Über Echinokokken-Anaphylaxie.

Von

Primararzt Dr. **Johann Hugo Botteri.**

Direktor des Landeskrankenhauses in Sibenik (Sebenico) SHS.

(Eingegangen am 7. Juli 1922.)

Die Echinokokkenkrankheit ist eine in Dalmatien weitverbreitete Invasionskrankheit. In den letzten 20 Jahren haben wir im hiesigen Landesspitale 262 Echinokokkusranke auf ca. 40000 gesamtter Patientenzahl aufgenommen. Weibliche Personen erkranken etwas öfter als männliche (4:3), und zwar wird am meisten das Alter zwischen 20—40 Jahren befallen. Die Lokalisation ist ca. 60 $\frac{0}{0}$ in der Leber, 14 $\frac{0}{0}$ in den Lungen, 7 $\frac{0}{0}$ in der Milz, 7 $\frac{0}{0}$ im Peritoneum, die übrigen Prozente sind in den anderen Organen verteilt. Eine Multiplizität der Echinokokkuseysten in der Leber haben wir in 20 $\frac{0}{0}$ der Fälle beobachten können.

Ähnliche Statistiken liefern auch die anderen Spitäler Dalmatiens.

Parallel damit geht die Infektion des Schlachtviehs. Die Rinder, welche zum großen Teil aus Bosnien kommen, sind von 50—90 $\frac{0}{0}$ infiziert, und zwar am meisten im Herbst und Winter, am wenigsten im Frühjahr und Sommer. Es hängt diese Schwankung der Morbidität vielleicht mit der häufigeren Infektionsgelegenheit im Frühjahr, wo das Gras beim schnellen Emporwachsen die Parasiteneier in die Höhe treibt, zusammen. Natürlich wird die Infektion beim Schlachten erst nach 6—9 Monaten manifest, wenn die Blasen eine bemerkbare Größe erreicht haben. Die Lokalisation derselben ist überwiegend in den Lungen, und zwar fast immer multipel, weniger oft in der Leber. Beim Schafe sind die Verhältnisse ähnlich. Von Ziegen und Schweinen finden wir hingegen höchstens nur 10 $\frac{0}{0}$ infiziert.

Wegen Mangel an wirksamen inneren Medikamenten sind wir auf die chirurgische Therapie angewiesen. Die Technik derselben hat in den letzten Jahren, besonders nach Einführung der präventiven Formolisierung nach Entleerung der Cysten, große Fortschritte gemacht, ist aber sicher noch lange nicht die ideale Behandlung einer solchen Affektion. Die primäre Vernähung und Versenkung der Cyste eventuell mit Capitonage derselben gelingt in der Minderzahl der Fälle. Die meisten hingegen sind den Gefahren einer lang-

wierigen, sekundären Eiterung eventuell mit Gallenfluß aus der marsupialisierten Cyste ausgesetzt. Man muß bedenken, daß man noch immer ca. 15⁰/₀ der marsupialisierten Echinokokkuskranken an der monatelangen Eiterung erschöpft zugrunde gehen sieht. Je größer die Cyste, desto ausgiebiger und länger ist die Eiterung.

Die einzige mögliche Verbesserung der Prognose wäre demnach eine frühzeitige Diagnose, wenn die Cyste noch relativ klein ist. Erstens gelingt bei solchen kleinen Cysten die primäre Reduktion viel leichter und zweitens ist die sekundäre Eiterung nach einer eventuell nötigen Marsupialisation eine viel geringere und kürzere und die Prognose somit eine viel günstigere.

Eine frühzeitige Diagnose ist bei den Lungencysten mit Hilfe der Radioskopie leicht, bei den Cysten in den anderen Organen dagegen nicht. Eine Probepunktion ist auf alle Fälle streng untersagt, denn abgesehen von der möglichen Keimaussäung (*Greffes*) in die durchstoßenen serösen Höhlen, ist nie die Gefahr eines selbst tödlichen anaphylaktischen Choks auszuschließen. Klassisch bleibt der Fall von *Dévé*, wo eine junge Person wenige Stunden nach der Operation einem Chok erlag, welcher auf eine Sensibilisierung infolge einer 26 Tage vor der Operation ausgeführten Probepunktion zurückzuführen war. Erst kürzlich (30. XI. 1921) wurde im Verein der Ärzte in Halle a. S. ein Fall von *Beneke* mitgeteilt, bei welchem ein tödlicher Chok nach einer Laparotomie als Folge einer vor Jahren erfolgten Sensibilisierung durch eine spontan geplatzte Echinokokkuscyste eingetreten ist.

Dem Bedürfnisse einer frühzeitigen Diagnose entspringen viele serologische Reaktionen.

Die Präcipitinreaktion gab in den Händen *Weinbergs* gute Resultate. Sie ist aber doch nur in 35⁰/₀ der Fälle positiv.

Die Meiostragminreaktion von *Ascoli* ist sehr inkonstant. Die *Abderhaldensche* Reaktion gab befriedigende Resultate, ist aber sehr umständlich und heikel.

Die Komplementbindungsmethode von *Bordet-Gengou* wurde von *Ghedini-Weinberg* für die Echinokokkose bearbeitet, sie ist eine der konstantesten, indem sie 82⁰/₀ positive Resultate liefert, muß aber unbedingt einem gut eingerichteten Laboratorium genau wie die *Wassermannsche* Reaktion überlassen werden. Es sind vor kurzem (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 36) sehr gute Berichte über dieselbe von der serologischen Abteilung des Instituts „Robert Koch“ veröffentlicht worden.

Die Eosinophilie ist wenig konstant und dabei nicht spezifisch.

Experimentell wurde die Echinokokkenanaphylaxie von *Weinberg* und *Ciuca* beim Meerschweinchen geprüft. Es gelang diesen Autoren,

sowohl die aktive wie die passive Sensibilisierung regelmäßig zu erzeugen. Die Intracutanreaktion wurde von französischen und italienischen Autoren versucht und geübt (*Boidin, Laroche, Casoni*), aber bis jetzt gar nicht oder nur höchstens sehr oberflächlich wissenschaftlich bearbeitet. Nur einmal erwähnt *Fontano*, einen Menschen aktiv sensibilisiert zu haben. Die passive Übertragung der Allergie hat er nicht versucht und die Desensibilierung ist ihm nicht gelungen.

Der Inhalt der Echinokokkenblasen beim Menschen ist von leicht alkalischer Reaktion und enthält immer Eiweiß, manchmal in Spuren, oft aber in bedeutender Menge bis $2\frac{9}{100}$, ohne daß dabei die geringste Spur Vereiterung, etwa in Form leukocytärer Einwanderung, wahrzunehmen wäre.

Natürlich habe ich dabei nur die Cysten mit wasserklarem Inhalt und ohne Tochterblasen berücksichtigt, weil eben die Bildung der letzteren eine Art Selbstverteidigung des Parasiten gegen irgendeine äußere schädliche Einwirkung darstellt (*Dévé*) und weil damit eine Veränderung nicht nur der Blasenwand, sondern auch des primären Blaseninhaltes doch möglich wäre. Beim Rinde aber enthalten einige der jungen Blasen, welche sich in den Lungen entwickeln, eine Flüssigkeit, welche selbst mit den feinsten klinischen Eiweißproben (*Sulfosalicylsäure*) keine Spur von Trübung ergibt. Sie enthalten auch keine Albumosen, wohl aber Spuren Pepton und ziemlich viel lipide Substanzen.

Entgegen der noch immer von vielen Lehrbüchern angeführten Annahme (*Mohr und Staehelin*), daß die Hydatidenflüssigkeit ein Toxin enthält (*intoxication hydatique*), habe ich mich bei vielen vorsichtig angestellten, quantitativ abgestuften Vorversuchen überzeugen können, daß dieselbe für den Menschen primär nicht toxisch ist. Normale Menschen reagieren weder auf intracutane, noch auf subcutane, noch auf endovenöse Einspritzung von steriler Echinokokkenflüssigkeit in keiner Weise. Es reagieren nur Echinokokkus- kranke darauf. Wäre diese Reaktion eine Toxinüberempfindlichkeit, so müßte erstens mit wiederholten Impfungen eine antitoxische Immunität gelingen und zweitens wäre eine solche atypische Form der Toxinallergie (*Doerr*) passiv nicht zu übertragen. Nun geht aus meinen später erwähnten Versuchen hervor, daß bei der Echinokokken-anaphylaxie weder die erste noch die zweite Voraussetzung zutrifft.

Es handelt sich eben um eine Allergie gegen Eiweißantigene und nicht gegen Toxine.

Nach dem günstigen Ausfall dieser Vorversuche ging ich über, am Menschen zu experimentieren.

Die Berechtigung zu solchen Versuchen fand ich einerseits in der Harmlosigkeit einer Sensibilisierung gegen ein Antigen, mit dem der betreffende Organismus bei der relativen Seltenheit der Erkrankung höchstwahrscheinlich in seinem Leben nie in Berührung kommen wird, und andererseits, wenn auch einmal eine Invasion mit Parasiteneiern doch stattfinden sollte, könnte die Persistenz einer Sensibilisierung nie von Schaden, vielleicht sogar von Nutzen sein.

I. Aktive Anaphylaxie.

Es läßt sich beim Menschen ziemlich leicht eine Sensibilisierung gegen Echinokokkenflüssigkeit auf subcutanem Wege durch eine einmalige, relativ kleine Antigendosis (2—5 ccm), manchmal sogar durch wiederholte intracutane Impfungen von nur 0,10—0,20 Antigen erzeugen, während die Sensibilisierung auf endovenösem Wege schwer und nur mit wiederholten und größeren Dosen zu erreichen ist. In dieser Beziehung sind die Verhältnisse beim Menschen dieselben wie beim Meerschweinchen. *Weinberg* hat nämlich schon vor 9 Jahren festgestellt, daß beim genannten Tiere die Erzeugung der Echinokokkus-anaphylaxie am besten auf subcutanem Wege, schlechter auf peritonealem Wege und am schlechtesten auf endovenösem Wege gelingt. Die Ursache kann die sein, daß bei der intravenösen Zufuhr das Antigen rasch und in starker Konzentration zu den Gewebszellen gelangt und ebenso rasch gebunden wird, während bei der subcutanen Applikationsmethode nur ein geringer Bruchteil des Antigens in langsamem Tempo ins Blut übertritt und auf diese Weise eine langsame, kontinuierliche, dafür aber um so wirksamere Sensibilisierung der in Betracht kommenden Gewebe bewirkt. Merkwürdig ist die Tatsache, daß die Höhe der bei diesen Experimenten an Meerschweinchen angewandten Sensibilisierungsdosen (bei einmaliger Injektion 2 g, bei wiederholten 0,25 g) genau mit denen, welche ich bei der Sensibilisierung des Menschen gegen dasselbe Antigen als nötig gefunden habe, übereinstimmen. Und doch ist der Mensch nicht weniger als 200 mal schwerer!

Einmal ist es mir gelungen, eine Patientin per os zu sensibilisieren und zwar durch Darreichung von 350 g sterilen Antigens auf 7 Tage verteilt. Ich habe das Antigen immer unmittelbar vor dem Essen gegeben, um die Einwirkung der Salzsäure womöglich auszuschalten. Natürlich ist in diesem Falle an kleine Läsionen oder an pathologische Durchlässigkeit der Magendarmwand zu denken.

Die Überempfindlichkeit habe ich mit intracutaner Impfung von 0,1—0,2 steriler Hydatidenflüssigkeit geprüft. Etwa 8—10 Tage nach der sensibilisierenden Einspritzung ist die intracutane Reaktion positiv in Form einer Rötung und Infiltration der Haut von der

Größe eines Fünfkronenstückes, währenddem vor der Sensibilisierung entweder gar keine Reaktion oder nur eine leicht entzündliche Papel von höchstens 1 cm Durchmesser auftritt.

Nun gelingt es sowohl mit der menschlichen eiweißhaltigen wie mit der tierischen eiweißfreien Hydatidenflüssigkeit (bei letzterer viel größere Mengen vorausgesetzt) den Menschen zu sensibilisieren in der Weise, daß er nach einer bestimmten Inkubationszeit eine positive Intracutanreaktion nicht nur bei Impfung mit eiweißhaltigem, sondern auch, obwohl viel schwächer und inkonstanter, bei Impfung mit eiweißfreiem Antigene aufweise.

Ohne die später besprochene Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Anaphylaxie zu berühren, wäre es wohl möglich, daß es sich beim eiweißfreien Rinderantigen um die Wirkung ganz minimaler Eiweißspuren handle, welche nicht mehr chemisch, sondern nur serologisch nachweisbar wären.

Eine physikalische Vorbedingung der Antigenfunktion ist die Wasserlöslichkeit. Es ist daher die irreversible Koagulation durch Erhitzen (Kochen) stets mit einem Verlust des anaphylaktogenen Vermögens verknüpft. Durch einmaliges Aufkochen der Hydatidenflüssigkeit wird ihre anaphylaktogene Wirkung nicht abgeschwächt, wenn dabei das Eiweiß infolge der alkalischen Reaktion nicht ausfällt. Erst wenn man durch Essigsäurezusatz den optimalen Säuregrad erreicht und die Flüssigkeit vom ausgefällten Eiweiß befreit, wird die mit dem Filtrat bei anaphylaktischen Individuen angestellte Intracutanreaktion stark abgeschwächt, ja ganz aufgehoben.

Die Intracutanreaktion ist bei echinokokkuskranken Menschen eine imposante. Ich pflege sie an der Volarseite des Unterarmes in der Weise anzustellen, daß ich mit einer sehr feinen Kanüle streng intracutan 0,10—0,20 Echinokokkusblaseninhalte unter Bildung einer weißen Quaddel einspritze. Ich nehme immer ausschließlich menschliche konservierte Hydatidenflüssigkeit, weil tierische zu inkonstant ist. Ich suche womöglich eine solche Flüssigkeit anzuwenden, deren Eiweißgehalt um 1⁰/₁₀₀ liegt, weil sich mir eine solche Konzentration eben als die optimale erwies. Sie wird bei der Operation in sterile Gefäße aufgefangen, zentrifugiert, das Sediment nicht nur auf Sterilität sondern auch auf etwa eingewanderte Leukocyten (bei Schädigung der Echinokokkusmembran) geprüft und mit 0,5⁰/₁₀ Karbol- oder noch besser 2⁰/₁₀ Chloroformzusatz aufgehoben.

Ich ziehe letzteres vor, weil das Chloroform einen Teil der lipoiden Substanzen in sich aufnimmt und mir dann die Reaktion reiner erscheint.

Selbstverständlich muß die Hydatidenflüssigkeit wasserklar sein. Eine gelbe Farbe derselben verrät Galleinfiltration durch eine nicht

mehr intakte Membran und ist darum eine Flüssigkeit als nicht einwandfreies Antigen zu verwerfen. Tochterblasenbildung ist als defensiver Vorgang der Cyste gegen äußere Schädlichkeiten aufzufassen und weil eben ein solcher aktiver Vorgang leicht Veränderungen auch der primären Hydatidenflüssigkeit setzen könnte, ist eine solche als Antigen nicht zu gebrauchen.

Am Tage nach der Impfung findet man eine manchmal handtellergroße Rötung und Schwellung der Haut an der Impfstelle und zugleich ein subcutanes entzündliches Ödem, welches manchmal die ganze Volarseite des Unterarmes, ja sogar den ganzen Umfang desselben einnimmt. Die Haut fühlt sich heiß an. Dieses Ödem ist oft nach 48 Stunden noch größer, die Rötung hingegen etwas blässer. Die ganze Reaktion klingt meistens am vierten Tage vollständig ab. Die Rötung allein ist nicht als positive Reaktion zu deuten. Nur eine Hautinfiltration von mindestens 5—6 cm Durchmesser, besonders aber ein gleichzeitiges subcutanes Ödem ist als positive Reaktion aufzufassen. Ich muß hier bemerken, daß dieses in erster Linie charakteristische Ödem manchmal bei kachektischen Patienten wenig ausgesprochen ist. Man muß in solchen Fällen eine dicke Hautfalte zwischen den Fingern emporheben und mit einer solchen an der entsprechenden Stelle des anderen Unterarms vergleichen. Auch die Rötung ist bei solchen herabgekommenen Patienten manchmal sehr blaß und von cyanotischer Färbung.

Es kommt nie zu einer Allgemeinreaktion.

Eine positive Cutanreaktion nach *v. Pirquet* oder eine Ophthalmoreaktion nach *Calmette* läßt sich mit dem Antigen nicht erzielen, selbst nicht mit seinem ätherischen Extrakt.

Die Echinokokkusflüssigkeit behält ihre Antigenwirksamkeit monatelang auf der gleichen Höhe, wenn sie gut verschlossen mit 2% Chloroformzusatz aufgehoben wird. Ich besitze ein solches Antigen, welches nach über zwei Jahren noch gut wirksam ist. Die damit angestellte Intracutanreaktion bei Echinokokkusträgern ist streng spezifisch. Den Vorwand, daß es sich dabei um eine einfache Reaktion auf fremdes Eiweiß, daher um eine nicht spezifische Reaktion handle, habe ich durch Impfkontrolle mit Eiereiweiß und artfremden Seris a priori ausgeschlossen. Die Annahme von *Graetz*, daß das Eiweiß der Echinokokkenflüssigkeit kein spezifisches Eiweiß, sondern in die Cyste hinein diffundiertes Serumeiweiß des Wirtes sei und daß es sich somit bei der Echinokokkenanaphylaxie nicht um eine für Echinokokkose spezifische Reaktion, sondern ganz einfach um eine durch artfremdes Eiweiß bedingte Reaktion handelt, ist nach meinen Experimenten am Menschen nicht mehr aufrecht zu halten, da ich mit homologem Antigen gearbeitet habe.

Temporäre Anergie kommt vor, und zwar hauptsächlich, wenn der Echinokokkus vereitert ist. Daß es sich dabei nur um eine allgemein verminderte Reaktivität eines durch die Infektion geschwächten Organismus handelt, beweist die Tatsache, daß, sobald der Patient nach der Operation sich zu erholen anfängt, die Intracutanreaktion wieder positiv wird. Patienten mit multiplen Cysten im Peritoneum (Echinococcosis peritonei), hauptsächlich wenn die Erkrankung unter dem Bilde der Phthisis hydatidea verläuft, reagieren manchmal negativ. In solchen Fällen habe ich beobachtet, daß bei guter Pflege und roborierender Diät die anfangs negative Reaktion in eine positive umschlägt. Man kann diese negative Reaktion bei der Cachexia hydatidea auf verschiedene Weise erklären. In erster Linie kann man an einen dauernden Zustand von Antianaphylaxie denken, bei welchem durch kontinuierlichen Zufluß beträchtlicher Antigenmengen sämtliche spezifische Antikörper sofort bei ihrer Entstehung neutralisiert werden. Zweitens könnte man in solchen Fällen (den Versuchen von *Dale* am Meerschweinchen analog) an einen Verlust der Fähigkeit zur Antikörperproduktion durch eine forcierte, durch längere Zeit hindurch fortgesetzte Überschwemmung mit Antigen denken. In beiden Fällen wäre es doch denkbar, daß durch Hebung der Körperkräfte eine erneute bzw. gesteigerte Antikörperproduktion stattfinden könnte, welche den Umschlag der Reaktion erklären sollte. Ich erkläre mir das Ausbleiben der Reaktion in solchen Fällen ganz einfach durch die verminderte Reaktivität eines kachektischen Organismus.

Eine temporäre Abschwächung der Reaktion tritt nach einer positiven subcutanen Tuberkulinreaktion genau wie auch im Verlaufe von fieberhaften Infektionserkrankungen auf.

Es besteht keine gegenseitige Beeinflussung zwischen der Cutanreaktion v. *Pirquet* bzw. der Intracutanreaktion von *Mantoux* und der Echinokokkusimpfung.

Milchinjektionen, Typhusvaccine, Thyreoidin, Jodkali und Salvarsan sind ohne Einfluß auf die Reaktion.

Es gelingt mit Hilfe der Intracutanreaktion ganz kleine Echinokokkuscysten zu diagnostizieren, was wohl von großer prognostischer Bedeutung ist. So gelang mir schon ein paarmal die Diagnose einer hühnereigroßen Lebercyste, welche durch die Operation bestätigt wurde. Selbstverständlich ist die Prognose in einem solchen Falle eine viel günstigere, als wenn man die Cyste erst später etwa bei Faustgröße und mehr operiert hätte.

Ein anderer Fall mit einer nußgroßen zentralen Lungencyste, ohne daß klinische Anhaltspunkte für das Bestehen etwaiger sonstiger Lokalisation des Parasiten vorhanden wären, bietet eine recht positive Reaktion.

In den letzten Tagen habe ich eine kleine große, rundliche Vorwölbung am rechten Leberrand mit Hilfe der Intracutanreaktion als Echinokokkencyste diagnostiziert. Bei der Operation konnte man die Cyste vom Leberparenchym samt der Pericyste in toto ausschälen und auf diese Weise erst eine wirklich ideale Operation ausführen. Bei späterer Eröffnung der Cyste, welche einen inneren Durchmesser von 38 mm hatte, fand ich eine große Menge Tochterblasen und gefalteter und geschrumpfter Membranen, mit denen die primäre Cyste vollgepfroft erschien. Natürlich in solchen Fällen hätte selbst eine Probepunktion ein negatives Resultat ergeben.

Die Dauer der Überempfindlichkeit ist bei Echinokokkenträgern eine sehr lange. Ich habe viele Patienten gesehen, welche vor zehn Jahren, einer sogar vor 22 Jahren operiert worden waren und klinisch und radioskopisch nichts Pathologisches darboten, welche noch immer stark intracutan reagierten.

Die künstliche Überempfindlichkeit nach den von mir angewandten Sensibilisierungsdosen dauert hingegen etwa 4—8 Wochen.

II. Passive Anaphylaxie.

Mit dem Serum von Echinokokkuskranken ist mir die passive Übertragung der Überempfindlichkeit auf andere Menschen zweimal gelungen. Selbstverständlich habe ich jedesmal, neben der Wassermannschen Reaktion, einen Vorversuch in bezug auf etwaige Hämolyse und Agglutination des Empfängerblutes durch das Spenderserum angestellt. Es waren zur Erzeugung der passiven Anaphylaxie größere Serummengen (130 resp. 300 g) erforderlich, während kleinere keinen Erfolg hatten. Selbst ca. 30 g Antiserum bei einem nur 5 Jahre alten Kinde genügten nicht, um die Anaphylaxie zu übertragen, obwohl das Serum von einem stark reagierenden Echinokokkusträger herstammte. Bei Verwendung größerer Serummengen habe ich ein Gemisch aus mehreren Antiseris eingespritzt. Nach intravenöser Einverleibung trat die passive Anaphylaxie bei der am nächsten Tage ausgeführten Impfung in Form einer starken Reaktion mit ausgedehntem Ödem prompt auf, verlor sich aber sehr bald in der Weise, daß schon die am 4. Tage angestellte Reaktion negativ ausfiel. Bei der subcutanen Antiserumeinverleibung trat hingegen die passive Anaphylaxie erst später, und zwar am 5. Tage, ebenfalls mit einer starken Intracutanreaktion auf. Dieser spätere Eintritt der Überempfindlichkeit ist aus der langsamen Resorption der Serumkolloide bei subcutaner Präparierung ohne weiteres erklärlich.

Merkwürdig ist der Umstand, daß nach intravenöser Präparierung die passive Anaphylaxie nur gegen das homologe eiweißhaltige Antigen, dagegen nicht gegen das heterologe eiweißfreie Antigen ge-

richtet war, während bei subcutaner Präparierung die Überempfindlichkeit gegen beide Antigene, wenn auch in verschiedenem Maße, gerichtet war.

Ich muß hier bemerken, daß die passiv präparierten Patienten am Tage der Präparierung weder gegen homologes noch gegen heterologes Antigen nicht im geringsten reagiert hatten.

Ich erkläre mir dieses verschiedene Verhalten mit der größeren Intensität der passiven Präparierung auf subcutanem Weg dem endovenösen gegenüber. Je intensiver die Präparierung, desto geringer ist ihre Spezifität und desto wahrscheinlicher die Gruppenreaktionen.

Eine lokale passive Gewebsanaphylaxie ist mir nicht gelungen. Ich habe mich dabei des Versuches *H. Küstners*, aber in etwas modifizierter Anordnung, bedient. Im Verlaufe eines Tages habe ich mehrere Male in dieselbe Hautstelle 5 ccm Antiserum intracutan eingespritzt, und jedesmal durch Gummischlauch eine stundenlange passive Hyperämie folgen lassen. Die am nächsten Tage an derselben Stelle angestellte Intracutanreaktion verlief aber bei drei Versuchspersonen genau wie die mit Normalserum angestellte Kontrolle durchaus negativ, was mit der relativen Antikörperarmut im Serum echinokokkuskranker Menschen übereinstimmt.

Andere drei Versuche habe ich in derselben Anordnung mit dem vom citrierten Blute reagierender Echinokokkusträger abzentrierten Plasma angestellt. Dazu habe ich Blut mit hochgradiger Eosinophilie angewandt (34 % bei 10000 Leukocyten), um dabei auch eine eventuelle Mitbeteiligung der im Plasma suspendierten Eosinophilen an dem Zustandekommen der Reaktion zu prüfen. Aber weder diese Versuche noch die intracutane Einspritzung von einem Gemische Antigen und Antiplasma im Verhältnis von 1:5 ergaben positive Resultate.

Die Eosinophilie der Echinokokkuskranken fasse ich mit *E. Schwarz* als einfache anaphylaktische Reaktion auf. Es ist mir gelungen, durch lang fortgesetzte Intracutanimpfungen an Echinokokkusträgern oder Echinokokkusoperierten eine enorme Steigerung der Eosinophilie herbeizuführen, so in einem Falle von 300 auf 3500, in einem anderen von 860 auf 4350! Wäre die Eosinophilie, wie *Lepsky* annimmt, eine unspezifische Abwehrreaktion des Organismus gegenüber dem Eindringen fremder Stoffe ins Blutplasma und nicht eine spezifisch anaphylaktische Reaktion, so möchte auch bei Einverleibung anderer fremden Stoffe eine solche Eosinophiliesteigerung öfters zu konstatieren sein. Eine lokale Steigerung der Eosinophilie im Blute, welches durch Stich aus einer positiven Reaktionsstelle gewonnen wurde, konnte ich dem Fingerbeerblute gegenüber nicht konstatieren. Vielleicht ließe sie sich im Schnitte nachweisen. Wenn

man Antigen und Antiserum in verschiedenen Verhältnissen (von 1:1 bis 1:10) 24 Stunden aufeinander im Thermostat einwirken läßt, so bemerkt man bei Vornahme der Intracutanprobe mit dem Gemische keine Abschwächung der Reaktion. Es findet also im Glase keine bemerkenswerte Bindung zwischen Antigen und Antikörper statt, was wieder auf einen geringen Antikörpergehalt des Echinokokkusträgerserums hinweist. Die Bildung eines anaphylaktischen Giftes *in vitro* ist mir nicht gelungen. Zu einem Antigen Antikörpergemische (1:4) habe ich das doppelte Quantum frischen Komplementes in Form menschlichen Normalserums, um eine eventuelle Komplementarmut des Antiserums auszugleichen, zugesetzt und den nach 24 Stunden Bebrütung entstandenen Niederschlag habe ich normalen Menschen intracutan eingespritzt. Keiner derselben bot die geringste Reaktion dar.

III. Antianaphylaxie.

Eine Desensibilisierung durch lang fortgesetzte intracutane Reaktionen gelingt nicht, auch läßt sich keine Abschwächung der Reaktion damit erzielen. Größere Dosen kann man subcutan wegen der Gefahr einer Nekrose nicht anwenden (Arthussches Phänomen).

In der Hoffnung, die Weiterentwicklung des Parasiten durch eine mit steigenden Antigendosen erzielte Immunisierung aufzuhalten, habe ich, um eine vorbereitende Desensibilisierung zu erreichen, den endovenösen Weg eingeschlagen. Selbstverständlich habe ich mit großer Vorsicht und mit sehr kleinen Dosen angefangen. Nach der Empfindlichkeitsskala von *Doerr* ist das Meerschweinchen gegen die Erzeugung sowohl von aktiver wie von passiver Anaphylaxie am empfindlichsten. Weniger empfindlich, aber doch dem Meerschweinchen nahestehend, ist der Mensch. Dann folgen in einem erheblichen Abstände die übrigen Tiere. Es wurde nun beim Meerschweinchen bestimmt, daß die kleinste sensibilisierende Dosis und die minimal tödliche Dosis ungefähr um das Tausendfache voneinander quantitativ entfernt sind (*Doerr* und *Russ*).

Bei vielen Hunderten von Impfungen, welche keine Sensibilisierung erzeugten, habe ich eine solche doch bei 7 Personen beobachtet und zwar fast immer nach zwei- bis dreimal wiederholten Impfungen. Wenn man nun die Menge Antigen für eine Impfung auf 0,20 berechnet, wie ich meistens zu tun pflege, müßte die minimal tödliche Reinjektionsdosis 200 g betragen. Wahrscheinlich wird sie aber höher liegen, weil eben die Menschenempfindlichkeit doch geringer als diejenige des Meerschweinchens geschätzt wird. In Betracht dessen habe ich bei meinen endovenösen Injektionen nie die Dosis von 4—5 ccm überschritten, welche Menge etwa der zehn-

bis zwanzigfachen sensibilisierenden Dosis entspricht und dennoch nur den vierzigsten bis fünfzigsten Teil einer hypothetischen minimal gefährlichen Dosis darstellt.

Ich möchte hier hinzufügen, daß laut Experimenten am Meer-schweinchen der tödliche Chok bei der Echinokokkusanaphylaxie viel seltener als bei der Serumanaphylaxie zu beobachten ist (*Weinberg* und *Ciuca*), und auch das erst bei Reinjektion von 2 g Antigen, was im Verhältnis zum Körpergewichte eine hundertmal größere Dosierung als die von mir beim Menschen angewandte darstellt. Nach einer endovenösen Antigeninjektion tritt bei überempfindlichen Menschen und zwar sowohl bei Echinokokkuskranken wie bei künstlich aktiv und bei künstlich passiv anaphylaktisierten Menschen ein charakteristischer Symptomenkomplex auf, der wohl als leichter Chok zu deuten ist. Das klinische Bild ist folgendes: Sofort nach der Injektion tritt Blutandrang zum Kopfe, Rötung des Gesichtes, Injektion der Conjunctiven, hie und da Schwindel, und nach wenigen Minuten bricht eine allgemeine Urticaria aus, welche an den Stellen der früheren Cutanreaktion besonders gut ausgeprägt erscheint. Es tritt dabei ein wahres Wiederaufflammen sämtlicher alter Reaktionen auf, und zwar sowohl derjenigen, welche mit homologen als, wenn auch in schwächerem Maße, derjenigen, welche mit heterologem eiweißfreien Antigen angestellt worden waren. Ferner tritt manchmal Blutdrucksenkung, Erbrechen, Dispnoe und Stuhldrang ein. Oft beobachtet man leichte Temperatursteigerung, Eiweißspuren und vermehrtes Urobilinogen im Harn.

Diese allgemeinen Symptome lassen nach kurzer Zeit prompt nach und die Patienten sind bald ganz hergestellt, ohne die geringsten Folgen davonzutragen. Ich will gleich bemerken, daß ich solche Patienten mehrere Monate lang tagtäglich in meiner Anstalt beobachtet habe. Die Urticaria blaßt nach einer bis zwei Stunden vollständig ab, während die Reaktivierung der alten Reaktionen bleibt in Form von Ödem bis zum nächsten Tage bestehend.

Nach einem solchen Chok trat in drei Fällen eine vollkommene Desensibilisierung gegen die Intracutanreaktion in der Dauer von 3—7 Tagen ein, nach welcher Zeit die Überempfindlichkeit wieder einsetzte. Bei dem passiv präparierten Falle war die Desensibilisierung eine dauernde.

Man kann den Chok auch mit kurz aufgekochten homologen Antigenen auslösen, wenn dabei infolge der alkalischen Reaktion das Eiweiß nicht ausfällt. Hingegen läßt sich mit heterologen, eiweißfreien Antigenen kein Chok erzielen, obwohl, wie erwähnt, eine Sensibilisierung damit wohl gelingt. Dieses Verhalten wäre durch die Annahme ganz minimaler, nicht mehr chemisch, sondern nur

serologisch nachweisbaren Eiweißspuren erklärlich. Bekanntlich gelingt manchmal mit chemisch nicht nachweisbaren Eiweißspuren wohl die Erzeugung einer Sensibilisierung, nicht aber die eines Choks, weil dazu 1000 mal größere Mengen notwendig sind.

Die Hydatidenflüssigkeit enthält neben albuminoiden auch lipide Substanzen, und es wäre denkbar, daß auch die letzteren bei dem Zustandekommen der Anaphylaxie eine Rolle spielen.

Jedenfalls wenn auch Lipoidextrakte aus Bandwürmern nach *K. Mayer* in 50 % der Fälle zu sensibilisieren vermögen, reagieren die Tiere mit anaphylaktischen Symptomen nur, wenn die eiweißhaltigen, wäßrigen Bandwurmextrakte zur Reinjektion benützt werden, während reines Lipoid wirkungslos bleibt.

Dem Tierexperimente analog konnte ich bei meinen Versuchen durch intravenöse Injektion von lipoidhaltigen, aber eiweißfreien Rindsantigenen nie einen Chok erzielen, während mir ein solcher mit eiweißhaltigem Antigen selbst bei viel geringerer Dosierung gelungen ist.

Im Tierexperimente gelingt die passive Übertragung der Überempfindlichkeit durch das Serum der mit Lipoiden behandelten Meerschweinchen auf normale Meerschweinchen nicht. Es gelingt hingegen leicht die passive Übertragung der Anaphylaxie auf normale Meerschweinchen durch das Serum echinokokkuskranker Menschen (*Weinberg*) und Rinder (*Schern*). Mir ist, wie oben erwähnt, die passive Übertragung der Echinokokkenanaphylaxie von Menschen zu Menschen zweimal gelungen.

Es ist darum unwahrscheinlich, daß die Echinokokkenanaphylaxie eine reine Lipoidreaktion sei. Man muß vielmehr die Mitwirkung eines wahren Antigens aus der Gruppe der Proteine annehmen.

Da aber bisher die Rolle der lipoiden Substanzen bei den Immunphänomenen sich nicht einwandfrei erweisen ließ, möchte ich auch hier die Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Echinokokkenanaphylaxie offen lassen.

Am Schlusse will ich bemerken, daß Versuche im Gange sind, um einerseits die diagnostische Bedeutung der Reaktion bei Tieren und anderseits um den Schutzwert einer präventiven aktiven Immunisierung, d. h. einer Vaccination der Tiere gegen eine Echinokokkeninfektion festzustellen.

Ob bei bereits vorhandener Infektion durch künstliche Steigerung des Antikörpergehaltes eine eingreifende Wirkung auf die Cystenwand oder wenigstens eine Hemmung des Cystenwachstums zu erzielen sei, scheint es unwahrscheinlich, da die betreffenden Antikörper nicht auf Endotoxinwirkung entstanden sind und somit wahrscheinlich keine aggressive Wirkung haben werden. Es werden jedenfalls auch in dieser Richtung Versuche angestellt.

Auszüge aus einigen Krankengeschichten.

I. Pr.-Nr. 1573. Acim I., 28 Jahre, aus Kolarine (Gemeinde Benkovae). Außer Malaria keine früheren Erkrankungen. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren bemerkte er eine Vorwölbung unter dem rechten Rippenbogen. Etwas Kurzatmigkeit beim Laufen. Nie Ikterus, nie Urticaria, keine Schmerzen, kein Fieber. Die Leberdämpfung fängt oben in der Mamillarlinie am oberen Rand der IV. Rippe mit einer Linie, welche seitlich abfällt bis zum XI. Dornfortsatz. Die Herzdämpfung fängt oben an dem oberen Rand der III. Rippe an. Der Spitzenstoß ist tastbar und sichtbar im IV. I. R. genau in der Mamillarlinie.

Der untere Leberrand ist von normaler Konsistenz und Schärfe in der Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz zu palpieren. Nach rechts kann man ihn bis zum X. Rippenknorpel verfolgen, nach links verliert er sich in den Milztumor. Der rechte Rippenbogen ist etwas vorgewölbt. Röntgen: Die rechte Zwerchfellsuppe steht in der Höhe des IV. Interkostalraumes und ist in ihrer Bewegung eingeschränkt. Die hinteren Zwerchfellsparthien zeigen normale Lagerung und Bewegungen. Der rechte Sinus pleurae ist frei und gut aufhellbar.

Leukocyten 10000. Eosinophile 200 ($2\frac{2}{10}$). Auf intracutane Impfung mit homologem Antigen tritt Rötung und starkes Ödem im Umfange von 80-130 mm. Am nächsten Tage ist die ganze Volarseite des Unterarmes ödematös. Die Impfung mit heterologem eiweißhaltigem Antigen ergibt Rötung und Ödem im Umfange von 60-60 mm. Diejenige mit heterologem eiweißfreiem Antigen nur im Umfange von 40-40 mm.

Diagnose: Große Echinococcuseyste an der vorderen Leberkuppe mit Herz- und Leberverdrängung. Zweizeitige Operation nach Volkmann. Bei der transpleuralen Eröffnung der Cyste entleert sich 1750 g wasserklare, leicht alkalische Flüssigkeit mit $\frac{3}{4}^0_{100}$ Eiweiß. Ausspülung mit $2\frac{2}{10}$ Formalin. In den nächsten Tagen starke Cholerrhagie. Sofort nach dem zweiten operativen Eingriff wird die Intracutanreaktion negativ, und zwar glaube ich mehr infolge von Anergie als infolge von Antianaphylaxie, weil bei der zweizeitigen Operation keine Gelegenheit zu einer größeren Resorption Hydatidenflüssigkeit geboten war. Selbstverständlich kann man eine solche nicht ausschließen, weil durch die infolge der Entleerung bedingte Entspannung der Pericyste eine bessere Durchblutung und eine stärkere Durchlässigkeit derselben wohl möglich erscheint. Der letztgenannte Vorgang scheint aber in konkretem Falle unwahrscheinlich, weil nach der Entleerung der Cyste keine anaphylaktischen Symptome (Urticaria, Chok u. a.) aufgetreten sind. Dagegen ist der starke Gallenfluß ausreichend um die Schwächung des Gesamtorganismus und damit auch der cutanen Allergie zu erklären. Die Anergie ging nach 14 Tagen in die frühere Hyperergie über. Zuerst fing Patient gegen homologe Antigene und erst viel später auch gegen heterologe intracutan zu reagieren.

II. Pr.-Nr. 470. Sime S., 45 Jahre alt, Banjevae (Benkovae). Außer Kurzatmigkeit keine subjektive Beschwerden. Sehr blasser und cyanotischer, stark heruntergekommener, kachektischer Pat. Die Leberdämpfung fängt vorne oben an der III. Rippe, rückwärts 2 Querfinger unter dem Angulus. Der Leberrand reicht bis in die Mitte zwischen Nabel und Proc. xyph. und ist von normaler Schärfe und Konsistenz. Eine faustgroße fluktuierende Geschwulst ist in der Ileocöcalgrube zu palpieren, mehrere kleinere im kleinen Becken. Bei der Röntgenoskopie steht die rechte Zwerchfellsuppe in der Höhe der III. Rippe. Der seitliche und hintere phrenicokostale Winkel ist frei. Im linken Unterlappen hinter dem Herzen ein runder, eigroßer, scharf begrenzter Schatten.

Alb. $\pm$ Urobilinogen normal. Diazo neg. Leukocyten 9200 mit 9,3% Eosinophilen.

Diagnose: Echinococcosis multiplex.

Die Intracutanreaktion mit homologem Antigen ergibt nur eine cyanotische Verfärbung um den Einstich in der Ausdehnung von 50-100 mm ohne die geringste Infiltration und ohne Spur eines Ödems. Die Impfung mit heterologem Antigen verläuft vollkommen negativ. Bei guter Pflege und robrierender Diät unter Anwendung hypertotonischer endovenöser Traubenzucker- und Kochsalzinfusionen erholt sich Pat. so weit, daß er nach 5 Wochen auf die intracutane Reaktion mit einem starken Ödem 65-80 mm reagiert. Zu gleicher Zeit mit der zunehmenden Besserung steigt die absolute und relative Eosinophilie in der Weise, daß nach 2 Monaten die enorme Zahl von 3800 Eosinophilen auf 9100 Leukocyten erreicht wurde (41%).

III. Pr.-Nr. 157. Ursula G., 19 Jahre alt, Jadrtovac (Šibenik). Aufgenommen wegen Malaria. Zufälligerweise wird die P. zusammen mit vielen anderen Kontrollpatienten intracutan geimpft. Statt einer erwarteten negativen Reaktion reagiert sie mit einem starken Ödem (100-160 mm). Bei genauerer Palpation entdeckt man über der Leberincisur hoch oben unter dem Rippenbogen bei starker Inspiration eine nußgroße Vorwölbung von derselben Konsistenz wie das umliegende Lebergewebe.

Leukocyten 6600 mit 500 Eosinophilen (7,5%). Die Intracutanreaktion mit eiweißfreiem, ganz frischem heterologem Antigen ist negativ, diejenige mit eiweißhaltigem (0,5%) heterologem Antigen ergibt nur eine leichte Rötung 30-40 mm. Eine gleich darauf angestellte Wiederholung der Impfung mit homologem Antigen ergibt wieder eine stark positive Reaktion.

Diagnose: Latenter Leberechinokokkus.

Die Operation bestätigt die Diagnose. Die Cyste war eigroß und im Leberparenchym tief eingebettet.

IV. Pr.-Nr. 1511. Pasko M., 25 Jahre alt, Visoka, Lečevica. Seit einem Monate intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten. Chinin bleibt ohne Wirkung. Starkes Seitenstechen rechts in der Brust und unaufhörliche Diarrhöen, aber ohne Schleim und ohne Blut. Keine Amöben im Stuhl. Kein Ikterus. Der stark heruntergekommene Patient macht einen septischen Eindruck. Der obere Rand der Leberdämpfung steht in der Achselhöhle am höchsten (V. R.). Nach unten ist die Leber wenig vergrößert. Am Röntgen bemerkt man einen starken Hochstand der rechten Leberkuppe bei freiem Pleurasinus. Alb.-Spuren. Urobilinogen etwas vermehrt. Leukocyten 14000. Gegen die Intracutanreaktion ist Pat. energisch.

Diagnose: Leberabsceß. Bei der transpleuralen Eröffnung stößt man auf einen vereiterten Leberechinokokkus. 8 Wochen nach der Operation ist die Intracutanreaktion stark positiv (80-110 mm) mit starkem Ödem, aber fast ohne Rötung. Leukocyten 8000 mit 3,5% Eosinophilen. Die Reaktion mit heterologem Antigen ist negativ (leichte Infiltration 30-30 mm).

Die absolute und relative Eosinophilenzahl steigt mit zunehmender Besserung, um bei der Entlassung die Höhe von 520 bei Gesamt-Leukocytenzahl von 4500, d. h. 11% zu erreichen.

V. Pr.-Nr. 1516. Ivanica M., 32 Jahre alt, Vinisce, Trogir. Vor 4 Jahren an Echinococcus hepatis operiert. Vor 3 Monaten Hämoptoe, Urticaria und starkes Jucken am ganzen Körper, Schwellung der Augen. Seit einem Monate Schmerzen hinter dem Sternum. Blaßcyanotische Patientin ohne Ödem. Die Leberdämpfung fängt oben in der Mamillaris an der IV. R. hinten am Angulus scapulae. Der Lebertrand ist scharf, von normaler Konsistenz und reicht nach unten bis 2 Querfinger oberhalb des Nabels. Großer harter Milz-

tumor. Herzspitze in dem V. I.-R. 3 cm außerhalb der Mamillarlinie. Der rechte Rippenbogen ist vorgewölbt. Rechts ausgesprochener Caput medusae. Kein Hydatidenzittern. Bei der Röntgenoskopie ist die rechte Zwerchfellskuppe in der Höhe der IV. R. Im Harne Spuren Eiweiß. Urobilinogen $\pm$. Leukocyten 7300 mit 3,2% Eosinophilen. Fieberfrei. Intracutanreaktion 150-100 mm starke Rötung und starkes Ödem.

Diagnose: *Echinococcus hepatis* mit Herzverdrängung nach links. Bei der Operation entleert man 4 l klarer, etwas gelblicher Flüssigkeit mit 1% Eiweiß, im Sediment Scolices und Hacken. Marsupialisation der Cyste. Im Verlauf der Behandlung entwickelt sich ein rechtsseitiges thoraxempyem. Exitus an Herzschwäche 26 Tage nach der Operation. Obduktion: Die operierte Cyste leer, gut drainiert. Im rechten Leberlappen findet man eine zweite, etwa apfelgroße, vereiterte Cyste, welche durch eine 4 cm dicke Leberparenchymwand von der ersten entfernt war. Empyema Thoracis dextri.

VI. Pr.-Nr. 201. Niko B., 28 Jahre alt, Sibenik. Trockener Husten seit einigen Monaten, nie Hämoptoe, nie albuminöse Expektoration. Kein Fieber. Am Röntgen sieht man in der Mitte des linken Lungenfeldes, vom Hilus ca. 3 cm entfernt, einen runden, scharf begrenzten Schatten von der Größe einer Pflaume. Keine Tbc.-Bacillen im Sputum. Wassermann negativ. Leukocyten 7500 mit 4% Eosinophilen. Die intracutane Reaktion mit homologem Antigen ergibt ein starkes Ödem 80-130 mm und eine blasse Rötung. Heterologes eiweißfreies Antigen, gar keine Reaktion.

Diagnose: *Echinococcus pulmonis*.

VII. Pr.-Nr. 334. Antula G., 26 Jahre alt, Zablache. Operiert vor 1 Jahre an einem enormen *Echinococcus suppurativus peritonei*. Jetzt subjektiv gesund. Objektive Anhaltspunkte für andere Cysten. Leukocyten 7200 mit 300 Eosinophilen (4%). Die intracutane Reaktion ergibt starke Reaktion sowohl mit homologem (120-180 mm) wie mit heterologem Antigen (80-100 mm). Nach mehreren Cutanimpfungen und einer endovenösen Injektion steigt stufenweise die absolute Eosinophylenzahl bis auf 3466 bei einer Leukocyten Gesamtzahl von 10200.

VIII. Pr.-Nr. 402. Ante D., 40 Jahre alt, Mandalina, Sibenik. Operiert vor 22 Jahren an *Echinococcus suppurativus renis*, welcher in das Nierenbecken perforiert hatte. Jetzt klinisch und radioskopisch gesund. Leukocyten 9800, Eosinophilen 200 (2%). Reagiert auf homologes Antigen mit Rötung und starkem Ödem des ganzen Vorderarmes. Auf heterologes eiweißfreies Antigen mit starkem Ödem und Rötung 60-70 mm.

IX. Pr.-Nr. 710. Jeka Z., 34 Jahre alt, Golubice, Knin. Seit einiger Zeit Schmerzen und Vorwölbung im Epigastrium. Fieber. Enorme schmerzhaft fluktuierende Prominenz im Epigastrium. Nabelwärts ist der Leber Rand zu palpieren. Leukocyten 10000. Eosinophilen 900. Die Intracutanreaktion mit homologem Antigen ergibt eine schwache Rötung und mittelmäßiges Ödem im Umfange 55-84. Dieselbe mit heterologem Antigen nur eine Rötung von 40-40 ohne Ödem. Bei der Operation entleert sich eine große Menge teils vereiterter, teils durchsichtiger Tochterblasen.

X. Pr.-Nr. 690. Luca R., 30 Jahre alt, Vrlika. Kolikartige Schmerzen in der Lebergegend. Am rechten Leberrande ganz seitlich palpiert man bei tiefer Einatmung eine kleine eigroße Vorwölbung. Kein Fieber. Die intracutane Impfung mit homologem Antigen ergibt ein mäßiges Ödem von 80-100 mm Ausdehnung. Dieselbe mit heterologem Antigen ist vollkommen negativ. Bei der Operation konnte man die zur Hälfte im Leberparenchym eingebettete Cyste samt der Pericyste ohne besondere Schwierigkeit und ohne Blutung in toto ausschälen und auf diese Weise erst eine wirklich ideale Operation ausführen.

Bei späterer Eröffnung der Cyste, welche ein inneres Durchmesser von 38 mm hatte, entleert sich eine große Menge von ganz kleinen Tochterblasen und viele gefalteten und geschrumpften Membranen, mit welchen die primäre Cyste förmlich vollgestopft war. Zu gleicher Zeit hat man eine Cholecystotomie wegen Gallensteine ausgeführt, welche letzteren wohl die Ursache der in der Anamnese erwähnten Kolikschmerzen gewesen sein dürfte.

Zusammenfassung.

Die Flüssigkeit der Echinokokkusblase sensibilisiert den Menschen im Sinne der Allergie. Die Sensibilisierung gelingt auf künstliche Weise durch subcutane Injektionen von kleinen Mengen der Cystenflüssigkeit. Dabei besteht kein Unterschied zwischen heterologer und homologer Provenienz der Cystenflüssigkeit. Die vorbehandelten Individuen reagieren nach einer mindestens 8tägigen Inkubationsperiode mit charakteristischen Erscheinungen. Der überempfindliche Zustand läßt sich mit dem Serum sensibilisierter Individuen passiv auf normale übertragen. Sensibilisierte Individuen kann man durch parenterale Zufuhr der betreffenden Substanz desensibilisieren. Intravenöse Injektion von Echinokokkenflüssigkeit verursacht bei sensibilisierten Individuen deutliche anaphylaktische Symptome. Nachdem die Echinokokkenflüssigkeit alle vorstehenden Postulate erfüllt, ist sie als wahres Antigen zu betrachten. Sie enthält keine primären Toxine.

Zum Beweis der eingetretenen Allergie eignet sich die Intracutanreaktion; sie zeigt sehr charakteristische und eindeutige Symptome. Die *Pirquetsche* und *Calmettesche* Probe sind dazu nicht geeignet.

Die intracutane Reaktion ist als ein wertvolles diagnostisches Mittel beim Menschen verwendbar.

Echinokokkusträger reagieren auf intracutane Impfung von Echinokokkusflüssigkeit mit einer spezifischen Lokalreaktion. Dieselbe ist mit homologem Antigen viel deutlicher und konstanter als mit heterologem.

Die Reaktion gestattet die Diagnose auch latenter Fälle. Hühnereigröße Cysten geben schon eindeutige positive Reaktionen. Es hat darum die Reaktion außer dem diagnostischen einen großen prognostischen Wert.

Die Echinokokkusflüssigkeit behält ihre antigene Wirksamkeit monate-, ja selbst jahrelang, wenn sie gut verschlossen mit 20% Chloroform aufgehoben wird.

Anergie kommt bei Vereiterung der Echinokokkuscysten und bei dekrepiden Kranken mit ausgedehnter Cystenaussaat vor. Der allergische Zustand, wenn er durch eine Erkrankung bedingt war, dauert sehr lange, auch nach operativer Entfernung der Cysten. Künstlich herbeigeführte Allergie ist kurzdauernd.

Die Eosinophilie der Echinokokkuskranken ist als Teilsymptom der Anaphylaxie zu deuten.

Die Frage der Mitbeteiligung der lipoiden Substanzen an der Echinokokkusanaphylaxie ist noch offen zu lassen.

Anhang.

Tabelle A. Aktive Anaphylaxie.

Proto- koll- Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und nötige Antigendosis	Tag d. ersten Auftret. d. posit. Cutanreakt. nach d. letzt. sensibi- lis. Dosis gerechnet	Intracutan- impfung mit		Dauer der Ana- phylaxie
					mensch- lichem Antigen	eiweiß- freiem Rinds- antigen	
I. Sensibilisierung mit von menschlichem Echinokokkus stammendem Antigen.							
175	Karmela, M., 33, Sibenik	Cystitis poly- posa	Subcutan 60 g	IX	++	++	Über 2 Mo- nate für menschliches Antigen, 20 Tage für eiweißfreies Rindsantigen
188	Ilja, T., 16, Sibenik	Caries sterna	Subcutan 30 g	VIII	+++	neg.	Über 2 Monate
1410	Gjuro, G., 26, Cievara	Entichiasis e Trachoma	Subcutan 5 g	X	+		3 Wochen
1635	Vaso, S., 26, Numić	Pannus Tra- chomatosis	Subcutan 4 g	VIII	++		5 Wochen
1641	Marica, S., 20, Sibenik	Hysteria gravis	Subcutan 5 g	VIII	+		Bald entlassen
274	Frane, R., 40, Rab	Gonitis rh. chronica	Subcutan 5 g	VIII	++		Über 7 Tage (entlassen)
1249	Petar, C., 17, Vrpolje	Vitium cordis	Subcutan 5 g		?		
1377	Fila, N., 27, Kučice	Lues sec. W. +++	Subcutan 3 g	VIII	+		30 Tage
1462	Vinka, M., 22, Sibenik	Paresis facialis	Subcutan 3 g	IX	+		20 Tage
1508	Petra, S., 22, Prvić Luka	Trachom	Subcutan 3 g	IX	+		Bald entlassen
127	Josip, M., 14, Rogožnica	Bronchitis	Subcutan 2 g	VIII	+		Bald entlassen
551	Niko, Č., 8, Bilice	Glomerulo- nephritis chr.	Subcutan 1,5 g	VIII	+		15 Tage
1522	Marija, M., 21, Böhmen	Keratitis profunda	Intravenös 5 g	—	neg.	neg.	
230	Marko, M., 46, Tijesno	Chorioretini- tis luetica	Intravenös 5 ccm + 2,5 ccm in 10tägigen Intervallen	—	neg.		
1497	Kruno, Š., 24, Seget	Ulcus duodeni	Intravenös 2 + 2 + 4 ccm in 8 resp. 5 Tagen Intervallen	—	neg.		
1579	Ante, S., 25, Ljubotić	Infiltratio apicis p.	Intravenös 1 + 2 + 2 + 5 ccm nach 8, 5, 10 Tagen	XII	+		13 Tage
156	Stipe, G., 29, Rogožnica	Bakteriuria	Drei Impfungen (intracu- tan) nach 10 resp. 2 Tagen	X	++		Am 12. Tage ven. desensib.
1376	Luka, G., 18, Sibenik	Fungus genus	Drei intracutane Impfungen in 4tägigen Intervallen	VI	+		Über 16 Tage (entlassen)

Tabelle A (Fortsetzung).

Proto- koll- Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und nötige Antigendosis	Tag d. ersten Auftret. d. posit. Cutanreakt. nach d. letzt. sensibi- lis. Dosis gerechnet	Intracutan- impfung mit		Dauer der Ana- phylaxie
					mensch- lichem Antigen	eiweiß- freiem Rinds- antigen	
1578	Angja, M., 26, Citluk	Graviditas	Drei Cutan-Impfungen nach 2 resp. 8 Tagen	IX	—	—	Bald entlassen
1148	Marija, V., 50, Ivoševci	Pannus Tra- chomatosis	Zwei intracutane Impfun- gen in 8tägigen Intervallen	XII	+	—	12 Tage
1435	Marin, P., 42, Velaluka	Trachoma	Zwei intracutane Impfun- gen in 12 tägigen Intervallen	IX	++	—	Weiter intra- ven. eingespr.
1490	Stipan, R., 19, Pakovoselo	Infiltratio pulmonum	Zwei Impfungen in 8tägigen Intervallen	VII	+	—	Über 20 Tage
1574	Marija, P., 17, Zlarin	Cat. apic. pulm.	Eine intracutane Impfung	VIII	+	—	24 Tage
1615	Pera, M., 19, Kijevo	Multiple Sklerose	Per os 350 g während einer Woche	VI	++	—	6 Tage
<i>II. Sensibilisierung mit eiweißfreiem Rindsantigen.</i>							
303	Krste, G., 41, Konjevrat	Prostatitis chronica	Subcutan 30 g, intravenös 5 g	IX	+++	—	Über 15 Tage
369	Mate, B., 43, Radonić	Sclerosis multiplex	Subcutan 30 g, intravenös 5 g	VII	++	—	10 Tage

Tabelle B. Passive Anaphylaxie.

Proto- koll- Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg der Sensibilisierung und angewandte Antiserumdosis	Tag des ersten Auf- tretens der positi- ven Cutanreaktion	Intracutan- impfung mit		Dauer der Ana- phylaxie
					homo- logem (mensch- lichem) Antigen	hetero- logem (Rinds-) Antigen	
447	Frane, Ž., 24, Velaluka	Dyspepsia nervosa	300 g subcutan (von 4 ana- phylaktischen Individuen gesammelt)	V	+++	—	Über 10 Tage. Wurde am 10. Tag mit 7,50 ccm homolog. Antigens in- travenös de- sensibilisiert
363	Marko, N., 39, Šibenik	Leucoma adhaerens	135 g intravenös	II	+++	0	2 Tage
1639	Frane, B., 5, Šibenik	Fractura femoris	28 ccm subcutan	—	0	0	—
1619	Kažimir, K., 28, Tijesno	Ulcus ventri- culi	20 ccm intravenös	—	0	0	—
1410	Gjuro, G., 26, Cicvare	Trachom	10 ccm intravenös	—	0	0	—
1249	Petar, Č., 17, Vrpolje	Vitium cordis	10 ccm intravenös	—	0	0	—

Tabelle C. Anaphylaktischer Chok bei künstlicher Sensibilisierung

Proto- koll-Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Weg zur Erzeugung der be- stehenden Sensibilisierung	Auslösende Dosis (intravenös)	Beschreibung des Choks
1435	Marin, P., 42, Vela'uka	Trachom	Mehrere Impfungen mit 5 homologen ¹⁾ Antigen und vor 20 Tagen 5 g desselben Antigen subcutan	5 cem homologen Antigens	5 Minuten nach der Injektion Ausbruch großer Urticariaquaddeln unter starkem Jucken an den Ober- und Unterarmen genau an den Stellen der früheren Impfungen. An der Stelle des Oberschenkels, wo P. vor 20 Tagen 5 cem Antigen subcutan erhalten hatte, keine Reaktion. Die ganze Erscheinung dauerte 2 Stunden ohne die geringsten allgemeinen Symptome
			Inzwischen 4 weitere Impfungen	Nach 15 Tagen 4 cem desselben Anti- gens, aber gut auf- gekocht ohne An- säuerung	Nach 10 Minuten einige kleine Urticariaquaddeln am rechten Unterarme
			Inzwischen 4 weitere Impfungen	Nach 22 Tagen 5 cem homologen Anti- gens	Blutandrang zum Kopfe sofort nach der Injektion, Rötung des Gesichtes, des Halses, Brust u. Rückens, Injektion der Conjunctiven. Einige Minuten später Ausbruch von Urticariaquaddeln hauptsächlich an den Schultern und an den Armen. Kein Fieber
155	Stipe, G., 29, Rogoznica	Bakteri- uria	Im Verlaufe von 3 Mo- naten bekam P. 13 Impfungen, 5 cem ho- mologen Antigen subcutan und 5 + 3 intravenös	5 cem homologen Antigens	5 Minuten nach der Injektion Ausbruch einer großen Menge kleiner Urtikariaquaddeln am rechten Unterarme ohne die geringsten Allgemeinsymptome
447	Frane, Ž., 24, Veluka	Dyspepsia nervosa	Vor 8 Tagen passiv an- aphylaktisiert durch subcutane Injektion von 300 g Antiserums	3,5 cem homologen Antigens Am nächsten Tage 4 cem desselben Antigens	Unmittelbar nach der Injektion Rötung des Gesich- tes, der Conjunctiven, der Brust und Arme. Brech- reiz, Unruhe. Dasselbe Bild, wie gestern, aber mit Ausbruch vieler großen Quaddeln an der Brust, Bauch, Schultern und Schenkeln. Temperatur 37,2. Nachher tritt eine dauernde Desensibilisierung ein.

¹⁾ Von menschlichem Echinokokkus stammende Flüssigkeit.

Tabelle D. Anaphylaktischer Chok bei Echinokokkuskranken.

Proto- koll.- Nr.	Name, Alter, Wohnort	Diagnose	Auslösende Dosis (endovenös)	Beschreibung des Choks
201	Niko, B., 28, Sibirien	Echinococcus pul- monum	1 g menschlichen Antigens 5 Tage später 2 g desselben Antigens 1 Monat später 3 g heterogeneiweiß- freien Antigens: Symptomlos	Sofort nach der Injektion Schwindel, Brechreiz. Erholt sich sofort. Sofort Erblassen, kleiner frequenter Puls, Erbrechen. Nach 5 Mi- nuten sind die vor 3 Wochen geimpften Hautstellen gerötet und geschwollen unter starkem Jucken. Nach 15 Minuten ist der Patient ganz erholt. Abends 38,2. Im Harn kein Albumen. Es tritt eine vollkommene Desensibilisierung von 7 Tagen Dauer ein.
1511	Pasko, M., 25, Lečevica	Vor 3 Monaten an 1 g menschlichen Echinococcus sup- puratus hepatis operiert	2 g menschlichen Antigens (2 Tage später)	Ohne Reaktion. Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes, des Halses, Brust und Rücken, Injektion der Conjunctiven, Schwindel und leichte Dyspnoe. Bei Bauchlage ist ihm besser. Einige Minuten später Ausbruch von großen Quaddeln an den Schultern und an allen früheren Impfstellen, selbst an einer, welche mit eiweißfreien Rindsantigen ausgeführt worden war. Nach 1 Stunde vollkommen hergestellt. Es wiederholt sich dasselbe Bild, dauert aber nur $\frac{1}{2}$ Stunde.
1573	Acim, I., 28, Kolarine	Vor 2 Monaten an Echinococcus he- patis operiert	Weitere 2 Tage später: Dasselbe Dosis, aber nach gründlichem Aus- kochen, jedoch ohne präventive Ansäuerung 2,50 g eiweißfreien Rindsantigens Tag darauf 5 g des- selben	Ohne Symptome. Symptomlos.

334	Antula, G., 26, Vor 1 Jahre an Zablače Echinococcus suppurativus peritonaei operiert	Tag darauf 3 g. alter menschlichen Antigens	Einige Minuten nach der Injektion Ausbruch von einigen kleinen Quaddeln an der Brust, Schultern und Armen. Ohne irgendwelche Allgemeinreaktion.
		4 g menschlichen Antigens	Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes, Injektion der Conjunctiven kleiner Puls, oftmaliges Erbrechen, Stuhlbrand. Einige Minuten später Schwellung und Rötung sämtlicher früheren Impfstellen und am Rande derselben einige Quaddeln. Nach zwei Stunden vollkommen erholt. Abends 38 F. Im Harn Spuren Eiweiß. Nach dem Chok dauert die vollkommene Desensibilisierung 3 Tage.
401	Nika, N., 37, Vor 6 Monaten an Echinococcus hep. operiert	Per os 15 g desselben mit Wein	Sofort nach dem Trinken starker Brechreiz, obwohl P. vom Zusatz keine Ahnung hatte.
		5 g eiweißfreien Rindsantigens	Symptomlos.
		Tag darauf: 3,50 g menschlichen Antigens	Sofort nach der Injektion Rötung des Gesichtes ohne andere Störungen. Eine Stunde später Schwellung und Rötung sämtlicher Impfstellen, auch derjenigen, welche mit eiweißfreiem Rindsantigen angestellt worden waren.
157	Ursula, G., 19, Echinococcus hep. Jadrtovac	1 g menschlichen Antigens	Symptomlos.
		Nach 2 Stunden 4 g desselben Antigens	Sofort leichte Rötung des Gesichtes und der Conjunctiven ohne andere allgemeine Erscheinungen. Einige Minuten später Ausbruch einer allgemein klein-papulösen Urticaria an der Brust, Bauch, Schultern, Rücken und Armen unter Wiederauftreten der alten Impfstellen. Kein Fieber.
		Nach 15 Tagen: 3 g desselben Antigens, aber nach gründlichem Auskochen, jedoch ohne vorherige Ansäuerung	Keine allgemeine Reaktion. Keine allgemeine Urticaria. Nur Rötung einiger alter Impfstellen.

Literaturverzeichnis:

1. *Ascoli*: Grundriss der Serologie 1921. — 2. *Chauffard, Boidin, Laroche*: Anaphylaxie hydatique experimentale. Soc. Biol. 1909. — 3. *Crawell y Vegas*: Tratamiento de los Quistes Hidáticos 1910. — 4. *Colombani*: Echinokokkova bolest u Dalmaciji. Isvještaj šibenske bolnice 1908—1913. — 5. *Dörr*: Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914—1921. — 6. *Dévé*: Anaphylaxie hydatique postoperative mortelle. Soc. de Biol. 1910. — 7. Ders. Infantilisme hydatique, Soc. de Biol. — 8. Ders. L'echinococcose en pathologie comparée 1920. — 9. Ders. Le cyste hydatique multivésiculaire du foi 1917. — 10. Ders. L'hystogenèse du cyste hydatique 1916. — 11. *Friedberger*: Die Anaphylaxie 1917. — 12. *Fontano*: Intradermo e sottocutaneo reazione con liquido cistico nelle echinococosi umane Policlinico 1920. — 13. *Ghedini u. Zamorani*: Versuche über die durch helminthische Produkte hervorgerufene Anaphylaxie. Zentralbl. f. Bakteriol., 55. — 14. *Graetz*: Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. Ibidem. — 15. *Kolle & Hartoch*: Die Überempfindlichkeit 1920 (Ergebn. d. ges. Med.) — 16. *Much*: Pathologische Biologie 1920 (Immunwissenschaft). — 17. *Perić*: Die Echinokokkenkrankheit in Dalmatien. Wien. Klin. 1905. — 18. *Pfeiler, W.*: Die Serodiagnostik der Echinokokkenkrankheit. Zeitschr. f. Haustiere 11. 1912. — 19. *Richet*: Die Anaphylaxie 1920. — 20. *Schern*: Praktische Verwertung der Anaphylaxie. Arch. f. Hyg. 1913. — 21. *Schmidt*: Technik immunbiologischer Untersuchungsverfahren 1921. — 22. *Schwarz*: Eosinophilie, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1914. — 23. *Weinberg u. Ciuca*: Anaphylaxie hydatique experimentale. Soc. de Biol. 1913. — 24. *Weinberg, Segnin*: Anaphylaxie et eosinophilie, Soc. de Biol. 1914. —
-