[Aus der kgl. Univ.-Augenklinik zu Erlangen (Direktor: Hofrat Prof. Dr. Oeller).

Über anaphylaktische Erscheinungen am Auge.

Von

Dr. R. Kümmell,
Assistenten der Klinik.

Die Frage der Anaphylaxie hat in der letzten Zeit nach den verschiedensten Seiten hin ihre Bearbeitung gefunden. In rein experimentell-therapeutischer Hinsicht wurde die Frage soweit geklärt, dass wir uns den Symptomenkomplex der Überempfindlichkeit als Ausdruck einer parenteralen Verdauung des Eiweisses durch anaphylaktische Antikörper vorzustellen haben¹⁾. Bei dieser parenteralen Verdauung werden, wie nunmehr von vielen Seiten sichergestellt ist, die Anaphylaxie erzeugenden Gifte frei. Der Weg, diese Verhältnisse aufzuhellen, war die Darstellung des Anaphylaxiegiftes in vitro, wie sie seit dem Jahre 1901 ausgeführt worden ist und zwar im Prinzip so, dass man auf eine bestimmte Eiweissart Serum eines mit diesem Eiweiss wiederholt vorbehandelten Tieres einwirken liess²⁾. Die Überempfindlichkeitserscheinungen, die nach Injektion derartig gewonnenen Anaphylaxiegiftes in die Blutbahn auftreten, sind ausserordentlich charakteristisch und auf ganz bestimmte Komponenten der bei der parenteralen Verdauung des Eiweisses durch den spezifischen Antikörper frei werdende Giftspektren zu beziehen.

Die Herstellung ganz ähnlich wirkender Giftspektren durch Hydrolyse von Eiweiss in vitro mittels chemisch definierbarer Stoffe gibt uns einen ziemlich guten Fingerzeig für die Art der dabei entstehenden Eiweissabspaltungsprodukte. Im allgemeinen kann man diese

¹⁾ Weichardt. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. Nr. 15. 1909, und Ermüdungsstoffe (Ferdinand Enke, Stuttgart 1910).

²⁾ Weichardt. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 35. 1902 und Zentralbl. f. Bakteriolog. Bd. LII, 1. S. 77.

Eiweissabspaltungsprodukte durch Dialyse in höher molekulare und weniger hoch molekulare trennen. Die höher molekularen Eiweiss-hydrolyseprodukte verursachen, Versuchstieren injiziert, Sopor, Temperaturerniedrigung, Somnolenz — Erscheinungen, wie sie auch bei der Anaphylaxie beobachtet werden —, die weniger hoch molekularen dagegen erregen, in grösserer Menge in der Blutbahn, krampfartige Erscheinungen, die ebenfalls zu dem charakteristischen Symptomenbild der Anaphylaxie gehören. Man kann sich derartige schwere Läsionen, sei es des Zentralapparates, sei es lokaler peripherer Zellen als Folge der Anaphylaxie sehr gut erklären, wenn man sieht, dass bei parenteraler Verdauung aus dem kolloidalen Eiweiss Stoffe mit osmotischem Druck entstehen, die an den Zellen in Freiheit gesetzt schwere Störungen verursachen müssen (Weichardt).

Diese Erscheinungen der Anaphylaxie konnten wir sehr schön beobachten bei 3 Kaninchen, von denen das eine krampfartige Erscheinungen darbot, während das 2. den soporösen Zustand zeigte und das 3. eine Mischung dieser beiden Haupttypen.

Tier 8. Subcutan mit 0,1 cem menschlichen Serums vorbehandelt. 16 Tage später intravenöse Injektion von 2,5 cem Serum. Einige Sekunden darauf begannen die heftigsten Krämpfe des ganzen Körpers, denen das Tier vor Ablauf von 2 Minuten erlag.

Tier 3. Mit 1,0 cem Serum vorbehandelt. 37 Tage später intravenöse Injektion von 2,5 cem Serum. Nach 6 Minuten fällt das Tier um und bleibt mit beschleunigter Atmung auf dem Boden liegen. 20 Minuten bleibt es im tiefsten Sopor liegen und erholt sich dann ziemlich schnell wieder. Temperatur 25 Minuten nach der Injektion 37,6, nach 50 Min. 36,2.

Tier 6. Intravenös vorbehandelt. 4 Monate später wieder intravenöse Injektion. Nach ungefähr 10 Minuten fällt das Tier um und liegt in soporösem Zustand da, der ungefähr 5 Minuten dauert. Dann beginnen kurze und seltene Krämpfe, die immer länger dauern und immer häufiger sich einstellen. Das Tier erlag dann bald einem derartigen Krampfanfall.

Dass nicht alle Tiere mit derartigen Erscheinungen reagieren, bewiesen mehrere andere Tiere, bei denen überhaupt nach der zweiten Injektion kein sichtbarer Effekt eintrat.

Es war nun für uns interessant, der Frage näher zu treten, ob überhaupt und wie das Auge am anaphylaktischen Prozess teilnimmt. Es war festzustellen, ob sich das Auge an der allgemeinen Sensibilisierung beteiligt, so dass man die Anaphylaxie am Auge auslösen kann, ferner ob man den Körper vom Auge aus sensibilisieren und ob man das Auge für sich sensibilisieren und dort

auch die Anaphylaxie auslösen kann. Aus Zweckmässigkeitsgründen wurde letztere Frage zuerst behandelt, um erst einmal eine Vorstellung zu haben, wie das Auge überhaupt auf derartige Prozesse reagiert. — Dann war noch zu prüfen, ob die durch Injektion eines Auges vorbereitete Anaphylaxie auf dem andern Auge ausgelöst werden konnte. Einige weitere interessante Beobachtungen, die sich im Laufe der Versuche machen liessen, sind an entsprechender Stelle angeführt.

Technische Vorbemerkungen: Den eingespannten Kaninchen wurden nach möglichster Reinigung des betreffenden Auges und nach genügender Anästhesierung durch Kokain die Nadel einer Rekordspritze durch die Äquatorgegend in den Glaskörperraum eingeführt und die Spritze so von einem Assistenten gehalten. Dann wurde mit einem Graefeschen Schmalmesser die Vorderkammer durch Einstich abgelassen, um durch die Vermehrung des Augeninhaltes bei der Einspritzung keine Drucksteigerung zu bekommen. Darauf wurde die Injektionsmasse in den Glaskörper eingespritzt. Gleich nachher wurde die Nadel entfernt, wobei wir nur selten ein Zurückfliessen der injizierten Masse beobachteten. Die zur Einspritzung gelangende Menge wurde nach anfänglichen kleinen Schwankungen später stets auf 0,2 ccm festgesetzt. Es versteht sich von selbst, dass peinlichste Asepsis angewandt wurde, ebenso, dass der Inhalt der Spritze nach der Injektion und zwar durch die benützte Kanüle hindurch, in Bouillon und auf Agarplatten auf das Vorhandensein von Bakterien kontrolliert wurde. Reines Serum wurde ausser dieser nachherigen Kontrolle noch vorher bakteriell untersucht, um möglichst wenig Augen durch mikrobische Entzündung zu verlieren. Es gelang so, bei Beobachtung aller Kautelen, besonders bei den späteren Versuchen fast stets bakterienfreie Injektionen zu machen. Die Einspritzungen, bei denen in den Kontrollkulturen Bakterien nachgewiesen wurden, wurden ausgeschaltet, soweit sie nicht zur allgemeinen Anaphylaxie Verwendung finden konnten. Es wurde stets menschliches Serum genommen, weil es für uns leichter zu beschaffen war und weil wir bei der Entnahme aus einer Hautvene der Ellenbeuge mittels steriler Lüerscher Spritze eher gegen Verunreinigungen geschützt waren.

Bevor wir uns zu den anaphylaktischen Erscheinungen am Auge wenden, die vereinzelt mit Blut, zum grössten Teil aber mit Serum in verschiedenen Verdünnungen vorbereitet und ausgelöst wurden, erscheint es wichtig, uns über die Reaktion des Auges auf Einspritzung von artfremdem Serum zu orientieren. Schon in der Literatur finden wir einwandsfreie derartige Angaben, so vor allem bei C. H. Sattler¹⁾, der auch die bisherigen Injektionsresultate mit Blut und andern Bestandteilen des Körpers zusammenstellt, und neuerdings lässt auch

¹⁾ Sattler. Arch. f. Augenheilk. Bd. LXIV. 1909.

die Arbeit Elschnigs¹⁾ ähnliche Resultate erkennen [Golowins²⁾ und Filatows³⁾ Arbeiten waren mir leider nur im Referat zugänglich]. Den von diesen Autoren geschilderten Verlauf können wir auf Grund unserer Versuche nur bestätigen. Man kann geradezu von einem typischen Verhalten sprechen, da der Ablauf der Erscheinungen mit einer gewissen Gesetzmässigkeit vor sich geht, so dass man schon aus dem Verlauf mit Wahrscheinlichkeit erkennen kann, ob event. eine bakterielle Verunreinigung der injizierten Masse besteht.

In den nächsten Tagen nach der Einspritzung bestehen keine entzündlichen Erscheinungen, das injizierte Serum sieht man meist von silbergrauer Farbe schalenförmig im Glaskörper liegen. Gelegentlich findet man bald nach der Injektion zarte Fibrinflocken in der vorderen Kammer, die aber, ohne dass sich entzündliche Erscheinungen anschliessen, nach 3—4 Tagen verschwunden sind. Erwähnt sei noch, dass zuweilen einige Stunden nach der Injektion sich starke Chemosis in der Umgebung der Injektionsstelle entwickelt, die auch zu Oberlidsschwellung führen kann. So bedrohlich dies aussieht, so hat es doch keine Bedeutung, da es lediglich durch subconjunctival geratenes Serum hervorgerufen wird, worauf auch Sattler schon hinweist. In der Tat verschwindet diese Schwellung auch bald nach Ablauf von 2—4 Tagen.

Nachdem das Auge einige Tage reizlos gewesen ist, beginnen in der Regel am 8.—10. Tage die Erscheinungen einer Iritis in bald stärkerem, bald schwächerem Grade. Die Pupille verengt sich, zuerst ohne Synechien, dann tritt Hyperämie der Iris auf. Am Pupillarrand ist ein zartes graues Exsudat, das offenbar aus der hinteren Kammer hervorkommt. Hierdurch wird dann die Pupille fixiert, ganz oder teilweise, so dass die Gestalt der Pupille unregelmässig wird. Die Exsudation erstreckt sich im weiteren Verlauf auch auf die vordere Linsenkapsel im eigentlichen Pupillargebiet, so dass es zu *Occlusio pupillae* kommt. Auch die Iris kann mit einem flächenhaften grauen Exsudat überzogen werden, das manchmal auch in der Vorderkammer zur Bildung grösserer Massen von zottigem, hahnenkammartigem, auch wohl klumpigem Charakter führt. Irisblutungen sind ebenfalls nicht selten.

Bald nach Beginn der entzündlichen Erscheinungen beginnt auch

¹⁾ Elschnig. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. LXXV, 3.

²⁾ Golowin. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVII. 1909.

³⁾ Filatow. Dissert. Odessa 1908. Ref. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVI. S. 98. 1908.

bereits in vielen Fällen die Iriswurzel sich zurückzuziehen, da sich offenbar auch am Corpus ciliare stärkere Veränderungen abspielen, die uns leider durch die Iris, das Pupillarexsudat und eine häufig auftretende Linsentrübung verborgen bleiben. Die Spannung ist oft auffallend vermindert, zuweilen jedoch treten auch Steigerungen des Drucks auf.

Es ist die Zeit des Eintritts und die Intensität des Prozesses verschieden, sei es durch individuell verschiedene Empfänglichkeit des Impftieres, sei es durch verschiedene Beschaffenheit des Serums selbst. Für letztere Annahme spricht das Verhalten zweier Tiere (24 u. 25), die aus zwei verschiedenen Jahrgängen stammend, so dass eine weitgehende Verschiedenheit des Alters und der Körperentwicklung bestand, mit dem gleichen Serum injiziert wurden. Beide Tiere zeigten schon am 5. Tage den Beginn der Iritis und Cyclitis, die ausserdem bei ihnen besonders hohe Grade erreichte.

Gehen wir nun zu den anaphylaktischen Erscheinungen selbst über. Als Intervall zwischen den beiden Injektionen wurde nach Analogie der allgemeinen Anaphylaxie eine Zeit von mindestens 14 Tagen gewählt¹⁾. Die Zeit nachher ist noch günstiger und scheint an keine, wenigstens für unsere Zwecke belanglose, Höchstgrenze gebunden zu sein. Es sind hier zunächst die Versuche, die nach dem Vorbild und zur Kontrolle der zur Neddenschen²⁾ angestellt wurden und auf deren Schlussfolgerungen später in einer weiteren Arbeit eingegangen wird. Deshalb wurde hier Blutkuchen verwendet, der nur mit soviel Serum versetzt war, als technisch nötig war.

Tier 4. Injektion von 0,2 cem frischen Blutkuchens in den Glaskörper.

Nach 8 Tagen, in denen das Auge reizlos war, Verengerung der Pupille, Bildung von hinteren Synechien, die sich bis zum 23. Tage noch vermehrten. Ausserdem trat Exsudation in das Pupillargebiet und die vordere Kammer ein. Die entzündlichen Erscheinungen verschwanden, es blieben natürlich die Verwachsungen mit den Resten des Pupillarexsudates zurück.

36 Tage nach der ersten Injektion erfolgte die zweite, mit der gleichen Menge und dem gleichen Material.

Bereits am nächsten Tage waren stärkere Reizerscheinungen da, die Hornhaut war leicht getrübt, die Iris hyperämisch. Weiterhin bildeten sich flächenhafte Auflagerungen auf einzelnen Teilen der Iris, die eine graue Farbe hatten und offenbar Exsudat waren. Die schon vorher mit dem Pupillarteil verwachsene Iris wird napfkuchenartig vorgetrieben, so dass sie

¹⁾ Kraus-Levaditi. Handb. d. Immunitätsforsch.

²⁾ zur Nedd. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. LXII. 1906.

unten an die Hornhauthinterfläche angepresst wird. Die Exsudationen bildeten sich allmählich zurück, die Synechien blieben natürlich bestehen, jedoch blieb die Iris noch lange hyperämisch. Noch am 13. Tage trat eine spontane Blutung in die vordere Kammer ein. Kurz es war das Bild einer heftig einsetzenden, schweren Iridocyclitis.

Tier 6. Injiziert mit Blut, das vorher auf 50° während $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt war.

Verhält sich fast genau so wie Tier 4, jedoch waren die schliesslich resultierenden Verengerungen der Pupille durch die hinteren Synechien nicht so bedeutend.

Ebenfalls 36 Tage nach der ersten Injektion wurde diese mit dem gleichen Material und der gleichen Menge wiederholt. Die darauf einsetzenden Erscheinungen waren noch heftiger wie bei Tier 4.

Schon am nächsten Tage war die ganze Hornhaut zart getrübt, das Epithel erschien gestichelt. Auf der ganzen Irisvorderfläche und zwar auch oben, ist eine flächenförmige frisch-rote Blutung, die auch die Pupille überdeckt. Es war ganz ausgeschlossen, dass dies das eingespritzte Blut war, da dieses durch das Erhitzen auf 50° einen etwas dunkleren Farbenton angenommen hatte, während das hier vorgefundene lebhaft rot war. Auch hätte man dann nicht eine flächenhafte gleichmässige Ausbreitung gehabt, sondern ein Herabsinken nach unten (Hyphäma). Es war ferner mechanisch unmöglich, dass ein Stoff wie Blut aus dem Glaskörperraum in die vordere Kammer kommen konnte, da *Seclusio pupillae* bestand. — Diese Blutung war am 2. Tage teilweise nach unten gesunken und schon am nächsten Tage in eine graue, zottige Masse umgewandelt, die nur unten einen braun-roten Farbenton zeigt. Auch hier trat dann die gleiche Umwandlung ein. Diese graue Masse war noch am 13. Tage vorhanden. Die Gefässe der Iris waren da noch stark erweitert.

Ein etwas anderes Verhalten nach der ersten Injektion zeigte Tier 5. — Hier wurde Blut, das $\frac{3}{4}$ Stunde lang auf 58° erhitzt worden war, eingespritzt und hier bildeten sich schon 2 Tage später einzelne hintere Synechien, ohne sonstige Entzündungserscheinungen. Neue Verwachsungen bildeten sich während der nächsten Tage nicht und wurden erst wieder stärker am 14. Tag, als auch die entzündlichen Erscheinungen der gleichzeitig injizierten Tiere 4 und 6 auf ihrem Höhepunkt waren. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, dass die vereinzelt Synechien durch irgendwelche, durch das längere Erhitzen auf 58° hervorgerufene Veränderungen der Injektionsmasse bedingt waren, während im allgemeinen die gleichen Verhältnisse vorlagen, wie bei den beiden andern Augen.

Nach der zweiten Injektion bildeten sich auch hier schwere entzündliche Veränderungen aus, die sich nur durch ihre Stärke von 4 und 6 unterschieden.

Es wurde von einer Seite während der Versuche der Einwand gemacht, dass diese schweren Erscheinungen nach der zweiten Injektion rein mechanisch, vielleicht durch Cirkulationsstörungen, oder vielleicht Erhöhung des Drucks im hinteren Augenraum bedingt sein könnten. So unwahrscheinlich das erschien, wurde doch ein Kontrollversuch gemacht. Nach Ablauf der

durch die zweite Injektion hervorgerufenen Erscheinungen wurden bei Tier 4, als die Verhältnisse durch stärkere Verwachsungen noch viel ungünstiger lagen, nochmals auf gleiche Weise eine Injektion gemacht, jedoch mit einer 0,85%igen Kochsalzlösung, mit einem absolut negativen Ergebnis; es stellten sich auch nicht die geringsten Reizerscheinungen ein.

Es sei noch erwähnt, dass wir auch in die Vorderkammer frisches Blut, das $\frac{3}{4}$ Stunde auf 58° erhitzt war, und reines Serum injizierten, um zu konstatieren, was aus den eingebrachten Substanzen wurde. Während man an dem mit Serum behandelten Auge nach vorübergehender leichter Trübung des Vorderkammerwassers schon am 3. Tage nichts mehr sah, resorbierte sich in den beiden andern Fällen das Blut innerhalb von 14 Tagen, mit Bildung vereinzelter hinterer Synechien. Die nochmalige Injektion des gleichen Materials rief auch hier stärkere entzündliche Erscheinungen als vorher wach, doch war das Ganze nicht so deutlich wie an den in den Glaskörper injizierten Augen, da die Iris durch die eingebrachten Massen dem Blick entzogen war und offenbar der Abtransport zu schnell einsetzte, so dass der hauptsächlichste Zerfall des Eiweisses vielleicht erst ausserhalb des Auges erfolgte.

Wir nahmen davon Abstand, nochmals reines Serum in den Glaskörper einzubringen, da die Erscheinungen mit dem Blut genau denen entsprachen, die man sonst mit Serum bei anderer Applikationsweise sah. Doch wurde versucht, den Schwellenwert der Verdünnungen festzustellen, bei dem die anaphylaktisierende und die die Anaphylaxie auslösende Menge noch gerade wirksam ist und zu diesem Zweck Verdünnungen des Serums gemacht. Zugleich leitete uns das Bestreben, die Erscheinungen am Auge der allgemeinen Anaphylaxie insofern ähnlicher zu machen, als nach der ersten Injektion keinerlei sichtbare Erscheinungen — auch nicht nach mehreren Tagen — auftreten, sondern erst nach der zweiten Injektion sich manifestieren sollten.

Die Verdünnungen wurden, natürlich unter aseptischen Kautelen, folgendermassen ausgeführt: 0,1 cem unverdünntes Serum wurde mit entsprechend graduierter Pipette mit 20 cem 0,85%iger Kochsalzlösung vermischt. Es bestand so eine Verdünnung von 1:200, man hatte mithin in 0,2 cem, auf welche Menge die Verdünnungen stets berechnet wurden, $1:10^3$ Serum. — Von dieser Verdünnung wurde wieder 0,1 cem genommen und mit 100 g Kochsalzlösung vermischt, die gleich im Kolben im Kochschen Dampftopf sterilisiert war. Die Verdünnung betrug dann 1:200000, in 0,2 cem war also $1:10^6$ Serum. Die weiteren Verdünnungen wurden auf gleiche Weise vorgenommen.

Es seien hier die Verdünnungen noch einmal zusammengestellt:

unverdünntes Serum	0,1:20 Kochsalzlösung	=	$1:10^3$	in 0,2 cem
von dieser Lösung	0,1:100	„	= $1:10^6$	„ 0,2 „
„ „	0,1:100	„	= $1:10^9$	„ 0,2 „
„ „	0,1:100	„	= $1:10^{12}$	„ 0,2 „

In der ersten Versuchsreihe, die wir mit einer Verdünnung von $1:10^6$ vorbereiteten, während die 10fach stärkere Dosis von $1:10^5$ zur Auslösung verwandt wurde, wurde sofort der gewünschte Effekt erzielt.

Tier 7. Am 13. I. 10 wurden ins linke Auge 0,2 ccm Flüssigkeit mit $1:10^6$ Serum injiziert. Daraufhin traten keinerlei Erscheinungen auf, wie sie sich sonst bei der Injektion von Serum nach 8—14 Tagen einzustellen pflegen. Die Pupille war stets weit, an der Iris waren keinerlei entzündliche Veränderungen vorhanden. Im Glaskörper sah man nur die injizierte Masse von grauweisser Farbe liegen.

23 Tage später, am 7. II., wurde eine nochmalige Injektion in das gleiche Auge gemacht, mit einer Verdünnung des Serums von $1:10^5$. Dies hatte den Erfolg, dass am nächsten Tage ein lockeres Exsudat in der vorderen Kammer auftrat, die Pupille eng wurde und die Iris verfärbt war. Am 2. Tage war zwar das Exsudat geringer, die Iriszeichnung deutlicher, aber es war etwas Pupillarexsudat vorhanden und es kam zur Bildung hinterer Synechien. Noch nach einigen Monaten bestand fast totale ringförmige Synechie mit weisser Pupillarmembran.

Hier war es also, ohne dass die 1. Injektion entzündliche Veränderungen gesetzt hätte, nach der 2. zu entzündlichen Reizerscheinungen gekommen, die trotz dieser geringen Menge zu dauernden Veränderungen geführt hatte. Die bei Tier 17 mit der gleichen Menge von $1:10^5$ vorgenommene Kontrollinjektion verlief ohne jede Reaktion, wie die 1. Einspritzung bei Tier 7.

Da bereits bei dieser starken Verdünnung, mit der begonnen wurde, anaphylaktische Erscheinungen auszulösen waren, so wurde, um festzustellen, wo die geringste Dosis lag, eine weitere Versuchsreihe angestellt. Beginnend mit $1:10^{12}$ wurde nach mindestens 14 Tagen eine weitere Injektion mit der 10fach stärkeren Dosis, zuerst also $1:10^{11}$ vorgenommen, und gleichzeitig bei einem andern Tier eine (erstmalige) Kontrolle angestellt. Dieses Kontrolltier wurde so gleichzeitig vorbehandelt und konnte nach weiteren 14 Tagen mit der 10fachen Dosis behandelt werden usw. Es zeigte sich nun, dass keinerlei anaphylaktische Erscheinungen hervorgerufen wurden bis zu der eben erwähnten Verdünnung von $1:10^6$ (bzw. ausgelöst durch $1:10^5$), so dass wir hier wohl die Grenze der Verdünnungen vor uns haben. Die gleiche geringe Dosis wurde von Rosenau und Anderson¹⁾ als Grenze für die allgemeine Anaphylaxie festgestellt. Dass stärkere Verdünnungen offenbar keine Wirkungen mehr ausüben konnten, machten auch die geringen entzündlichen Erscheinungen wahrscheinlich, sowohl in diesem Falle, als auch bei der Auslösung der lokalen Anaphylaxie nach vorheriger subcutaner Sensibilisierung.

Es geht also aus den Beobachtungen hervor, dass es möglich ist, lokal anaphylaktische Erscheinungen am Auge vorzubereiten und auszulösen.

Ausser diesen im Auge vorbereiteten und ausgelösten anaphylaktischen Erscheinungen ist eine Überempfindlichkeit möglich auf

¹⁾ Rosenau u. Anderson. Journ. of infect. diseases V, 1; ref. nach Otto in Kollé-Wassermann. Handb. d. pathog. Mikroorganismen.

Grund einer allgemeinen Sensibilisierung. C. H. Sattler¹⁾ hat derartige Erscheinungen ebenfalls beschrieben, und auch der während der Abfassung dieser Arbeit erscheinende Artikel Elschnigs²⁾ lässt das Gleiche schliessen, wenngleich der Autor nicht näher darauf eingeht. Mehrere eigene Untersuchungen mögen hier Platz finden, aus denen auch die Vorbehandlung und die Art der Auslösung hervorgeht und die die Erfahrungen Sattlers bestätigen.

Nach subcutaner Injektion von 0,3—1,0 ccm menschlichen Serums, das keinerlei sichtbare Erscheinung auslöste, Injektion von 0,2 ccm Serum in den Glaskörper eines Auges nach 3—8 Wochen. Bei 2 Tieren stellten sich gleich am nächsten Tage die oben bei der vom Auge aus hervorgerufenen Anaphylaxie geschilderten Erscheinungen heftiger Iridocyclitis mit ihren Folgen ein, die sich in nichts von den erwähnten unterscheiden, weder in der Zeit ihres Auftretens oder Ablaufs, noch in der Intensität. Nur bei einem Tier (3) traten stärkere entzündliche Erscheinungen sichtbarer Art nicht auf, sondern es bildeten sich vom 3. Tag an leichte Reizerscheinungen, die aber schon am 5. Tag zur Bildung hinterer Synechien führten.

Auch hier wurde versucht, durch Verdünnungen eine untere Grenze der Wirksamkeit festzustellen. Bei Tier 1 wurde 19 Tage nach einer subcutanen Injektion von Serum (0,5 ccm) in den Glaskörper des rechten Auges 1:10⁵ ccm Serum in 0,2 ccm Kochsalzlösung injiziert. Es wurde diese Lösung genommen, weil wir schon aus dem vorigen Versuche (Tier 7) wussten, dass es zur Auslösung der Anaphylaxie genügt, während es so überhaupt keine Erscheinungen hervorruft.

Schon 6 Stunden später fand sich ein lockeres Exsudat vor der Pupille und am Pupillarrand. Die Pupille war nur mittelweit. Hier verschwand jedoch das Exsudat bald wieder ohne Nachwirkung. — Was uns berechtigt, diese zarte Exsudatbildung als anaphylaktische Erscheinung aufzufassen, während doch auch gelegentlich einmal nach der Injektion eine schnell verschwindende Flocke in der vorderen Kammer auftreten kann, ist das Verhalten des Kontrollauges bei Tier 6, welches sich absolut reizlos verhielt.

Während uns bisher das Auge hauptsächlich als Ort der Auslösung der anaphylaktischen Erscheinungen interessierte, wenden wir uns nun der Frage zu, ob das Auge auch zur Vorbereitung der allgemeinen Anaphylaxie dienen kann.

A priori ist die Möglichkeit zuzugeben, da ja ebenso, wie subcutan, auch von andern Stellen des Körpers dies der Fall ist. Jedoch bieten die eigenartigen Cirkulationsvorgänge am Auge in gewisser Weise ein Hindernis dagegen. Die von uns angestellten Versuche in dieser Hinsicht belaufen sich auf sieben, bei denen nach

¹⁾ Sattler, loc. cit.

²⁾ Elschnig, loc. cit.

Vorbehandlung des Auges versucht wurde, allgemeine anaphylaktische Erscheinungen auszulösen, und zwar meist nach 3—8 Wochen in verschiedenen Abstufungen, nur einmal 5 Monate nach der 1. Einspritzung. Während bei 3 Tieren diese intravenöse Injektion von $2\frac{1}{2}$ ccm gar nichts hervorrief, trat in drei Fällen starke beschleunigte Atmung der betreffenden Tiere auf mit ruhigem Verhalten, welcher Zustand $\frac{1}{2}$ —1 Stunde anhielt. Tier 13 verhielt sich auch am nächsten Tage noch sehr ruhig und frass nicht. Einmal trat auch Taumeln des Tieres ein. Die Temperatur, die bei dem typischen anaphylaktischen Anfall stark abfällt, fiel bei dem einen Tier (2) von 39,8, gleich nach der Injektion, auf 38,1 nach $\frac{3}{4}$ Stunden, bei einem andern auf 37,8 nach $\frac{1}{2}$ Stunde (13). Ein Versuch, mit Injektion einer Verdünnung von $1:10^5$ Serum ins Auge das Tier zu sensibilisieren, misslang. Dagegen gelang der Versuch sehr schön bei einem Tier (7), bei dem die oben erwähnte lokale Sensibilisierung mit $1:10^6$ mit sicherer Auslösung der lokalen anaphylaktischen Erscheinung mit der Verdünnung von $1:10^5$ gelungen war. Hier wurden mehr als 5 Monate später 4 ccm Serum intravenös injiziert und nach 10 Minuten traten hier Erscheinungen auf, die einem leichten soporösen Zustand entsprachen. Ein Vergleichstier, das subcutan vorbehandelt war, zeigte zwar stärkere und länger dauernde anaphylaktische Erscheinungen der gleichen Art, jedoch während etwa 10 Minuten waren die Tiere in ihrem Verhalten nicht zu unterscheiden. Die Temperatur betrug 30 Minuten nach der Injektion 39,3, fiel dann nach 45 Minuten auf 38,2 und nach 75 Minuten auf 37,7.

Etwas anders verhielt sich Tier 24, das 0,2 ccm Serum ins linke Auge erhalten hatte, es zeigte nach intravenöser Injektion von 6 ccm Serum keinerlei sichtbare Erscheinungen der Anaphylaxie, doch war der Temperaturabsturz charakteristisch. Die Temperatur betrug vor der Injektion über 39,2, und war eine Stunde nach der Injektion auf 36,9 gefallen, um dann langsam wieder anzusteigen auf 39,7 (2 Stunden nach der Einspritzung).

Es gelingt also auch vom Auge aus, die allgemeine Anaphylaxie vorzubereiten, natürlich müssen wir uns hier, wie bei allen Erscheinungen der Überempfindlichkeit, auf gelegentliche Misserfolge gefasst machen. Empfehlen dürfte es sich, möglichst lange zu warten, da ja auch bei der allgemeinen Anaphylaxie die Erscheinungen nach Ablauf einer längeren Zeit meist deutlicher zu werden pflegen. Besonders stark sind die Erscheinungen nicht ausgeprägt und auch Elschnig¹⁾

¹⁾ Elschnig, loc. cit.

betont, dass die Wirkung von ins Auge eingebrachten Antigenen auf das Blutserum eine erheblich geringere ist, als bei subcutaner Einverleibung.

Bei diesen intravenösen Injektionen kam es gleich im Anfang vor, dass die Entzündung der Uvea, die bereits abgeklungen war, in heftigster Weise wieder aufflammte, sei es, dass nur eine einmalige Injektion auf dem betr. Auge vorgenommen war, sei es, dass bereits lokale anaphylaktische Erscheinungen ausgelöst waren. Das war zuerst der Fall bei Tier 13, dem am 20. I. die gewöhnliche Menge Serum ins linke Auge gebracht war. Hierbei waren in der Kontrollkultur einige Cokken vorhanden und es kam auch gleich im Anfang nach der 1. Injektion zu Exsudation in die vordere Kammer und Iritis. Die 18 Tage später ausgeführte Injektion von 2,5 ccm Serum in die Ohrvene löste nur geringe anaphylaktische Erscheinungen allgemeiner Art aus, doch trat am nächsten Tage eine äusserst starke Exsudation in die vordere Kammer des vorbehandelten Auges ein. Die Iris zeigte verwaschene Zeichnung, die Gefässe waren erweitert, teilweise bestanden kleinste Blutaustritte. Die Pupille war wieder eng geworden und wurde durch Exsudat verschlossen, kurz es war eine äusserst heftige Iridocyclitis vorhanden, deren Zurückführung auf die paar bei der ersten Injektion ins Auge gelangten Cokken durchaus unwahrscheinlich erschien. Diese Erscheinungen am Auge entsprachen genau denen, die wir vorher bei lokaler Auslösung der Überempfindlichkeit am Auge beobachten konnten. In etwa 14 Tagen klangen die entzündlichen Erscheinungen ab, mit den bekannten Folgezuständen der Iridocyclitis. Ein anderes gleichzeitig injiziertes Tier, das vorher von der Vorderkammer aus vorbehandelt war, zeigte keinerlei Erscheinungen von seiten der Augen.

Um dem Einwand zu entgehen, dass das Rezidivieren der Entzündung event. durch Stauung bedingt sei, die durch Thrombosierung der Venen von der Injektionsstelle aus im Bereiche der Möglichkeit gelegen hätte, benutzten wir später nur noch eine oberflächlich gelegene Vene des Hinterbeines zur Injektion. — Der zunächst unternommene Versuch bei Tier 12 schlug in dieser Hinsicht vollkommen fehl, und als aus äusseren Gründen (zur Demonstration) bei Tier 4, das vorher schon zur lokalen Anaphylaxie am Auge gedient hatte, aber auch subcutan vorbehandelt war, die Injektion wieder in eine Ohrvene vorgenommen wurde und danach wiederum dies Aufflammen der Entzündung der Uvea beobachtet wurde, schien dieser Einwand

der Thrombosierung bestätigt. Jedoch machte das Fehlen von Gerinnungen in den Venen bei der kurz nachher vorgenommenen Sektion uns stutzig, und an einer grösseren Reihe von Tieren wurde der Versuch gemacht, entzündliche Erscheinungen am Auge vom allgemeinen Kreislauf aus auszulösen. Es handelte sich dabei sowohl um Tiere, die ausser der Behandlung am Auge durch ein- oder zweimalige Injektion sonst nicht vorbehandelt waren, als auch um solche, bei denen ausserdem vorher Serum subcutan oder intravenös injiziert war. Sehen wir von den in die Vorderkammer injizierten Tieren ab, so handelt es sich mit Einschluss der oben erwähnten um 9 Fälle. Hiervon waren im ganzen ohne jede Erscheinungen von seiten der Augen 4 Tiere (6, 7, 12 und 17), und zwar waren darunter 2 Tiere (7 und 17), bei denen zur Vorbehandlung am Auge allein minimale Dosen von $1:10^6$ oder $1:10^5$ angewandt waren, und von denen Tier 7 sehr schön, wie oben berichtet, die Zeichen allgemeiner Anaphylaxie geboten hatte. Die beiden andern nicht reagierenden Tiere waren ebenfalls nur am Auge vorbehandelt. Von den 5 reagierenden Kaninchen ist über 2 schon berichtet. Bei Tier 13 konnten wir nach 5 Monaten nochmals und zwar durch subcutane Injektion von 4 ccm Serum ein äusserst heftiges Rezidiv der Iridocyclitis beobachten mit massenhafter fibrinöser Exsudation in die vordere Kammer und zwar in direktem Anschluss an die Einspritzung.

Die andern positiven Versuche seien hier kurz angeführt:

Tier 5. Linkes Auge im Dez. 09 und Jan. 10 injiziert. Rechtes Auge einmal am 7. II. mit Serum behandelt.

Nach 5 Monaten intravenöse Injektion von etwa 0,5 ccm Serum in eine Vene, worauf sich am nächsten Tage eine äusserst heftige Iridocyclitis beider Augen einstellte mit heftiger Exsudation, die ganz dem Bild der anaphylaktischen Entzündung entsprach.

Tier 24. In das eine Auge einmal mit 0,2 ccm Serum injiziert.

Nach 5 Wochen intravenöse Injektion von 6 ccm Serum ohne allgemeine anaphylaktische Erscheinungen ausser Temperaturniedrigung, wie oben bereits berichtet. Schon nach 6 Stunden heftige Injektion des Auges und Sekretion. Am nächsten Tag auch hier die Erscheinungen starker Iridocyclitis, die am folgenden Tage sich noch steigerten. Dann Tod durch Nackenschlag.

Tier 9. Am 13. I. 10 zuerst subcutan behandelt mit 0,3 ccm Serum, worauf am 7. II. lokale Anaphylaxie am Auge ausgelöst wurde.

Nach weiteren 5 Monaten — das Auge war längst ohne jegliche entzündliche Erscheinungen — Injektion in eine Schenkelvene. Da das Tier zuckte, so flog die Spritze heraus und es gelangte höchstens $\frac{1}{4}$ ccm Serum

in das Blut. — Hier trat zwar keine heftige Entzündung auf, aber eine lebhaftige Injektion des vorbehandelten Bulbus.

Diese Injektion des Auges trat noch einmal bei einem Tier (12) auf, welches zuerst am Auge vorbehandelt war und bei dem es nicht gelungen war, durch die erste intravenöse Injektion irgendwelche Erscheinungen von seiten der Augen auszulösen.

Eine nach $1\frac{1}{2}$ Monaten wiederholte intravenöse Injektion hatte ebenfalls keinen Erfolg, dagegen trat nach einer weiteren Einführung von 1 ccm Serum in die Blutbahn nach 3 Monaten ausser allgemeiner Anaphylaxie (Sopor) eine lebhaftige Injektion des Bulbus ein.

Es scheint danach, als ob öftere Zuführung von Serum hier eine stärkere Sensibilisierung hervorgerufen hat, so dass es schliesslich gelang, auch am Auge wieder Erscheinungen hervorzurufen.

Daraus geht hervor, dass es in einem gewissen Prozentsatz gelingt, durch intravenöse oder auch subcutane Injektion lokale Erscheinungen anaphylaktischer Art am Auge hervorzurufen oder wieder hervorzurufen, wobei es gleichgültig zu sein scheint, ob die Anaphylaxie bereits lokal am Auge ausgelöst oder dort nur vorbereitet war. Im allgemeinen, bis auf einen Fall, schien es belanglos zu sein, ob ausserdem noch Sensibilisierung von einer andern Stelle, subcutan oder intravenös, herbeigeführt war. Die Höhe der auslösenden Dosis ist an sich, natürlich in gewissen Grenzen, ohne Einfluss, da die Erscheinungen sich nach $\frac{1}{4}$ ccm sowohl, als nach 6 ccm Serum einstellten.

Wir dürfen dies erstmalige oder wiederholte Auslösen der lokalen Erscheinungen der Überempfindlichkeit am Auge vielleicht in Parallele setzen mit einem andern Prozess der klinischen Anaphylaxie. Wenn man nämlich bei einem tuberkulösen Individuum nach vorgenommener Cutanreaktion später einmal eine Injektion von Tuberkulin macht, so tritt zuweilen ein Aufflammen der Cutanreaktion auf.

Wenn nun von dem einen Auge aus eine Sensibilisierung des ganzen Körpers vorgenommen werden kann, so sind auch alle Teile des ganzen Körpers sensibilisiert. Das gilt natürlich auch für das Auge — in Betracht kommt nur das zweite Auge — da dieses ja, wie jedes Organ, am Körperstoffwechsel teilnimmt, ebenso wie nach subcutaner Injektion das Auge sensibilisiert wird, so dass man dort lokale anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen kann, wie wir das an mehreren Beispielen gesehen haben.

Von dieser Voraussetzung aus wurden einige Versuche unternommen, bei denen also nach einmaliger Injektion in das eine Auge

eine allgemeine Sensibilisierung hervorgerufen wurde, während die Auslösung lokal am andern Auge erfolgte.

Tier 25. Das eine Auge mit 0,2 cem Serum vorbehandelt. Es folgten nach einem reizfreien Intervall die fast stets nach Seruminjektion zu beobachtenden Erscheinungen der Iridocyclitis, die zu zahlreichen hinteren Synechien, Pupillarexsudat usw. führten.

5 Wochen später wurde die gleiche Menge Serum in den Glaskörper des andern Auges gebracht. Am nächsten Tage war ein zartes Exsudat vorhanden, das hinter der Iris am Pupillarrand hervorkam. Die Pupille war noch weit.

Die Exsudation in die vordere Kammer nahm in den nächsten Tagen noch zu, so dass am 3. Tag in der Vorderkammer zottige Massen waren, die aus der nunmehr verengten und durch Verklebungen mit der vorderen Linsenkapsel teilweise fixierten Pupille herausragten. Ausserdem war die Iris in der Gegend des kleinen Iriskreises an einzelnen Stellen vorgetrieben. Ferner bestand Pupillarexsudat und Erweiterung der Blutgefässe der Iris. Die Erscheinungen erreichten mit dem 4. Tage ihr Maximum, um dann langsam wieder abzuflauen.

Das Kontrolltier 14 zeigte zwar auch mehrere Stunden nach der Injektion ein zartes graues Exsudat in der vorderen Kammer, dies wurde aber täglich kleiner und verschwand im Verlauf einiger Tage, ohne dass sich entzündliche Erscheinungen anschlossen. Die Pupille war stets weit, ein günstiges und bemerkenswertes Zeichen, Pupillarexsudat bestand nicht.

Es war hier ein eklatant anderes Verhalten wie bei Tier 24, wenn auch die Erscheinungen am 1. Tage ziemlich gleich aussahen.

Ähnlich wie bei diesem Versuch verlief der Prozess bei einem andern Tier (5), auf dessen einem Auge bereits Erscheinungen der Überempfindlichkeit lokal ausgelöst waren. Auch hier wieder leichte Exsudation in die Vorderkammer am nächsten Tag ohne wesentliche Erscheinungen von seiten der Iris, die dann am 2. Tage sich einstellten und dann zu Synechien, Pupillarexsudat und Irisblutungen Veranlassung gaben.

Ein Versuch, die Auslösung der Überempfindlichkeit auf diesem Wege durch eine Verdünnung des Serums von 1:10⁵ herbeizuführen, misslang. Es trat allerdings nach 6 Stunden ein zartes Exsudat am Boden der vorderen Kammer ein, das schnell wieder verschwand, doch darf man dies nicht ohne weiteres als positiven Ausfall ansehen, da sich keinerlei entzündliche Erscheinungen anschlossen und sich auch bei einmaliger Injektion gelegentlich eine derartige Absonderung in die Vorderkammer findet.

Die entzündlichen Erscheinungen infolge der Injektion des 2. Auges nach Vorbehandlung des 1. hatten das Eigentümliche, dass sie nicht plötzlich mit voller Stärke einsetzten, sondern dass nach verhältnis-

mässig geringen Erscheinungen am 1. Tag sich erst am 2. oder 3. Tag die stärkeren Zeichen der Entzündung bildeten, die auch nicht die Stärke erreichten wie bei den subcutan oder intravenös vorbehandelten Tieren, oder bei denen, die am gleichen Auge vorbehandelt und wo am gleichen Auge die Anaphylaxie ausgelöst wurde.

Zusammenfassung.

1. Es gelingt durch subcutane Injektion von heterogenem Serum auch das Auge zu sensibilisieren, so dass dann lokal anaphylaktische Erscheinungen ausgelöst werden können.
2. Ferner ist es möglich, vom Auge aus, allgemein den Körper zu sensibilisieren, so dass allgemeine anaphylaktische Erscheinungen hervorgerufen werden können.
3. Es gelingt durch intravenöse oder subcutane Injektion von Serum eine Iridocyclitis, die durch einmalige Seruminjektion ins Auge oder durch lokale Auslösung der Anaphylaxie hervorgerufen war, zuweilen wieder zum Aufflammen zu bringen.
4. Das Auge kann lokal sensibilisiert werden und die Anaphylaxie lokal am gleichen Auge ausgelöst werden.
5. Die auf dem einen Auge vorbereitete Überempfindlichkeit kann auf dem andern Auge ausgelöst werden.
6. Die anaphylaktischen Erscheinungen des Auges bestehen in einer Entzündung des Uvealtractus.

Die vollständig negativen Resultate bezüglich des Erregers der sympathischen Ophthalmie lassen es berechtigt erscheinen, jeden gangbaren Weg, der zur Erklärung dieser rätselhaften Erkrankung dienen könnte, zu beschreiten. Es ist nun sehr wohl denkbar, dass die sympathische Ophthalmie mit der Anaphylaxie in irgendeinem Zusammenhang steht. Dass diese Annahme nicht so aus der Luft gegriffen ist, wie es scheinen möchte, möge zunächst das minimale Intervall zeigen, das in dem einen und in dem andern Falle etwa 14 Tage beträgt. Ebenso kann das maximale Intervall leicht bei Annahme eines anaphylaktischen Zustandes erklärt werden. Die sympathische Entzündung kommt hauptsächlich bei perforierenden Verletzungen vor, bei denen auch ein starker Gewebs- und damit Eiweisszerfall besteht. Aber auch bei den Fällen von Auftreten dieser Erkrankung nach unperforiertem intraokularem Sarkom ist, soweit die Beschreibung in der Literatur ausführlich genug ist, um genaueres erkennen zu lassen, fast stets ein Zerfall des Tumors vorhanden gewesen.

Ein Beweis für diese Annahme wird nur das experimentelle Erzeugen dieser Erkrankung liefern. Doch davon sind wir noch weit entfernt und es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, zunächst einmal die anaphylaktischen Verhältnisse am Auge weiter zu untersuchen, um auf dieser Basis weiter arbeiten zu können.

Von dieser Voraussetzung aus wurden diese Vorversuche unternommen und ich verdanke die Anregung hierzu Herrn Prof. Heim, der zuerst den möglichen Zusammenhang der sympathischen Entzündung mit der Anaphylaxie aussprach. Ich bin ihm deshalb zu grossem Danke verbunden, da er mich ausserdem noch durch häufige Beratungen mit ihm in den Stand gesetzt hat, die Versuche durchzuführen. Aus dem gleichen Grunde gebührt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. Weichardt für seine sachkundige Unterstützung. Dass mein verehrter Chef, Herr Prof. Oeller, wie stets, so ganz besonders in diesem Falle das lebhafteste Interesse für die Versuche bewiesen hat und mich durch seine Ratschläge gefördert hat, bedarf kaum der besonderen Erwähnung.