0006 cc und bei b 0.00075 cc Pferdeserum.
2. B. z. = Bindungszone, V. t. = Verdünnungstiter.
3. In den Klammern sind vermutete Bindungszone angegeben.
4. Beim Versuch 3 stirbt die Mutter spontan am 3. Tag nach der Geburt; direkt nach dem Tode wurde das Blut für Präzipitinreaktion aus dem Herzen entnommen, und die Jungen wurden mittels Kuhmilch aufgezogen.

Versuch 2. Der Präzipitinwert der Jungen und der Mutter in bezug auf das Zonenphänomen ist bei diesem Falle ganz verschieden. Während das Muttertier bei der Präzipitinreaktion bei 1:500 Antigenverdünnung am stärksten reagiert, bleibt doch die Bindungszone der beiden Jungen bei 1:10 Antigenverdünnung. Deswegen habe ich zuerst dem ersten Jungen nach obiger Methode eine der 1/2 Bindungszone entsprechende Antigenmenge injiziert; dabei beobachtete ich typischen Schocktod. Dann habe ich beim 2. Jungen die tödliche Reinjektionsantigenmenge bis auf 1/10 Zonenmenge herabgesetzt; auch hier bemerkte ich typischen Schocktod. Es ist eine neue Erscheinung, daß man bei dem Jungen die tödliche Minimalantigendosis weit auffallender als bei dem erwachsenen Tiere herabsinken lassen kann. Sie verrät, daß die Körperzellen der Jungen von dem mütterlichen starken Antiserum passiv sensibilisiert worden sind, weswegen der zirkulierende Antikörper der Jungen keine große Rolle für die Antigenreinjektionsmenge spielt. Der schwache zirkulierende Antikörper der Jungen scheint von dem Jungen selbst aktiv gebildet worden zu sein. In diesem Falle könnte man deshalb eine kombinierte, d. i. eine aktive sowie passive Sensibilisierung vermuten.

Versuch 3. Am Tage nach der letzten Sensibilisierung wirft das Muttertier drei Junge. Die Präzipitinreaktion bei den Sera der Mutter und des 3. Jungen wurde am 3. Tage nach der Geburt geprüft, aber sie blieb bei allen Sera ganz negativ. Das 3. Junge starb spontan bald nach der Blutentnahme. Am 15. Tage nach der Geburt zeigten aber die zwei anderen Jungen eine mäßige Präzipitinbildung und verendeten unter starker Anaphylaxie bei geeigneter Antigenreinjektion.

Versuch 4. Die Präzipitinreaktion des mütterlichen Serums zeigte sich stark positiv, bei den kindlichen Sera aber blieb sie ebenfalls negativ; dessenungeachtet erlitt das eine Junge anaphylaktischen Schocktod durch Reinjektion der der Bindungszone der Mutter entsprechenden Antigenmenge.

Versuch 5. Drei Tage nach der Sensibilisierung erfolgt die Geburt; am nächsten Tage und am 18. Tage nach der Geburt wird bei der Mutter die Präzipitinreaktion wiederholt geprüft; die Bindungszone ist beim 2. Mal bedeutend gesteigert. Die Jungen aber reagieren bei Präzipitinreaktion durchaus nicht positiv, jedoch wird bei dem 2. Jungen durch Reinjektion der der Bindungszone der Mutter entsprechenden Antigenmenge ein anaphylaktischer Schocktod herbeigeführt.

Versuch 6. Bei der Präzipitinreaktion wird bei der Mutter eine hohe, bei den Jungen keine bemerkenswerte Bindungszone beo-

bachtet; das 1. Junge sowie die Mutter erleiden durch intravenöse Injektion einer der Bindungszone der Mutter entsprechenden Reinjektionsmenge von Pferdeserum einen anaphylaktischen Schocktod. Bei dem 2. Jungen jedoch ist die halbe Menge davon nicht imstande, so stark anaphylaktisch zu wirken.

Auf Grund dieser Versuche möchte ich die Ergebnisse in folgender Weise zusammenfassen:

1. Wie schon *Scaffidi*³⁰⁾, *Ratner*²⁹⁾ u. a. sagten, kann man bald nach der Geburt, die direkt oder kurz nach der Sensibilisierung erfolgt, bei der Mutter sowie bei den Jungen nur eine schwache oder keine Präzipitinbildung bemerken, nach Ablauf von einigen Wochen kann man jedoch eine starke Präzipitinbildung erkennen.

2. Die Präzipitinreaktion der Mutter kann sowohl nach ihrem Titer als auch nach ihrer Bindungszone nicht identisch mit der des Jungen sein. Daraus kann man schließen, daß beide Präzipitine, sowohl das von der Mutter als auch das von den Jungen, einzeln aktiv gebildet worden sind.

3. Erscheint die Präzipitinreaktion des mütterlichen Serums positiv und die der kindlichen Sera negativ, so kann man die Antigenreinjektionsmenge für die Jungen nach der Präzipitinreaktion der Mutter bestimmen und kann mit dieser auch bei den Jungen den typischen Schocktod herbeiführen.

4. Ich konnte bei diesen Versuchen die tödliche Reinjektionsmenge für Meerschweinchenjunge bis zu 0.0032 cc Pferdeserum verringern, was einer Bindungszone von 1 : 2,500 entsprach.

**B. Hereditäre Anaphylaxie bei Meerschweinchenjungen,
die von einer mit Antigensalbe perkutan
sensibilisierten Mutter abstammen.**

Mehreren trächtigen Meerschweinchen wird täglich zweimal je 0.5 g einer 50%igen Antigensalbe (Pferdeserum-lanolin-salbe) dauernd 7-14 Tage lang auf die intakte Lendenhaut eingerieben. Dabei wird die Stelle nicht geschoren und auch kein Verband angelegt. Diese Sensibilisierungsweise und der Anaphylaxieversuch wurden in meinem vorigen Berichte eingehend behandelt.

Bei Versuch 1-3 ist nichts Besonderes zu erwähnen. In Versuch 4 und 5 bemerkt man, daß bei Präzipitinreaktion die Bindungszonen der Mütter von denen der Jungen außerordentlich verschieden sind. Aus der Tatsache, daß beim Versuch 4 das 2. Junge nach Reinjektion von 1/5 Zonenmenge des Antigens mit anaphylaktischem Schocktod reagiert, sollte man die Lehre ziehen,

Tabelle 2.

Versuchs Nr.	Sensibilisierungsdauer	Zeit d. Geburt; n. d. Sensib.	Zeit d. Versuchs; n. d. Geburt	Präzipitinreaktion				Reinjektionsmenge		Symptom	Ausgang
				Tier	Körpergewicht	nach Ogata-Methode		nach B. z.	Absolutmenge		
						B. z.	V. t.				
1	13	26	16	Mutter	600	—	—	B. z.	0.002	—	
				1. Junge	126	(1:5,000)	—				
				2. Junge	101	(1:2,500)	—				
2	10	5	28	Mutter	400	(1:500)	—	B. z.	0.06	+	lebt
				Junges	122	(1:250)	—	B. z.	0.04	—	
3	10	18	13	Mutter	600	1:25	1:5	1/2 B. z.	0.2	###	tot in 4'
				1. Junge	124	1:25	1:2				
				2. Junge	118	1:25	1:2				
4	10	15	16	Mutter	500	1:250	1:10	1/2 B. z.	0.1	###	tot in 2'
				1. Junge	128	1:50	1:2				
				2. Junge	115	1:50	1:2				
5	10	20	25	Mutter	550	1:100	1:10	B. z.	0.018	###	tot in 3'
				1. Junge	116	1:500	1:1				
				2. Junge	104	1:500	1:1				
6	10	1	25	Mutter	500	(am nächsten Tag d. Geb.) 1:2,500	—	B. z.	0.015	###	tot in 4'
				1. Junge	117	(1:2,500)	—	B. z.	0.0036	###	tot in 3'
				2. Junge	109	(1:2,500)	—	1/2 B. z.	0.0017	+	lebt
7	7	1	17	Mutter	550	(am nächsten Tag d. Geb.) 1:2,500	—	1/2 B. z.	0.0014	+	lebt
				1. Junge	89	(1:2,500)	—				
				2. Junge	105	(1:2,500)	—				
8	14	6	14	Mutter	780	1:5,000	1:5	1/2 B. z.	0.0008	+	lebt
				1. Junge	104	1:5,000	1:2				
				2. Junge	98	1:5,000	1:2				

daß die Einwirkung des mütterlichen Antikörpers auf die kindliche Anaphylaxie nicht unterschätzt werden darf.

Bei Versuch 6 und 7 wirft die Mutter je zwei Junge bald nach der Sensibilisierung; am Tage nach der Geburt bleiben die mütterlichen und kindlichen Sera bei der Präzipitinreaktion ebenfalls ganz negativ, doch 17-25 Tage nach der Geburt zeigen die Sera der Mütter starke Präzipitinreaktionen und die Jungen reagieren bei Injektion der der Bindungszone der Mütter entsprechenden Antigenmengen mit typischem Schocktod. Die Jungen scheinen also in utero weder aktiv noch passiv sensibilisiert worden zu sein, sondern es scheint von der Mutter eine winzige Menge Antigen gegeben worden zu sein. Sie bilden nach der Geburt beim extrauterinen Leben aktiv allmählich den Antikörper.

Beim Versuch 8 bilden die Mutter und beide Jungen ebenfalls ungewöhnlich starke Präzipitine von der Bindungszone 1:5,000, und ich konnte beim 2. Jungen die tödliche Reinjektionsmenge des Antigens bis zu 0.0015 cc herabsenken.

C. Hereditäre Anaphylaxie bei Meerschweinchenjungen,
die von einer in der gewöhnlichen Weise
subkutan sensibilisierten Mutter
herstammen.

Verschiedene Mengen von Pferdeserum werden mehreren weiblichen Meerschweinchen vor und nach der Konzeption je einmal subkutan injiziert. Nach Ablauf einer gewissen Frist post partum wird bei den Jungen, je nach den Umständen auch bei den Müttern, der Anaphylaxieversuch auf dieselbe Weise wie voriges Mal vorgenommen.

Bei den Versuchen 1-5 sind die Präzipitine der Mutter und ihrer Jungen hinsichtlich der Bindungszone gleich, doch bei den Versuchen 6-8 ist dieses Verhältnis ganz verschieden. Bei den letzten Versuchen bleiben die Bindungszonen der Mütter überhaupt niedrigen Grades (1:50-1:250), dagegen steigen die von den Jungen zu erstaunlicher Höhe (1:2,500-1:5,000) auf. Diese Unabhängigkeit der Bindungszonen bei den Müttern und ihren Jungen beruht wahrscheinlich darauf, daß die beiden Präzipitine einzeln von den Müttern und ihren Jungen selbst aktiv gebildet werden, daß die beiden Antikörper zu einander ganz indifferent stehen.

Aus diesen Versuchen kann man erkennen, daß bei den Jungen die von einer vorher einmal mit Pferdeserum subkutan sensibilisierten Mutter abstammen, unter besonderen optimalen Bedingungen ein ungewöhnlich hoher anaphylaktischer Zustand hervorgerufen

Tabelle 3.

Versuchs Nr.	Antigenmenge für Sensib.	Zeit d. Geburt; n. d. Sensib.	Zeit d. Versuchs; n. d. Geburt	Präzipitinreaktion				Reinjektionsmenge		Symptom	Ausgang				
				Tier	Körpergewicht	nach Ogata-Methode		nach B. z.	Absolutmenge						
						B. z.	V. t.								
1	0.1	18	12	Mutter	600	1: 500	1: 2	1/2 B.z.	(cc)	+	lebt				
				1. Junge	134	1: 500	1: 1					B.z.	0.103	###	tot in 3'
				2. Junge	108	1: 500	1: 1					B.z.	0.166	###	tot in 4'
				3. Junge	99	1: 500	1: 1					B.z.	0.152	###	tot in 4'
2	1.0	19	15	Mutter	650	1: 1,000	1: 5	B.z.	0.0018	—	—				
				1. Junge	120	(1: 5,000)	—					B.z.	0.0032	—	erholt sich in 5'
				2. Junge	112	(1: 2,500)	—					B.z.	0.08	++	
				3. Junge	102	(1: 100)	—					B.z.	0.08	++	
3	1.0	20	23	Mutter	650	1: 50	1: 2	1/2 B.z.	0.085	+	lebt				
				1. Junge	110	(1: 50)	—					B.z.	0.15	++	erholt sich in 4'
				2. Junge	99	(1: 50)	—					B.z.	0.15	++	erholt sich in 4'
				3. Junge	104	(1: 50)	—					2 B.z.	0.32	###	tot in 4'
4	1.0	30	17	Mutter	500	1: 25	1: 10	1/4 B.z.	0.12	###	tot in 3'				
				1. Junge	157	1: 25	1: 5					1/10 B.z.	0.04	—	
				2. Junge	131	1: 25	1: 5					1/10 B.z.	0.04	—	
5	0.5	20	11	Mutter	600	1: 25	1: 2	B.z.	0.33	###	tot in 4'				
				1. Junge	107	1: 25	1: 1					B.z.	0.33	###	tot in 6'
				2. Junge	108	1: 25	1: 1					B.z.	0.33	###	tot in 6'
				3. Junge	101	1: 25	1: 1					1/2 B.z.	0.16	+	lebt
6	0.01	48	14	Mutter	580	1: 100	1: 1	1/5 B.z.	0.09	—	tot in 6'				
				1. Junge	112	1: 2,500	1:1(±)	B.z.	0.003	##		tot in 6'			
				2. Junge	93	1: 2,500	1:1(±)	B.z.	0.0028	##		tot in 7'			
7	0.002	55	14	Mutter	450	1: 50	1: 5	1/5 B.z.	0.14	+	lebt				
				1. Junge	117	1: 2,500	1: 1	B.z.	0.0036	###	tot in 5'				
				2. Junge	88	1: 2,500	1: 1	1/2 B.z.	0.0013	++	erholt sich in 5'				
8	0.005	64	12	Mutter	650	1: 250	1: 2	1/4 B.z.	0.05	+	lebt				
				1. Junge	105	(1: 5,000)	—	B.z.	0.0016	###	tot in 3'				
				2. Junge	132	(1: 10,000)	—	B.z.	0.001	++	erholt sich in 4'				

werden kann. Ich konnte bei den Versuchen 6-8 solche Junge finden, die bei der Präzipitinreaktion eine Bindungszone von 1:2,500-1:5,000 besitzen; diese Bindungszone entspricht einer tödlichen Reinjektionsantigenmenge von 0.0016-0.0036 cc Pferdeserum, je nach dem Körpergewicht der Jungen.

Diskussion.

Aus dem Befunde, daß bei der Präzipitinreaktion die Bindungszone der Jungen mit der der Mutter zuweilen nicht identisch ist, kann man als Tatsache entnehmen, daß das Präzipitin dabei sowohl von Mutterseite als auch von Kindesseite unabhängig von einander aktiv gebildet werden kann. Diese Erkenntnis stützt sich auf die Prämisse, daß die Plazenta des Meerschweinchens nicht nur für den Antikörper, sondern auch für das Antigen durchlässig ist. Wenn das mütterliche und das kindliche Präzipitin besondere Bindungszone besitzen, sie also in ihren Eigenschaften von einander ganz verschieden sind, so befinden sich im Blute der Jungen zwei verschiedene Präzipitine: das eine von der Mutter passiv erworbene und das andere im kindlichen Organismus aktiv gebildete. Es scheint hier nun, daß das Junge durch das stärkere Präzipitin kräftiger sensibilisiert wird: denn das schwächere Präzipitin wird von dem stärkeren überdeckt. Ja, die Nachkommen von aktiv sensibilisierten Meerschweinchen werden sowohl passiv als auch aktiv sensibilisiert (eine kombinierte Sensibilisierung). *Cionini*¹³⁾ untersuchte einmal die erbliche Anaphylaxie bei Meerschweinchenjungen, die von mit Ovalbumin sensibilisierten Müttern abstammten, und konnte diesen anaphylaktischen Zustand weder als einen typisch aktiven noch als einen regelmäßig passiven bezeichnen. Er meinte daher, diese Anaphylaxie dürfte eine ganz eigenartige Form repräsentieren, die sich von der aktiven wie von der passiven prinzipiell unterscheidet. Diese Meinung *Cionini's* dürfte sich aus der oben erwähnten Anschauung einer kombinierten Sensibilisierung von selbst erklären.

Früher nahmen mehrere Autoren an, daß die hereditäre Anaphylaxie nichts anderes sei als eine besondere Form der passiven Anaphylaxie, und zwar auf Grund der Voraussetzung, daß der diaplazentale Übergang der heterogenen Proteine nicht immer mit Sicherheit nachgewiesen werden kann, und daß, wie *Otto*³⁷⁾ bei Meerschweinchenjungen sah, der hereditär anaphylaktische Zustand schnell aus den neugeborenen Jungen verschwindet. Nach meiner Erfahrung aber laufen das Präzipitin und der anaphylaktische Anti-

körper, die bei wiederholter Sensibilisierung mit einer winzigen Antigenmenge oder bei perkutaner Sensibilisierung mit Antigen-salbe gebildet werden, bei noch im Wachsen begriffenen und erwachsenen Meerschweinchen meist binnen 9 Wochen ab. Bei letzteren Sensibilisierungen konnte ich ein äußerst starkes Präzipitin sowie einen hochgradigen anaphylaktischen Zustand erzielen, und zwar scheint dabei die häufige oder dauernde Einführung einer winzigen Menge Antigen ins Blut des Versuchstieres eine unentbehrliche Bedingung zu sein. Daß bei diesen Sensibilisierungen der Muttertiere deren Nachkommen sowohl passiv als auch aktiv äußerst stark sensibilisiert werden können, ist also ganz leicht verständlich. Doch wie soll bei den Jungen der einmal subkutan sensibilisierten Mutter ein oft erstaunlich hoher anaphylaktischer Zustand in Erscheinung treten können? Diese Frage will ich folgendermaßen erklären.

Zuerst habe ich bei gesunden Meerschweinchen die Aufenthaltsdauer des Antigen im Blut nach der Sensibilisierung mit dem Pferdeserum festgestellt. Zu diesem Zwecke stellte ich durch besondere Immunisierungsweise ein Kaninchenantiserum für Pferdeserum her, das einen äußerst starken Präzipitinwert besitzt und, damit das Präzipitin im Meerschweinchenserum nicht reagieren kann, einen möglichst winzigen Antigenrest enthält. Das für meinen Versuch verwandte Kaninchenantipferdeserum besitzt einen außerordentlich hohen Präzipitintiter, der gleich unten bezeichnet ist, und zwar bleibt der Titer nach *Uhlenhuthscher* Methode bei der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung bis 1:25 ganz unverändert.

nach <i>Uhlenhuthscher</i> Methode	nach <i>Ogatascher</i> Methode
1 : 250,000	B. z. 1 : 5,000
	V. t. 1 : 250

Läßt man die Gruppenreaktion zwischen Antipferdeserum und normalem Meerschweinchenserum außeracht: d. h. bestimmt man nach gewöhnlicher *Uhlenhuthscher* Methode den Antigengehalt (Pferdeserum) des Meerschweinchensersums, so kommt man zu einem unerwarteten Fehlschluß. Ich habe also vor dem Versuch dieses Verhältnis genau geprüft und folgenden Befund bekommen.

Das hoch immunisierte Antipferdeserum reagiert mit normalem Meerschweinchenserum in Gruppenreaktion so weit, daß 10-fach verdünntes Antipferdeserum mit 50-250-fach verdünntem Meerschweinchenserum (Nebenantigen) noch reagierbar ist; doch zeigt 20-fach verdünntes Antiserum keine Gruppenreaktion mehr.

Mrs.-Verd. \ Antipfs.-Verd.	1	2	5	10	25	50	100	250	500	1,000
	1:1	1:2	1:5	1:10	1:25	1:50	1:100	1:250	1:500	1:1,000
1:1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	-
1:2	-	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	-
1:5	-	-	+	+	++	++	++	+	++	-
1:10	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
1:20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Mrs. Verd. = Meerschweinchenserumverdünnung.

Antipfs. Verd. = Antipferdeserumverdünnung.

Die 25-fach verdünnte Antiserumlösung besitzt noch einen Titer von 1:250,000 auf Pferdeserum (Antigen). Auf Grund dieses Befundes habe ich 20-fach verdünnte Antiserumlösung zur Anwendung gebracht. Mit dieser Antipferdeserumlösung habe ich bei vielen, mit verschiedenen Mengen von Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen mittels der Präzipitinreaktion die Aufenthaltsdauer des Antigens (Pferdeserum) im Blut genau untersucht. Die Versuchsergebnisse sind unten zusammengefaßt.

Antigenmenge für Sensibilisierung (einmal subkutan).	Aufenthaltsdauer des Antigens im Meerschweinchenblut.
1.0 cc Pferdeserum	über 60 Tage
0.5 „ „	„ 60 „
0.1 „ „	49-67-81 „
0.05 „ „	49-68 „
0.02 „ „	46-70 „
0.01 „ „	46-49 „
0.001 „ „	21 „

Bei subkutaner Sensibilisierung von Meerschweinchen mit einer relativ kleinen Menge von Antigen (0.01 - 0.02 cc Pferdeserum) wird eine Spur von Antigen öfters noch 46-70 Tage nach der Injektion im Tierblut mittels Präzipitinreaktion sicher nachgewiesen. Man kann auch vermuten, daß sich danach ein weit winzigeres Antigen, das mittels Präzipitinreaktion nicht mehr reagierbar ist, noch eine Zeit lang im Tierblut befindet.

Katayama & Matsuzawa¹⁶⁾ konnten in der letzten Hälfte der Schwangerschaftsdauer die Meerschweinchenembryone direkt von außen unblutig sensibilisieren und die Anaphylaxie der neugeborenen Jungen nachweisen; das Muttertier jedoch bleibt nicht anaphylaktisch, weil ein Übergang des anaphylaktischen Antikörpers aus dem fötalen in den mütterlichen Organismus undenkbar

ist. Die Schwangerschaftsdauer des Meerschweinchens beträgt im allgemeinen 64–70 Tage, und in der letzten Hälfte der Gravidität scheinen die fötalen Organe, die sich an der Antikörperbildung beteiligen, auffallend entwickelt zu sein. Wenn man ein weibliches Meerschweinchen kurz vor und nach der Konzeption mit einer kleinen Menge Antigen sensibilisiert, dann findet sich in der letzten Hälfte der Schwangerschaftsdauer noch eine Minimaldosis von Antigen in der mütterlichen Zirkulation, und ein Teil davon mag durch die Plazenta hindurch von der Mutter auf die Frucht dauernd übergehen, womit der Fötus stark sensibilisiert werden und einen ungewöhnlich hohen anaphylaktischen Zustand durch aktive Sensibilisierung erlangen kann.

Falls die Geburt bald nach der Sensibilisierung erfolgt und der Antikörper bei der Mutter sowie bei den Kindern noch nicht oder nur wenig gebildet ist, kann man nach Ablauf einer gewissen Frist bei ihnen allen eine starke Antikörperbildung konstatieren (Tab. 1, Nr. 1, 2. Tab. 2, Nr. 6, 7). Aus dieser Tatsache könnte man den Schluß ziehen, daß der Fötus in utero von der aktiv sensibilisierten Mutter mit einer verschwindend kleinen Menge von Antigen dauernd sensibilisiert werden kann. Bei dieser intrauterinen activen Sensibilisierung hängt auch der Anaphylaktisierungsgrad von der Antigenmenge ab: sie darf nämlich weit winziger als bei dem erwachsenen Tier sein, um noch einen stark anaphylaktischen Zustand erzeugen zu können. Erfahrungsgemäß scheint es, daß es den optimalen Bedingungen entspricht, wenn die Mutter mit 0.001–0.1 cc Pferdeserum 50–80 Tage ante partum sensibilisiert wird. Es mag für die Sensibilisierung des Fötus eine solch kleine Menge von Antigen ausreichend sein, daß man sie mittels der Präzipitinreaktion nicht mehr nachweisen kann.

Ich habe bei dieser Untersuchung eine minimale tödliche Reinjektionsdosis von 0.0016 cc erzielt, die einer Bindungszone von 1:5,000 entspricht. Bei diesem Falle war die Mutter mit 0.005 cc Pferdeserum 64 Tage ante partum sensibilisiert worden. *Dörr & Seidenberg*³⁵⁾ konnten die tödliche Reinjektionsantigenmenge bei der hereditären Anaphylaxie bis zu 0.001–0.0008 cc Pferdeserum senken, wenn die Mütter mit 0.002–0.01 cc Pferdeserum 68–87 Tage ante partum sensibilisiert worden waren. Solch ein ungewöhnlich hoher Grad des anaphylaktischen Zustandes mag in utero durch aktive dauernde Sensibilisierung mit einer äußerst winzigen Menge Antigen von dem Fötus erzeugt werden, denn die mütterlichen Antikörper waren bei meinen Versuchen weit schwächer als die kindlichen, und die Mütter reagierten auf die intravenöse Reinjektion einer Antigenmenge, die im Vergleich zu der Zonenmenge der Kinder

5–10 mal so groß war, mit nur leichten anaphylaktischen Symptomen (Tab. 3, Nr. 6, 7, 8). Bei der intrauterinen Sensibilisierung verrät die Verschiedenheit der Bindungszonen der mütterlichen und der kindlichen Präzipitine die aktive Natur der Immunisierung, da bei der passiven Sensibilisierung die beiden Bindungszonen ganz übereinstimmen sollten. Deswegen stützt dieses Versuchsergebnis noch mehr meine Ansicht, daß wiederholtes oder dauerndes Einbringen einer winzigen Menge Antigen in die Zirkulation des Tieres eine äußerst starke Antikörperbildung sowie einen hoch anaphylaktischen Zustand verursachen kann.

Zusammenfassung.

1. Falls das Pferdeserum einem trächtigen Meerschweinchen eingespritzt wird, geht ein kleiner Teil davon durch die Plazenta hindurch in die fötale Zirkulation über.

2. Die Föten des aktiv sensibilisierten Meerschweinchens können ebenfalls, wie die Mutter, den Antikörper aktiv bilden. Deshalb können dabei die Eigenschaften (d. i. die Bindungszonen) der Präzipitine von der Mutter und den Jungen von einander ganz verschieden sein.

3. Bei der aktiven Sensibilisierung des Muttertieres geht ein Teil des Antigens durch die Plazenta von der mütterlichen in die fötale Zirkulation über und die Frucht wird mit einem winzigen Antigen dauernd sensibilisiert; infolgedessen kann man bei dem Jungen einen äußerst hochgradig anaphylaktischen Zustand hervorrufen, bei dem die minimale tödliche Antigenreinjektionsmenge zum niedrigsten Grade herabsinkt.

4. Die hereditäre Anaphylaxie würde durch eine kombinierte (aktive und passive) Sensibilisierung verursacht und nicht durch eine passive allein. Wenn der aktiv gebildete Antikörper des Jungen wegen des Überwiegens des von der Mutter übergebenen Antikörpers bedeckt wird, so scheint es, als ob eine passive Sensibilisierung zustande gekommen sei; aber unter besonderen Umständen können die mütterlichen und kindlichen Präzipitine von einander an der Bindungszone verschieden sein, und dann kommt mit Sicherheit eine aktive Sensibilisierung des Jungen in Betracht.

Am Schluß dieser Abhandlung gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. *M. Ogata*, für seine freundliche und wohlwollende Anleitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

- ¹ *Merkel*, München. med. Wschr. Nr. 8, S. 329, 1904. — ² *Gnyer & Smith*, Journ. of Inf. Diseases. Vol. 35, p. 567, 1924. — ³ *Liepmann, Mertens & Silfvast*, Handb. d. pathol. Mikroorg. von Kolle, Kraus & Uhlenhuth, Bd. 1, 2, S. 1109. — ⁴ *Namekawa*, Zika-Zasshi Nr. 337, S. 957, Nr. 342, S. 2042, 1928. — ⁵ *S. Kashiwabara*, Nihon-Biseibutsu-Gakkai-Zasshi Bd. 19, S. 1211, 1925. — ⁶ *Sakaki*, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 530, S. 142, Nr. 531, S. 212, 1931. — ⁷ *Sasaki*, Arbeiten aus der Med. Univers. Okayama Bd. 1, Heft 4, 1930. — ⁸ *Rosenau & Anderson*, Hyg. Labor. Washington Bull. Nr. 36, 1907. — ⁹ *Otto*, Zeits. f. Hyg. Bd. 95, S. 378, 1922. — ¹⁰ *Gay & Southard*, Journ. of Med. Res. Vol. 11, S. 143, 1907. — ¹¹ *Lewis*, Journ. of exp. Med. Vol. 10, p. 1, 608, 1908. — ¹² *Schenk*, München. med. Wschr. Nr. 48, S. 2514, 1910. — ¹³ *Cionini*, zitr. n. Dörr, Kolle-Wassermann's Handbuch d. pathol. Mikroorg. Bd. 1, 2, S. 841, 1929. — ¹⁴ *Vaughan & Wheeler*, Journ. of Inf. Diseases. Vol. 4, p. 476, 1907. — ¹⁵ *Ratner, Jackson & Gruchl*, Journ. of Immunol. Vol. 14, p. 249, 1927. — ¹⁶ *Katayama & Matsuzawa*, Aichi-Igakkai-Zasshi Bd. 31, S. 1014, 1924. — ¹⁷ *Neuhausz*, Berlin. klin. Wschr. Nr. 24, S. 389, 1886. — ¹⁸ *Gaeltgens*, München. med. Wschr. Nr. 6, S. 288, 1909. — ¹⁹ *Kubr*, Deutsch. med. Wschr. Nr. 6, S. 239, 1907. — ²⁰ *Freund & Lewy*, Berlin. klin. Wschr. Nr. 25, S. 539, 1895. — ²¹ *Ernst*, Beiträge z. path. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 8, S. 188, 1890. — ²² *Rehr*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 19, S. 420, 1885. — ²³ *Novy & Knapp*, Journ. of Inf. Diseases. Vol. 3, p. 291, 1906. — ²⁴ *Levy*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26, S. 155, 1890. — ²⁵ *Katsuya & Uchino*, Nihon-Fujinka-Gakkai-Zasshi Bd. 22, Nr. 5, 1927. — ²⁶ *Komaki*, ebenda Bd. 23, Nr. 5, 1928. — ²⁷ *Ascoli*, Hoppe-Seyler's Zeits. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 498, 1902. — ²⁸ *Holford*, zitr. n. Ratner u. a., Journ. of Immun. Vol. 14, p. 249, 1927. — ²⁹ *Ratner, Jackson & Gruehl*, Proc. soc. exptl. Biol. and Med. Nr. 23, p. 327, 1926. zitr. n. Ratner u. a., Journ. of Immun. Vol. 14, p. 249, 1927. — ³⁰ *Scaffidi*, zitr. n. Dörr, Kolle-Wassermann's Handbuch d. Patholog. Mikroorg. Bd. 1, 2, S. 841, 1929. — ³¹ *Yurino*, Fukuoka-Ikadaigaku-Zasshi Bd. 19, Nr. 3, 1926. — ³² *Teramoto*, Hokuetsu-Igakkai-Zasshi Nr. 264, S. 793, 1925. — ³³ *Römer*, zitr. n. Ratner u. a., Journ. of Immun. Vol. 14, p. 249, 1927. — ³⁴ *Kuttner & Ratner*, zitr. n. Ratner u. a., Journ. of Immun. Vol. 14, p. 249, 1927. — ³⁵ *Dörr & Seidenberg*, Zeits. f. Immunitätsf. Bd. 69, S. 169, 1930-1931. — ³⁶ *Ogata*, Kongressberichte d. l. hyg., mikrobiol. u. parasitol. Generalversammlung in Japan 1927. — ³⁷ *Otto*, München. med. Wschr. Nr. 34, S. 1665, 1907. — ³⁸ *Buglia*, Biochem. Zeits. Bd. 48, S. 362, 1913. — ³⁹ *Nattan, Larrier & Bichard*, zitr. n. Sakaki, Shakai-Igaku-Zasshi Nr. 530, S. 142, 1931. — ⁴⁰ *Nagai*, Nihon-Fujinka-Gakkai-Zasshi Bd. 24, Nr. 6, 1929. — ⁴¹ *Lochhead*, Gynäkol. Rundschau Heft 2, S. 95, 1910. — ⁴² *Nakayama*, Nihon-Fujinka-Gakkai-Zasshi Bd. 16, S. 455, 1921. — ⁴³ *N. Kashiwabara*, ebenda Bd. 11, Nr. 2, S. 208, 1916. — ⁴⁴ *Lewis & Loomis*, Journ. of exp. Med. Bd. 41, S. 327, 1925.