(Aus dem deutschen hygienischen Institut und der deutschen Augenklinik zu Prag.)

Studien zur sympathischen Ophthalmie.

I. Wirkung von Antigenen vom Augennern aus.

Von
Prof. Elschnig
in Prag.

Die Arbeiten über die Pathogenese der sympathischen Ophthalmie scheinen auf einen toten Punkt gekommen zu sein. Wohl hat Roemer¹⁾ in geistvoller Weise alles zusammengetragen, was für die mykotische Natur derselben sprechen kann, wohl ist durch zahlreiche anatomische Untersuchungen der jüngsten Zeit eine gewisse Spezifität des anatomischen Befundes erwiesen worden. Aber es ist einerseits die Tatsache nicht zu verschweigen, dass auch bei spontan entstandener, nicht durch Verletzung bedingter chronischer Iridochoroiditis, welche in langem Verlaufe nicht zu sympathischer Ophthalmie geführt hat, das gleiche anatomische Bild nachgewiesen wurde, und andererseits ist es auffällig, dass bei dem hohen Stande der bakteriologischen Technik, sowohl bezüglich Kultur, als auch bezüglich färbereichen Verfahrens, bisher ein Infektionserreger nicht nachgewiesen werden konnte.

Ich habe es daher unternommen, einen Gedanken, den Prof. O. Bail ausgesprochen, weiter zu verfolgen, und kann im Nachfolgenden vorläufig über den ersten Teil der daraus entsprungenen Untersuchungen referieren. Ich möchte vorausschickend bemerken, dass die Untersuchungen unter der ständigen Kontrolle und werktätigen Förderung des Prof. Bail ausgeführt wurden, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank sage.

Der vorliegende Teil beschäftigt sich mit der Frage, ob und in

¹⁾ Roemer, P., Arbeiten aus dem Gebiete der sympathischen Ophthalmie. Arch. f. Ophth. Bd. LV. S. 302. 1902.

Siehe auch zur Nodden, Bakteriologische Blutuntersuchungen bei sympathischer Ophthalmie usw. Arch. f. Ophth. Bd. LXII. S. 194. 1906.

welcher Weise eventuell im Auge vorhandene Antigene in den Organismus übergehen und auf denselben reaktiv einwirken können. Ich vermeide den Ausdruck „Toxine“, um nicht für die Art der giftigen Substanz zu präjudizieren.

Zur Klarstellung dieser Frage war es nötig zu studieren, ob und in welcher Weise vom Auge aus, bzw. durch Injektion von reagierenden Substanzen ins Auge die Erzeugung entsprechender Reaktionsprodukte im Serum veranlasst wird, also kurz gesagt, ob ins Auge eingebrachte Substanzen eine antigene Wirkung im Blutserum erkennen lassen.

Über die antigene Wirkung vom Auge aus liegen in der Literatur bisher nur ganz vereinzelte Untersuchungen vor. Die grundlegende Beobachtung stammt von Ehrlich¹⁾ und wurde von Roemer²⁾ genauer erforscht, dahingehend, dass vom Conjunctivalsack aus mit Abrin allgemeine Immunität erzeugt werden kann. Dieser Nachweis ist eigentlich nur eine Bestätigung für die Tatsache, dass von der Conjunctiva aus, wie von andern Schleimhäuten, fremde Substanzen in den Kreislauf aufgenommen werden, und ist daher für unsere Frage ebensowenig von Bedeutung, wie der in jüngster Zeit durch Gebb³⁾ erbrachte Nachweis, dass von der Bindehaut aus eine allgemeine Immunisierung mit Phytotoxinen (Ricin, Diphtherie- und Tetanustoxin) möglich ist. Ebenfalls nicht beweiskräftig für die Antikörper erzeugende Wirkung von im Auge vorhandenen oder dahin gebrachten Antigenen sind die Beobachtungen Loefflers⁴⁾, der durch Impfung der Cornea mit virulenten Mäuse-Septikämiebacillen allgemeine Immunität erzeugen konnte, da es sich hier wahrscheinlich um ein rasches Übergehen der Bacillen in die allgemeine Blutbahn gehandelt haben dürfte; wenigstens wird berichtet, dass bei Cornea-Impfung nicht nur die Iris, sondern auch die äusseren Teile des Auges oft bis zum Ohre hin an der Entzündung teilgenommen haben,

¹⁾ Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 32 u. 44, 1891.

²⁾ Roemer, P., Experimentelle Untersuchungen über Abrin-(Jequiritol-)Immunität als Grundlage einer rationellen Jequiritytherapie. Arch. f. Ophth. Bd. LII. S. 72. 1901.

³⁾ Gebb, H., Aktive Immunisierung vom Conjunctivalsack aus mittels Toxinen. Arch. f. Augenheilk. Bd. LXIV. S. 310. 1909.

⁴⁾ Loeffler cit. nach Roemer, Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche der Serumtherapie bei Ulcus corn. serpens. Arch. f. Ophth. Bd. LIV. S. 1671. 1902.

und dass die Tiere meist recht schwer krank sind, in einzelnen Fällen sogar eingehen.

Die ersten verwertbaren Angaben über die antigene Wirkung vom Augeninnern aus sind von v. Dungern¹⁾ beigebracht worden. v. Dungern hat zu seinen Untersuchungen das Plasma von Maja squinado verwendet. Er injizierte Maja-Plasma in die vordere Kammer des Kaninchenauges, konnte aber nur in wenigen Fällen eine antigene Wirkung, nämlich Erzeugung von Präcipitin im Blute erzielen. Der Umstand, dass er in einem Falle 8 Tage post injectionem im Kammerwasser des injizierten Auges sehr starken Präcipitingehalt feststellen konnte, während das Blutserum noch keine präcipitierende Wirkung zeigte, führt v. Dungern zu der Ansicht, dass der im Humor aqueus gefundene Antikörper im Auge selbst erzeugt worden sei. Über die Richtigkeit der letzteren Annahme können wohl erst ausgedehntere und genaue Versuche Aufschluss geben.

Über eine kleine Zahl einschlägiger Versuche berichtet A. Leber²⁾. Er injizierte bei einem Tiere $\frac{1}{4}$ Öse abgetöteter Cholera-vibrionen in die Vorderkammer und fand nach 3 Tagen im Kammerwasser des behandelten Auges einen Agglutinationstiter von 1:20, in dem des unbehandelten von 1:5, im Serum einen solchen von 1:10. Bei einem andern nach 7 Tagen untersuchten Kaninchen konnte im Kammerwasser beider Augen keine Spur von Agglutination nachgewiesen werden, während eine solche im Serum noch 1:500 deutlich vorhanden war.

Ein weiterer Versuch wurde in der Weise ausgeführt, dass eine gleiche Quantität abgetöteter Cholera-kultur zu allgemeiner Immunisierung jeweilig intraperitoneal, intrapleural und in die Vorderkammer eingeführt wurde. Am 9. Tage wird an beiden ersteren Tieren durch intrapleurale, bzw. intraperitoneale Einbringung von Aleuronatbrei Exsudat erzeugt, am 10. Tage wurde das Blutserum, die Exsudate und der Humor aqueus in entsprechender Verdünnung zur Plattenkultur lebender Cholera-vibrionen verwendet und der Nachweis dadurch erbracht, dass die Antikörperbildung sowohl in der Vorderkammer, als auch in dem Blutserum des von der Vorderkammer aus behandelten Tieres eine geringere war, als im Exsudate, bzw. im Serum der beiden andern Tiere.

Diese Versuche scheinen mir nicht exakt genug, um die Tatsache

¹⁾ v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1903. S. 113.

²⁾ Leber, A., Immunitätsverhältnisse der vorderen Augenkammer. Arch. f. Ophth. Bd. LXIV. S. 414. 1906.

als erwiesen hinstellen zu können, dass von der Vorderkammer aus sehr leicht und schon mit sehr kleinen Dosen von Cholerabacillen-emulsion eine antigene Wirkung erzeugt werden könnte. Meine eigenen Versuche, in denen ich vielfach grössere Dosen zur Impfung verwendete und trotzdem nur eine relativ geringfügige Antikörperbildung erzielen konnte, sprechen direkt dagegen. Wir kommen später noch hierauf zurück.

Eigene Untersuchungen über die antigene Wirkung artfremder Stoffe vom Augeninnern aus.

Wir haben uns auf die am leichtesten quantitativ nachweisbare antigene Wirkung fremder Blutarten und der Leibessubstanzen des Choleravibrio beschränkt. Die Einspritzung ins Auge wurde in der Weise vorgenommen, dass nach Kokainisierung mit einer möglichst feinen Nadel einer Pravazschen Spritze zuerst intralamellar, nach etwa 2 mm langem Stichkanal erst durch die ganze Corneadicke in die Vorderkammer eingestochen, das Kammerwasser zum Abfluss gebracht und dann die fremde Substanz injiziert wurde. Beim raschen Zurückziehen der Nadel entleerte sich meist nicht ein Tropfen der injizierten Flüssigkeit aus dem Auge. Zur Injektion in den Glaskörper wurde nach wenigen andern Versuchen folgender Modus gewählt: Die Pravazsche Spritzenadel wird schräg durch die Cornea nahe ihrem Scheitel in die Vorderkammer eingeführt, das Kammerwasser abfließen gelassen und dann rasch die Nadel in der Pupille durch die Linse hindurch in den Glaskörper eingestochen. Auf andere Weise war es nicht möglich, ohne schwere Verletzung der äusseren oder inneren Augenmembran die Injektion in den Glaskörper auszuführen. Verletzung blutgefässführender Teile des Auges, sowie Überschwemmung des Bindehautsackes mit den zur Injektion verwendeten Körpern wurde tunlichst vermieden. Versuche, in denen es zu einer eitrigen Entzündung kam, wie dies besonders bei den ersten Injektionen einigemal vorkam, wurden selbstverständlich nicht weiter in Betracht gezogen.

1. Antigene Wirkung fremder Blutarten vom Auge aus.

a. Hammelblut.

Nur wenige Versuche wurden mit Hammelblut ausgeführt und zwar nur von der Vorderkammer aus; zwei von ihnen führe ich an.

Vor der Injektion wurde der hämolytische Titer des Kaninchenserums untersucht, dann 2 Teilstriche konzentrierter gewaschener

Hammelblutaufschwemmung in die Vorderkammer injiziert, 10 Tage nach der Injektion dieselbe Feststellung neuerlich vorgenommen. Tabelle 1 gibt über einen der Versuche Aufschluss.

Tabelle 1.

Serum 56°	Komplement	Hammelblut 5%	Vorderkammertier			Kontrolltier (intraper.)
			Vor der Inj.	10. Tag p. I. Inj.	10. Tag p. II. Inj.	
0,40	0,10	1,0	k.	—	—	—
0,20	0,10	1,0	„	—	—	—
0,10	0,10	1,0	schwach	k.	—	k.
0,05	0,10	1,0	0	k.	—	k.
0,01	0,10	1,0	—	k.	k.	k.
0,005	0,10	1,0	—	stark	k.	k.
0,001	0,10	1,0	—	0	f. k.	f. k.
0,0005	0,10	1,0	—	0	deutlich	deutlich
—	0,10	1,0	0	0	0	0

Vorderkammertier zweimal je 0,20 ccm konz. Hammelblut in die linke Vorderkammer.

Kontrolltier: einmal 0,20 ccm konz. Hammelblut intraperitoneal.

Kontrollversuche durch Injektion einer gleichen Quantität Hammelblut intraperitoneal ergab einen wesentlich höheren Titer des Serums bei der letzteren Applikationsart.

Es ergibt sich aus den Versuchen, die nur in einer relativ kleinen Zahl ausgeführt wurden, dass Schafblut von der Vorderkammer aus eine sehr starke antigene Wirkung entfaltet, eine Wirkung, welche anscheinend, wie die beiden angeführten Versuche zeigen, um so intensiver ist, je höher schon vorher der hämolytische Titer des betreffenden Tieres war. Zweifellos bleibt aber auch dann die antigene Wirkung hinter der von der Bauchhöhle aus noch zurück. Mit Rücksicht darauf, dass das normale Kaninchen schon an und für sich reichlich Amboceptoren für Schafblut besitzt, wurde die grösste Zahl einschlägiger Versuche mit Rinderblut ausgeführt.

Das Auge verhält sich relativ torpid gegenüber der Injektion, die Blutkörperchen umgeben sich mit einer zarten Fibrinflocke und waren gewöhnlich in wenigen Tagen fast spurlos resorbiert.

b. Versuche mit Rinderblutkörperchen in der Vorderkammer.

Es wurde in allen Fällen vorerst das Blutserum der Tiere auf hämolytische Amboceptoren untersucht, und war jeweilig das inaktivierte Serum in Konzentrationen 0,40—0,10 mit 1 ccm 5% Rinderblutkörperchen und 0,10 Meerschweinchenkomplement wirkungslos.

Nach der ersten Injektion war der hämolytische Titer bei gleicher Versuchsanordnung auf 0,01—0,05 gestiegen. Sowohl durch die Injektion einer gleichen Blutmenge nach 10 Tagen in die zweite Vorderkammer, als auch durch die Injektion in dieselbe Vorderkammer, wurde der hämolytische Titer des Serums wesentlich gesteigert, aber im letzteren Falle ganz wesentlich geringer, als bei Injektion in das normale zweite Auge (Tab. 2 und 3)!

Tabelle 2.

Serum (inaktiv)	Komple- ment	Rinder- blutkörper- chen 5%	Vor der I. Injekt.	22. XI. 09	3. XII. 09
0,40—0,20	0,10	1,0	0	—	—
0,10	0,10	1,0	0	k.	k.
0,05	0,10	1,0	—	stark	k.
0,01	0,10	1,0	—	Spur	f. k.
0,005	0,10	1,0	—	0	stark
0,001	0,10	1,0	—	—	deutlich
0,0005	0,10	1,0	—	—	0
—	0,10	1,0	0	0	0

Injektion von 0,2 ccm konzentrierter Rinderblutkörperchenaufschwemmung in dieselbe Vorderkammer 11. XI. und 21. XI. 09.

Tabelle 3.

Serum (inaktiv)	Komple- ment	Rinder- blutkörper- chen 5%	Vor der I. Injekt.	6. XI. 09	23. XI. 09
0,40—0,20	0,10	1,0	0	k.	k.
0,10	0,10	1,0	0	k.	k.
0,05	0,10	1,0	—	f. k.	k.
0,01	0,10	1,0	—	Spur	k.
0,005	0,10	1,0	—	0	k.
0,001	0,10	1,0	—	—	k.
0,0005	0,10	1,0	—	—	k. (nicht aus- titriert)
—	0,10	1,0	0	0	0

Injektion von 0,2 ccm konzentrierter Rinderblutaufschwemmung in die linke Vorderkammer am 27. X. 09, in die rechte Vorderkammer am 13. XI. 09.

Nichtsdestoweniger war der Titer eines mit gleicher Dosis Rinderblut intraperitoneal behandelten Kaninchens, das ebenfalls vorher in der Menge von 0,40—0,10 keine Hämolyse von Rinderblut gezeigt hatte, deutlich höher als bei den in die Vorderkammer injizierten Tieren (Tab. 6 letzte Kolonne rechts).

Ferner wurden Versuche angestellt, durch künstliche Reizung des injizierten Auges die antigene Resorption zu verändern. Sowie die unmittelbar nach der einfachen Injektion eintretende Reizung keinen Einfluss auf die Grösse der antigenen Wirkung hatte, so war auch die Erzeugung eines allerdings milden Streptocockengeschwürs in dieser Hinsicht ohne Einfluss (Tab. 4).

Tabelle 4.

Serum (inaktiv)	Komple- ment	Rinder- blutkör- perchen 5%	Vor der I. Injekt.	21. XI. 09	3. XII. 09
0,40—0,20	0,10	1,0	0	—	—
0,10	0,10	1,0	0	stark	k.
0,05	0,10	1,0	—	deutlich	k.
0,01	0,10	1,0	—	0	f. k.
0,005	0,10	1,0	—	0	deutlich
0,001	0,10	1,0	—	—	0
0,0005	0,10	1,0	—	—	0
—	0,10	1,0	0	0	0

Injektion von 0,2 ccm konzentrierter Rinderblutaufschwemmung in die linke Vorderkammer am 11. XI. und 21. XI. 09. Erzeugung eines Streptocockengeschwürs derselben Hornhaut am 11. XI.

c. Injektionen in den Glaskörper.

Auch vom Glaskörper aus zeigte Rinderblut eine ungefähr gleich grosse antigene Wirkung wie von der Vorderkammer aus. Dies gilt aber nur für die erste Injektion. In fast allen Fällen war dieselbe bei sonst mitunter fast reizlosem Verlaufe von dem Auftreten von Butterglocken-Iris gefolgt.

Dieselbe wurde in den meisten Fällen durch Transfixion behoben und dann am nächsten Tage nach Ausprüfung des Blutserums innerhalb des 10.—14. Tages nach der ersten Injektion eine zweite, bzw. dritte Injektion in den Glaskörper vorgenommen. Die Butterglocke stellte sich immer gleich nach der Injektion wieder her, es kam meist zu Ektasie event. Vaskularisation der Cornea, in keinem der Fälle zu einer Infektion. In allen Fällen ging der hämolytische Titer des Blutserums nach der zweiten Injektion zurück, oder blieb höchstens stationär, oder erlitt nach der dritten Injektion höchstens eine ganz geringe Zunahme.

Das mit gleichen Dosen intraperitoneal behandelte Kontrolltier derselben Serie hatte nach der ersten Injektion einen wenig, nach der zweiten einen wesentlich höheren Titer als die Glaskörpertiere nach der zweiten, bzw. dritten Injektion (Tab. 5 und 6).

Tabelle 5.

Serum (inaktiv)	Komple- ment	Rinder- blutkörper- chen 5%	Vor der I. Injekt.	21. XI. 09	2. XII. 09	23. XII. 09
0,40—0,20	0,10	1,0	0	—	—	—
0,10	0,10	1,0	0	stark deutlich	Spur Spürchen	k. f. k.
0,05	0,10	1,0	—	0	0	0
0,01	0,10	1,0	—	0	0	0
0,005	0,10	1,0	—	0	0	0
—	0,10	1,0	0	0	0	0

Injektion von 0,2 ccm konzentrierter Rinderblutaufschwemmung in den linken Glaskörper am 11. XI., 21. XI. und 13. XII. 09 (Butterglocken-Iris).

Tabelle 6.

Serum (inaktiv)	Komple- ment	Rinder- blutkörper- chen 5%	Vor der I. Injekt.	21. XI. 09	5. XII. 09	23. XII. 09	Kontrollt. (intraper.)
0,40—0,20	0,10	1,0	0	—	—	—	—
0,10	0,10	1,0	0	k.	Spur	f. k.	k.
0,05	0,10	1,0	—	f. k.	0	Spur	k.
0,01	0,10	1,0	—	Spur	0	0	k.
0,005	0,10	1,0	—	0	0	0	stark
0,001	0,10	1,0	—	—	—	—	0
—	0,10	1,0	0	0	0	0	0

Wie Tabelle 5, und intraperitoneal-injiziertes Kontrolltier (einmal injiziert mit 0,20 ccm konzentrierter Rinderblutaufschwemmung).

Es kann daraus also gefolgert werden, dass auch bei Injektionen in den Glaskörper die Resorption in antigener Form, bzw. die antigene Wirkung der Blutkörperchen nur von der Vorderkammer aus erfolgt, da es nur unter dieser Annahme verständlich ist, weshalb bei bestehender Butterglocken-Iris, also bei bestehendem Abschluss zwischen hinterer und vorderer Kammer, das in den Glaskörper injizierte Blut in antigener Hinsicht vollständig oder nahezu vollständig wirkungslos ist.

2. Die antigene Wirkung von Cholerabacillenleibessubstanzen vom Auge aus.

Die Versuche über die antigene Wirkung von Cholerabacillenextrakt und -Emulsion vom Auge aus wurden in viel grösserer Zahl und in grösseren Varianten, zusammen in 6 Serien durchgeführt.

Die in allen später zu berichtenden Versuchen verwendeten Choleraextrakte wurden in der Weise hergestellt, dass vier 24stündige Agar-

kulturen in 8 ccm physiolog. Kochsalzlösung durch 4 Stunden bei 60° extrahiert, sedimentiert und abzentrifugiert wurden. Zur Emulsion für Agglutinationsversuche wurde eine 24 stündige Agarkultur in 20 ccm *NaCl* suspendiert. Das Blut wurde jeweilig am 10.—12. Tage nach der wirksamen Injektion abgenommen, die Versuche teils mit aktivem, teils mit inaktiviertem Serum vorgenommen, und meist an demselben Tiere die Injektion wiederholt; so ist in den Tabellen jeweilig a) das Immunsrum nach der 1., b) nach der 2. Injektion. In folgendem angeführt werden ausschliesslich die Versuche mit inaktiviertem Serum.

Die zur Injektion verwendete Cholerabacillenemulsion wurde in der Art hergestellt, dass $\frac{1}{3}$ 24stündiger Agarkultur in 2 ccm *NaCl* aufgeschwemmt und durch 1 Stunde bei 60° abgetötet wurde. In wenigen Fällen wurde lebende Bacillenemulsion verwendet; sie rief viel stärkere Reizerscheinungen hervor und anscheinend etwas stärkere antigene Wirkung, doch ist der Bericht über diese Fälle in folgendem nicht aufgenommen, da diese Versuche eigentlich für unsere Frage nicht beweisend sind.

In den einzelnen Tabellen sind die selbstverständlich jeweilig vorgenommenen Kontrollen (also beim Agglutinationsversuch die Bacillenemulsion ohne Serum, die Komplementprobe bei der Komplementbindung u. dgl.) nicht angeführt. Die nur anfänglich vorgenommenen bakteriolytischen Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass nach Beendigung des Agglutinationsversuches (durchschnittlich 2 Stunden) Komplement zugesetzt und von 5 zu 5 Minuten mikroskopisch untersucht wurde. Die bakteriolytischen Erscheinungen (Granulabildung) gingen dem Agglutinationsversuche vollkommen parallel, und wurden in den letzten Versuchsreihen deshalb unterlassen. Die bei den ersten Versuchsreihen angestellten Präcipitationsversuche, mit aktivem Serum ausgeführt (z. B. 0,20 Serum + 0,40 Extrakt, bzw. + 0,20 Extrakt), zeigten in der Feinheit ihrer Resultate sich so erheblich gegenüber dem Agglutinationsversuche minderwertig, dass sie gleichfalls später unterlassen wurden.

In einigen der verwendeten Tiere wurde vor der Injektion der Agglutinationstiter des Normalserums für Cholerabacillen festgestellt; es zeigte sich bei Serumdosis 0,15 und 0,10 keine Agglutination.

a. Antigene Wirkung des Choleraextraktes vom Auge aus.

1. Von der Vorderkammer aus.

Injektion von 1—2 Teilstreichen in jede Vorderkammer ergab,

wie Tabelle 7 zeigt, nur eine ganz geringfügige antigene Wirkung, die weitaus übertroffen wurde von der antigenen Wirkung der gleichen Extrakt-dosis bei subcutaner Einverleibung. Die agglutinierende Wirkung des Immunserums ging der Grösse der in die Vorderkammer einverleibten Dosis nicht genau parallel, was sowohl für die in Rede stehenden, als für die späteren Versuche hervorzuheben ist; die höhere Dosis hatte durchaus nicht immer auch entsprechend höhere Wirkung. Die zweite Injektion in dasselbe Auge rief eine ganz enorme Steigerung des Gehaltes des Serums an Immunkörpern hervor. Es ist bemerkenswert, dass Injektionen von Choleraextrakt im allgemeinen nur von relativ geringfügigen Reizerscheinungen am Auge gefolgt waren.

Tabelle 7.

Serum 56°	Emulsion	I		II		Kontrolle (subcutan)
		a	b	a	b	
0,10	1,0	++	++++	++	++++	++++
0,05	1,0	+	++++	+	++++	++++
0,01	1,0	0	++	0	++	++
0,005	1,0	0	++	0	++	0
0,001	1,0	0	+	0	+	0
0,0005	1,0	—	±	—	±	—
0,0001	1,0	—	0	—	0	—

I. Linke Vorderkammer 1, rechte 2 Teilstriche Choleraextrakt 3. XII. 18. XII. jede Vorderkammer je 2 Teilstriche.

II. Beide Vorderkammern je 2 Teilstriche Choleraextrakt. 3. XII. und 18. XII. 09. (a: 10—12 Tage nach der ersten, b: ebenso nach der zweiten Injektion).

Kontrolle: 4 Teilstriche Choleraextrakt 3. XII. subcutan.

Tabelle 8.

Bacillenextrakt im Glaskörper.

Serum	Emulsion	I		II		Kontrolle (subcutan)
		a	b	a	b	
0,10	1,0	+	++++	++++	++++	++++
0,05	1,0	+	++++	++	++++	++++
0,01	1,0	0	++	+	++++	++
0,005	1,0	0	++	0	++++	0
0,001	1,0	0	++	0	++	0
0,0005	1,0	0	++	0	++	0
0,0001	1,0	0	+	0	+	0

I. 3. XII. in den Glaskörper beider Augen je ein Teilstrich Cholerabacillenextrakt; 14. XII. Serum a, 18. XII. Wiederholung der Injektion, 29. XII. Serum b.

II. Ebenso, je 2 Teilstriche Extrakt.

Kontrolle: 4 Teilstriche Extrakt subcutan.

2. Wirkung des Choleraextraktes vom Glaskörper aus.

Die Folgeerscheinungen der Injektion waren hier wesentlich grössere, wohl zum Teile auch zufolge der eintretenden Linsenquellung. Die antigene Wirkung war bei Verwendung grösserer Dosen etwas, aber nicht wesentlich höher, die Wirkung der zweiten Injektion eine wesentlich grössere als bei Einbringung des Antigens in die Vorderkammer. Aber auch hier zeigte es sich, dass die erste Injektion ins Auge in ihrer antigenen Wirkung erheblich schwächer war als die subcutane Einbringung (Tab. 8). Mit Rücksicht auf die geringe Wirkung des Extraktes wurde eine viel grössere Versuchsreihe mit Bacillenemulsion vorgenommen.

b. Antigene Wirkung der Cholerabacillenemulsion vom Auge aus.

Über 6 Paradigmen (Injektion in die Vorderkammer) gibt die Tabelle 9 Aufschluss. Es zeigt sich darin, dass es ziemlich gleichgültig ist, ob dieselbe Dosis auf beide Augen verteilt, oder in ein

Tabelle 9.
Emulsion in der Vorderkammer.

Serum	Emulsion	I	II	III	IV	V	VI	Kontrolle (subcutan)
0,10	1,0	—	+	++	++++	++++	++++	++++
0,05	1,0	++	+	+	++	+++	+	+++
0,01	1,0	+	0	+	+	0	0	+
0,005	1,0	0	0	0	0	0	0	0

I. Je ein Teilstrich Bacillenemulsion in beide Vorderkammern (I. Serie).

II, III. Je 2 Teilstriche Emulsion in die linke Vorderkammer (II. Serie).

IV, V, VI. Je 2 Teilstriche Emulsion in die linke Vorderkammer, III. Serie (die Wirkung aller Injektionen dieser Serie ist grösser als in den vorliegenden Serien).

Kontrolle: 2 Teilstriche Emulsion subcutan (II. Serie).

Auge allein appliziert wird, sowie dass die Wirkung der ersten Injektion wieder eine deutlich schwächere ist als bei subcutaner Einverleibung. Allerdings ist hierzu zu bemerken, dass die Bacillenemulsion niemals ganz flockenfrei, daher nicht so homogen war, dass je ein Teilstrich der Pravazschen Spritze auch jedesmal genau dieselbe Menge von Leibessubstanz der Bacillen enthalten hätte. Jedenfalls dürfte auch bei gleicher Verteilung eine Verschiedenheit der antigenen Wirkung infolge Verschiedenheit der Kulturen in Betracht kommen, obwohl von demselben Stamme unter gleichen Verhältnissen kultiviert wurde.

Auch bei der Injektion von Bacillenemulsion in den Glaskörper ergaben sich analoge Verhältnisse, wie wir sie bei Injektionen mit Extrakt angeführt haben (Tab. 10). Auch hier war die Steigerung des Immunkörpergehaltes im Serum nach der zweiten Injektion eine unverhältnismässig grössere als nach der ersten. Die vielen Unzukömmlichkeiten der Glaskörperinjektion, insbesondere die starken Reizerscheinungen, die auftraten, haben die Zahl dieser Versuche beschränkt und wurden alle weiteren Versuche mit Injektionen in die vordere Kammer ausgeführt.

Tabelle 10.

Serum	Emulsion	I		Kontrolle (subcutan)
		a	b	
0,10	1,0	—	++++	++++
0,05	1,0	±	++++	++++
0,01	1,0	0	++++	+
0,005	1,0	0	++++	0
0,001	1,0	0	++	0
0,0005	1,0	0	+	0

I. 3. XII. Ein Teilstrich Cholerabacillenemulsion in beide Glaskörper injiziert, Serum vom 14. XII: a; 16. XII. Transfixio-Iridis, Wiederholung der Injektion 18. XII., Serum von 29. XII: b.

Kontrolle: 2 Teilstriche Bacillenemulsion subcutan 3. XII., Serum vom 14. XII.

Bei Injektion in die vordere Kammer ergab wieder die zweite Injektion eine sehr wesentliche Erhöhung des Immunkörpergehaltes, aber keinesfalls so stark wie bei Injektion in den Glaskörper und unverhältnismässig schwächer wie bei subcutaner Kontrolle (Tab. 11). Es hat sich ergeben, dass kein wesentlicher Unterschied besteht, ob die zweite Injektion in dasselbe Auge (wenn nur eines primär injiziert worden war) oder in die Vorderkammer des zweiten Auges vorgenommen wurde; doch war immerhin durchschnittlich in letzteren Fällen der Agglutinationstiter ein höherer (Tab. 11). Somit ist die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, die auch schon bei den Injektionen von artfremdem Blute ins Auge angeführt wurde, dass sowohl von einem schon injizierten Auge, als besonders auch von dem zweiten normalen Auge aus die Wirkung injizierter Antigene eine wesentlich höhere ist, wenn das betreffende Tier schon mit demselben Antigen vorbehandelt, also für dasselbe immunisiert ist. Es liess sich aber nicht erkennen, dass diese Erhöhung der antigenen Wirkung

Tabelle 11.

Wirkung der II. Injektion in dasselbe bzw. in das zweite Auge.

Serum	Emul- sion	I		II		III		IV		Kontrolle (subcutan)
		a	b	a	b	a	b	a	b	
0,10	1,0	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++
0,05	1,0	++	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+++
0,01	1,0	+	++	0	+++	0	++	+	++	+
0,005	1,0	0	+	0	++	0	0	0	0	0
0,001	1,0	0	nicht austitriert			0	0	0	0	0

a Serum 10 Tage nach der I., b 10 Tage nach der II. Injektion.

I, II, je ein Teilstrich Bacillenemulsion in die linke, nach 11 Tagen in die rechte Vorderkammer.

III, IV, je zwei Teilstriche Bacillenemulsion in die Vorderkammer desselben Auges injiziert.

Kontrolle: Zwei Teilstriche Bacillenemulsion subcutan.

etwa einer Verminderung der der Injektion folgenden Reizerscheinungen parallel ginge.

Eine ganze Reihe von Versuchen wurde nun zu dem Zwecke angestellt, um festzustellen, ob die antigene Wirkung der eingebrachten Bacillenemulsion von den durch die Injektion selbst hervorgerufenen Reiz- und Entzündungserscheinungen, oder von einem event. vorher bestehenden Reizzustande in irgendeiner Weise beeinflusst wird.

Es hat sich ziemlich eindeutig ergeben, dass bei gleichzeitiger Injektion der Bacillenemulsion und einer gleichen oder grösseren Quantität 5% *NaCl*-Lösung die antigene Wirkung deutlich höher war als bei einfacher Injektion. Für die zweite Injektion war der Zusatz der reizenden Kochsalzlösung von erheblich geringerem Einfluss (Tab. 12). Zwei Versuche, in denen 48 Stunden vor der wirksamen Injektion 2 Teilstriche 5% *NaCl*-Lösung in die Vorderkammer injiziert und dadurch eine geringfügige Iritis hervorgerufen wurde, haben wohl eine etwas das Durchschnittsmass übersteigende, aber nicht absolut höhere Immunkörperbildung im Serum ergeben. Von einem ganz unleugbar die antigene Wirkung steigernden Einfluss dagegen war die Wirkung von subconjunctivalen Injektionen mit 5% *NaCl*-Lösung nach der Vorderkammer-Injektion, wie die folgende Tabelle 13 zeigt; aber auch hier spielen, wie die letzten beiden Kaninchen zeigen, individuelle Verhältnisse eine grosse Rolle.

Es würde dies dafür sprechen, dass gegen die Annahme von v. Dungern die Antikörperbildung nicht im Auge selbst erfolgt. Auf das Studium der noch keineswegs gelösten Frage nach dem Orte der

Tabelle 12.
Emulsion + 5% *NaCl* in die Vorderkammer.

Serum	Emul-sion	I		II		III		IV Kontr. (sub- cutan)	V	VI
		a	b	a	b	a	b			
0,10	1,0	+	+++	+++		+++		+++	+++	+++
0,05	1,0	+++	+++	+++		+++		+++	+++	+++
0,01	1,0	++	++	+	†	+++	†	+	+	0
0,005	1,0	+	+	0		+		0	0	0
0,001	1,0	0	±	—		—		0	0	0

I, 2 Teilstriche Cholerabacillenemulsion + 2 Teilstriche 5% *NaCl* (3. I.).
Serum vom 14. I.: a. Wiederholung der Injektion am gleichen Auge, 10 Tage
darauf Serum b.

II, III, 1 Teilstrich Bacillenemulsion + 2 Teilstriche 5% *NaCl*.

IV, subcutan 2 Teilstriche Emulsion 3. I.

V, VI, 48^h nach Injektion von 2 Teilstreichen 5% *NaCl* in die linke Vorder-
kammer daselbst 2 Teilstriche Bacillenemulsion.

Antikörperbildung konnte ich mich nicht einlassen, um so weniger als
sie für meine Fragestellung von keinerlei Interesse ist. Die wenigen
Versuche, welche — wie ich von vornherein feststelle — zur sicheren
Entscheidung absolut unzureichend sind, die mit dem Kammer-
wasser des injizierten Auges bezüglich dessen Immunkörpergehaltes im
Verhältnis zu dem des Blutserums angestellt wurden, sprechen eher
gegen die lokale Antikörperbildung (Tab. 14). Der Gehalt des Kammer-

Tabelle 13.
Wirkung der subconjunctivalen Injektionen.

Serum	Emul-sion	I	II	III	IV		V	
					vor der Injekt.	10 Tage post injection.	vor der Injekt.	10 Tage post injection.
0,10	1,0	+++	+++	+++	0	+++	0	+++
0,05	1,0	+++	+++	+++	0	+++	0	+++
0,01	1,0	++	+++	+		±		±
0,005	1,0	±	++	0		0		0

I und II: Je 1 Teilstrich Cholerabacillenemulsion in die linke Vorder-
kammer injiziert 20. I. Unmittelbar darauf und mit 2 Tagen Intervallen zwei-
mal je eine subconjunctivale Injektion, $\frac{1}{4}$ Spitze 5% *NaCl*.

III. Dieselbe Vorderkammerinjektion in derselben Serie ohne subcon-
junctivale Injektion, und zwar das Tier mit dem höchsten Titer aus einer gleichen
am 31. I. 10.

Injektionsreihe IV und V sind ein sehr schwächliches und ein kräftiges
Kaninchen, die dieselbe Injektion in je eine Vorderkammer erhielten, IV mit
2 *NaCl*-Injektionen subconjunctival.

¹⁾ Hemmende Zone.

wassers des injizierten Auges war am 11. Tage post injectionem so sehr gegenüber dem Blutserum an Innenkörpern ärmer, dass wohl an lokale Antigenbildung kaum gedacht werden kann.

Mit einer Reihe von Seris wurden, wie schon erwähnt, auch Komplementbindungsversuche gemacht. Doch führe ich nur eine einzige Tabelle an. Vielleicht ist die Reaktion feiner als die Agglutinationsprobe (Tab. 15).

Tabelle 14.

Serum	Emulsion	I	II	III	IV	V
0,10	1,0	+++	+++	+++	+++	+++
0,05	1,0	+++	+++	+++	+++	+++
0,01	1,0	0	0	0	++	+++
0,005	1,0	0	0	0	±	++
Kammerwasser d. injizierten Auges	1,0	0,10:0	0,05:0	0,10:0	0,10:+++	0,08 ±
I. Kammerwasser des norm. Auges	1,0	—	—	—	0,05 ± 0,20:0	0,15:0

Serum und Kammerwasser nach Injektion von Cholerabacillen-Emulsion in eine Vorderkammer (IV und V mit 3 subconjunctivalen [NaCl 5%]-Injektionen am gleichen Auge).

Tabelle 15.

Komplementbindungsversuche.

Ex- trakt ¹⁾	Serum	Kompl. 1:10	Hammelblut 2fach sensib. 5%	I b	II a	III a	V	VI	Norm.- Serum
0,10	0,10	1,0	1,0	0	0	0	0	deutlich	stark
0,10	0,05	1,0	1,0	0	0	0	schwach	stark	k.
—	0,10	1,0	1,0	k.	k.	k.	k.	k.	k.
—	—	1,0	1,0						

komplett

Die vorstehenden Versuche haben also ergeben, dass die Wirkung von ins Auge eingebrachten Antigenen auf das Blutserum eine erheblich geringere ist als bei subcutaner Einverleibung, daher eine vielfach geringere als bei intraperitonealer oder intravenöser Injektion der wirksamen Substanz. Sie haben ferner ergeben, dass die antigene Wirkung eine entschieden grössere ist, wenn das injizierte Tier schon für die eingebrachte Substanz immunisiert ist, endlich dass auch schwere Entzündung des Bulbus die antigene Wirkung injizierter Substanzen wohl schwächt, aber nicht aufhebt, ausgenommen wahrscheinlich bei Injektion in den Glaskörper das Bestehen von Seclusio pupillae.

¹⁾ 1 Kollische Schale: 20 ccm NaCl. Bezeichnungen wie zu Tabelle 12.