

Aus der dermatologischen Klinik in Wien (Vorstand: Professor
Gustav Riehl).

Das Überempfindlichkeitsproblem in der Dermatologie.

Von

Dr. Richard Volk.

Überempfindlichkeitserscheinungen gehören zu den in der Dermatologie gut gekannten und klinisch vielfach studierten Vorkommnissen. Die letzte Ursache derselben konnte allerdings bisher nicht ergründet werden und so nahm man seine Zuflucht zum Begriffe der Idiosynkrasie, womit man nichts weiter als eine Umschreibung des „Ignoramus“ geleistet hatte: gewisse Individuen reagieren anders auf Noxen als die Mehrzahl der Menschen.

Neue Bahnen schienen sich der Erforschung dieses Zustandes zu eröffnen, als uns die serologischen und biologischen Errungenschaften auf dem Gebiete der Anaphylaxie mit Tatsachen bekannt machten, welche beim Tiere für ähnliche Überempfindlichkeitserscheinungen uns die Ursachen aufwiesen und die Möglichkeit gaben, diese Zustandsänderung willkürlich herbeizuführen.

Die erste kritische Arbeit auf dem Gebiete der Hauttoxikosen stammt bekanntlich von Köbner. Die folgenden Jahre brachten zahlreiche Einzelbeobachtungen, ohne daß das Wesen des Prozesses hätte erkannt werden können, so daß Jadassohn in seinem Referate (1895) erklären mußte, daß wir im Verständnis der Arznei-Exantheme kaum Fortschritte gemacht haben.

Die Kasuistik dieser äußerst interessanten Hauterscheinungen, die Formen der verschiedenen Arzneiexantheme, die

Stoffe, welche toxische Dermatosen hervorrufen, sind von Ehrmann im Mraček'schen Handbuch der Hautkrankheiten in erschöpfender Weise dargestellt. Weitere zusammenfassende Arbeiten stammen von Pernet, Zacharias, Bendix. Ein Referat von Zumbusch bringt z. Th. auch schon die neueren Forschungsergebnisse, auf deren kritische Beleuchtung er damals allerdings noch nicht eingehen konnte. — Indem ich darauf verweise, kann ich mich in dieser Hinsicht kurz fassen.

Es gibt eine große Reihe von Agentien, auf welche alle Menschen mit Eruptionen des Hautorgans reagieren, wenn das Agens in entsprechend hoher Konzentration oder längere Zeit angewendet wird. Von Überempfindlichkeit werden wir erst dann sprechen, wenn das Mittel in solcher Verdünnung oder so rasch Veränderungen — mitunter auch entfernt vom Orte der Applikation — bei einem Individuum hervorbringt, wie es bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen nicht der Fall ist, oder wenn die Mehrzahl der Menschen auf das Mittel überhaupt nicht reagiert.

Viele dieser Körper entfalten ihre reizende Wirkung sowohl bei äußerer, als auch bei innerer Applikation: Quecksilber, Arsen, Antipyrin, von manchen ist uns bisher nur eine Wirkung nach einer einzigen Applikationsart bekannt z. B. Arnikatinktur, *Primula obconica* (Jamieson, Riehl, Wermann etc.), *Rhus toxicodendron* (Sandres, White, Mc. Kee), Epheu (Zinser, Thibièrge), Satinholz (Jones, Gardiner, Wechselmann u. a. m).

Solche Überempfindlichkeiten können auch familiär vorkommen, also offenbar vererbt sein, wie King einen solchen Fall beim Vater und dessen zwei Kindern beschreibt. Andererseits wird diese Überempfindlichkeit in den meisten Fällen im Laufe des Lebens erworben, sie ist Schwankungen unterworfen, kann gänzlich schwinden, wieder auftreten und gerade diese Seite des Problems soll uns im weiteren beschäftigen.

Überblicken wir die außerordentlich reiche Literatur über unseren Gegenstand und suchen wir allgemeine Schlüsse zu ziehen, so fallen uns zwei Tatsachen auf: einerseits die kolossale Variabilität in Verlauf, Erscheinungsweise und Provokationsmöglichkeit der Toxikodermien, andererseits die Lücken-

haftigkeit gerade in wichtigen Befunden trotz mancher genauen Beobachtungen und der Versuche von verschiedenen Seiten, so Jadassohn, Neisser, Riehl, Ehrmann u. v. a. — Der Grund für die letztere Tatsache ist wohl darin zu suchen, daß ein einheitlicher Gesichtspunkt bisher fehlt. Nun ein solcher vorhanden zu sein scheint — das anaphylaktische Problem — ist, wie wir glauben und auch weiter ausgeführt werden soll, die Gefahr vorhanden, daß wir, von diesem einen Gesichtspunkt aus den Gegenstand betrachtend, leicht in den entgegengesetzten Fehler — der einseitigen Beobachtungsweise verfallen.

Wolff-Eisner war wohl der erste, welcher in der Literatur den Standpunkt einnahm, daß die Urtikaria als Überempfindlichkeit gegenüber körperfremden Eiweißsubstanzen aufzufassen sei.

Auf Details dieser Ansicht einzugehen, möchte ich mir für später vorbehalten, doch sei schon hier hervorgehoben, daß er sich die Arzneiexantheme in ähnlicher Weise entstanden denkt. Durch Jodierung, Nitrierung und Diazotierung wird ja nach den Untersuchungen von Obermayer und Pick das körpereigene Eiweiß so verändert, daß es die Eigenschaften des körperfremden Eiweißes annimmt und dadurch antigene Eigenschaften erhält. Durch Kuppelung des Arzneistoffes mit dem Körpereiweiß käme eine solche Denaturierung des Eiweißes zustande und damit würde sich auch die Überempfindlichkeit aufklären lassen.

Von vornherein am wahrscheinlichsten waren anaphylaktische Vorgänge — außer bei den Serumexanthenen — bei der Urtikaria ex ingestis anzunehmen. Denn dabei konnte ja tatsächlich unter Umständen körperfremdes Eiweiß in den Kreislauf kommen und anaphylaktogen wirken. — In der Tat scheint mir auch die hierher gehörige Beobachtung von Bruck noch die best begründete zu sein.

Einem Patienten, welcher seit 2 Jahren nach einem Diätfehler stets bei Genuß von Schweinefleisch unter heftiger Urtikaria erkrankt, wird unmittelbar nach einem Anfalle Serum entnommen und dasselbe inaktiviert drei Meerschweinchen zu je 10 cm^3 subkutan injiziert, 24 Stunden später erhalten die Tiere 5 cm^3 inaktives Schweine- resp. Hammelserum reinjiziert; zur Kontrolle werden 3 Meerschweinchen mit je 10 cm^3 normalem Menschenserum vorinjiziert. — Von den mit Urtikariaserum vor-

behandelten Tieren geht eines unter anaphylaktischen Symptomen auf Reinjektion von Schweineserum zugrunde, ein zweites erholt sich aus dem anaphylaktischen Shock, während das dritte mit Hammelserum reinjizierte vollkommen gesund bleibt, ebenso die mit Normalserum vorbehandelten Tiere. — In diesem Falle wäre demnach die heterologe, passive Übertragung eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers gelungen.

Wechselmann glaubte eine Satinholzdermatitis als Anaphylaxie der Haut auffassen zu sollen. Ein Arbeiter, welcher durch 8 Tage mit indischem Satinholz gearbeitet hatte, erkrankte bei jedem Versuche, mit derselben Holzgattung die Arbeit wieder aufzunehmen, an einer schweren Dermatitis; auch experimentell gelang die Erzeugung einer solchen durch Einreibung geringster Mengen von trockenem Satinholzstaub. Daß Pat. auch beim Arbeiten mit Mahagoni- und Eichenholz dieselbe Dermatitis bekam, führt W. auf Satinholzstäubchen zurück, welche auf dem Arbeitsplatz und Werkzeug haften. Später konnte Pat. andere Holzarten ganz fest anfassen.

Die reizende Substanz soll in einem Alkaloid des Satinholzes zu suchen sein. — Der eine Arbeiter soll nach seiner Angabe nach Betupfung mit einer Lösung des Alkaloides mit einer leichten Entzündung am Vorderarm erkrankt sein, zwei andere Arbeiter, welche ebenfalls eine Satinholz-Dermatitis durchgemacht hatten, reagierten gar nicht; W. selbst bekam nach Einreibung ein geringes Brennen. — So interessant die Tatsache als solche ist, daß durch trockene Holzarten mitunter so schwere Hauterscheinungen hervorgerufen werden können, so hält die Bezeichnung derselben als anaphylaktischer Vorgänge gegenüber dem daraus extrahierten Alkaloid Chloroxylinin nach der Beweisführung Wechselmanns wenigstens einer tieferen Kritik nicht stand.

Die Publikation Siegheims über dasselbe Thema bringt nichts Neues; interessant ist, daß er die Erkrankungen als anaphylaktische bereits als erwiesen anzunehmen scheint. Auch die Arbeit Balbans bringt neues kasuistisches Material.

Diese etwas fadenscheinigen Argumentationen wurden von Bruck als solche erkannt und er, sowie im weiteren Verfolge Klausner bemühen sich, bei ihren Studien über Arzneiexantheme durch Übertragung des Serums auf Tiere und Nachweis der passiven Anaphylaxie haltbare Beweise für ihre Ansicht zu bringen.

Von vornherein mußte in bezug auf anaphylaktische Vorgänge das Studium jener Arzneidermatosen aussichtsreicher sein, welche nach J a d a s s o h n in die II. Gruppe gehören, also solche Medikamente betreffen, welche für normale Menschen absolut reizlos sind und nur bei prädisponierten Individuen, selbst in ge-

ringer Menge appliziert, auf der Haut leichtere oder schwere Erscheinungen hervorrufen, dazu gehört vor allem Tuberkulin, Jodoform, Antipyrin. — Ich erwähne kurz die beiden Fälle Bruck s, dem es gelungen ist, mit dem Serum von tuberkulinüberempfindlichen Tuberkulösen die Tuberkulinüberempfindlichkeit auf Meerschweinchen zu übertragen, während das Serum von Hauttuberkulösen, welche keine Tuberkulinüberempfindlichkeit aufwiesen, diese Fähigkeit nicht hatte. Ähnliches hat später auch Klausner erhoben.

Gleiche Befunde im positiven Sinne wurden bei homologer und heterologer Übertragung von anderer Seite auch schon vorher gemacht (Yamanonchi, Bauer, Helmholtz), während andere Untersucher zu negativen Ergebnissen kamen (Eitner und Stoerk, Roepke und Burch, Novotny, Onaka und Vallardi u. a.). Ob dies nur von dem Zustande des Serumspenders oder von anderen Umständen abhängt, bedarf noch der Klärung, ich möchte auf diese Verhältnisse hier nicht näher eingehen.

Die weiteren einschlägigen Fälle beziehen sich auf jodoform- und antipyrinüberempfindliche Patienten. — Bruck übertrug das aktive Serum eines Jodoformüberempfindlichen nach völligem Schwinden des Exanthems in der Menge von je 5 cm^3 subkutan auf Meerschweinchen, denen er nach 24 Stunden $0,33$ Jodoform pro kg Körpergewicht nachinjizierte. Zwei Tiere bekamen 5' post inject. anaphylaktische Erscheinungen, das dritte nur leichte Dyspnoe, die Kontrolltiere blieben gesund. Bruck meint, daß nicht das Jodoform, sondern eine Jodeiweißverbindung, welche bei solchen Menschen nach der Injektion zustande komme, die Anaphylaxie erzeuge. Der Versuch mit dem Serum eines anderen jodoformüberempfindlichen Menschen fiel negativ aus.

Über einen weiteren Fall von Jodoformidiosynkrasie berichtet Klausner, welcher einem Patienten lange nach dem letzten Anfall Serum entnahm und dieses einem Meerschweinchen subkutan injizierte. Nach 24 Stunden erfolgte die Reinjektion mit Jodoform. 2 Stunden später erkrankte das Tier unter Dyspnoe, war matt, Parese der hinteren Extremitäten; unter Fortschreiten dieser Erscheinungen ging das Tier nach 12 Stunden

zugrunde, während 2 Kontrolltiere nach Injektion von Jodoform allein und auch nach vorheriger Injektion von aktivem normalem Menschenserum am Leben blieben. — Klausner meint annehmen zu können, daß das mit dem Serum des gegen Jodoform überempfindlichen Individuums (sc. vorinjizierte Meerschweinchen) den Folgen der Anaphylaxie erlegen ist.

Injiziert man nach Klausner Meerschweinchen Serum von jodkaliüberempfindlichen Menschen subkutan und reinjiziert 48 Stunden später 0,5 Jodkali intraperitoneal, so bleiben diese Tiere sofort nach der Injektion bewegungslos liegen und gehen rasch, spätestens innerhalb einer Stunde zugrunde. Kontrolltiere, denen z. B. Normalserum vorinjiziert worden war, zeigten innerhalb der ersten Stunde keine Krankheitserscheinungen, sondern gingen erst in der zweiten Stunde oder etwas später zugrunde. Klausner meinte, den Symptomenkomplex als anaphylaktischen Shock auffassen zu müssen. Da jedoch auch das Serum eines Patienten, welcher vorher kein Jod bekommen hatte, also nicht sensibilisiert war, Meerschweinchen gegen Jod überempfindlich machte, kommt Klausner zu der Ansicht, daß die Arzneiexantheme infolge einer Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber an und für sich toxische Substanzen zustande kämen. Es würde sich also um eine angeborene Eigenschaft des menschlichen Serums handeln, welche durch dasselbe auf das Tier (Meerschweinchen) übertragbar sei.

Seine Versuche bezüglich der Übertragung von Antipyryrinüberempfindlichkeit auf Meerschweinchen bringen ihn scheinbar doch wieder auf den Boden der Anaphylaxie. Ich möchte mir vorbehalten, auf diese Versuche, welche übrigens in derselben Weise wie die früheren ausgeführt wurden, erst gelegentlich meiner eigenen diesbezüglichen Untersuchungen einzugehen.

Erst jüngst publizierte Wolfsohn, daß es ihm gelungen sei, durch Injektion des Serums von einem Jodbasedow Meerschweinchen gegenüber Jodoform überempfindlich (anaphylaktisch) zu machen, so daß man annehmen könne, daß in einem solchen Blutserum Stoffe vorhanden seien, welche mit Jodeiweiß in spezifischer Weise reagieren.

Überblicken wir nun das bisher vorliegende Tatsachenmaterial, welches wir hauptsächlich den Einzelbeobachtungen

und -Versuchen von Bruck und Klausner verdanken, so sehen wir, daß sich diese beiden Autoren auf die Erfolge bei der passiven Übertragung der Überempfindlichkeit oder, wie sie meinen, der passiven Anaphylaxie stützen. Bisher ist es nur möglich gewesen gegen Eiweißkörper Anaphylaxie zu erzeugen und Doerr betont in seinem Referate ausdrücklich, daß man keine chemisch definierten Körper kenne, die anaphylaktogen wirken. — Deshalb nehmen ja die beiden Autoren an, daß gewisse Substanzen (Jod etc.) eine Eiweißverbindung eingingen, durch welche die Menschen dann sensibilisiert würden. — Sie berufen sich da auf die bekannten Immunisierungs-Versuche von Obermayer und Pick mit denaturierten Eiweißkörpern und übertragen diese Befunde auf die Anaphylaxie. Doch liegen die Dinge bei dieser anders, wie schon die Versuche von Wells und Pick und Yamanochi lehren. Sie zeigen, daß durch die verschiedensten Eingriffe das Eiweiß nicht seine Artspezifität verliert und daß bei den chemisch darstellbaren Eiweißderivaten die konstitutive Spezifität für die Anaphylaxie keine Rolle spielt.

Bei dieser Divergenz der Ansichten: im ersten Falle Annahme des Entstehens einer spezifisch anaphylaktogen wirkenden Eiweißverbindung, im anderen Falle der negative Ausfall der Tierversuche, war eine tierexperimentelle Studie wohl angezeigt.

Vorher möchte ich aber kurz über passive, heterologe Übertragungsversuche von Idiosynkrasie gegen Arsen und Chinin Mitteilung machen.

Das erste Serum entstammte einem Patienten, der im Verlaufe einer Arsen-Injektionskur an einem akuten Exanthem erkrankte, welches sich im weiteren Verlaufe der Kur verschlimmerte, so daß er nach der 10. Injektion die Klinik aufsuchen mußte. Das Serum wurde aus der Armvene schon im Stadium der Remission der Dermatitis gewonnen und nach 24 Stunden Meerschweinchen von 250 g subkutan injiziert.

M. 871 5 cm^3 aktives Serum subkutan. 36 Stunden später 0.1 Natr. arsenic. intravenös. Keine Erscheinungen, doch läßt sich ein Temperatursturz um 2.6° nach der Reinjektion konstatieren.

M. 847 4 cm^3 aktives Serum, nach 36 Stunden 0.12 Natr. arsenic. Keine Erscheinungen.

Die Tiere blieben am Leben, so daß dieser Versuch ein vollständig negatives Resultat ergab. — Doch müssen wir zu-

geben, daß vielleicht gerade die Arsenüberempfindlichkeit ganz eigentümlich verläuft und daher für solche Versuche nicht geeignet ist. Es war uns daher sehr erwünscht, ähnliche Versuche mit dem Serum eines Kollegen durchführen zu können, welcher eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen Chinin aufwies. — Die Chininexantheme haben eine gewisse Ähnlichkeit mit Antipyrinexanthenen auch in der Hinsicht, daß man dabei fixe Exantheme finden kann. — Der Kollege bekam auf die geringste Menge Chinin alsbald heftige Kopfschmerzen, Erbrechen, Erytheme und Ödeme besonders an beiden Vorderarmen. Interessant ist, daß sein Blut deutlich eine verlangsamte Gerinnbarkeit aufweist.

Der Kürze halber teile ich nur als Endresultat aller vier Versuchsreihen, bei denen 4·5, 5 cm^3 und 7 cm^3 Serum vorinjiziert wurde, mit, daß niemals anaphylaktische Symptome auftraten. Die Tiere zeigten nach Reinjektion von Chinin nur Tremor besonders im Kopf, wie auch die Kontrolltiere, erholten sich aber rasch. — Nur das letzte Tier (mit 7 cm^3 vorinjiziert) starb 48 Stunden nach intravenöser Injektion von 0·005 Chinin. bisulfuric., doch ergab die Obduktion kein Zeichen von Anaphylaxie, die Lunge war dichter als normal, also gewiß keine Lungenblähung.

Aus der großen Reihe von Versuchen, welche gemacht wurden, um die Möglichkeit einer aktiven Anaphylaktisierung von Tieren gegen Antipyrin, Chinin, As nachzuweisen, sei zusammenfassend berichtet, daß die Meerschweinchen die Reinjektion in den meisten Fällen genau so vertrugen wie eine Erstinjektion, d. h. entweder gar keine Erscheinungen zeigten oder leichte Intoxikationen aufwiesen in Form von Tremores oder spastischen Paresen der Extremitäten, die aber wieder vorübergingen. Auch eine zweite und dritte Reinjektion, Tage oder Wochen nach der ersten ausgeführt, wurde meist anstandslos getragen; nur ein Tier ging 24 Stunden nach der zweiten Reinjektion ein; das Abdomen war aufgetrieben, Blutungen in der Lunge, keine Lungenblähung.

Es wurden nun Versuche gemacht, Meerschweinchen Sera von Menschen, welche nicht Antipyrin überempfindlich waren, subkutan zu injizieren und hierauf Antipyrin zu reinjizieren.

M. 828 bekommt 5 cm^3 in aktiviertes Serum eines Luetikers am 3./II. subkutan.

4./II. 0·25 Antipyrin subkutan; nach einiger Zeit leichte spastische Paresen bes. der hinteren Extremitäten, rasch vorübergehend.

23./II. Abermals 0·3 Antipyrin subkutan, keine Erscheinungen.

M. 865 3./II. 2 cm^3 desselben Serum subkutan.

2./III. 0·3 Antipyrin subkutan, keine Erscheinungen.

M. 706 6./II. (380 g) 3·5 cm^3 aktives Serum einer Pat. mitluetischer Iritis subkutan.

8./II. 0·3 Antipyrin subkutan. Ø.

11./II. Infiltrat an der Injektionsstelle des Serum, 0·3 Antipyrin, keine Erscheinungen.

22./II. wird das Tier tot aufgefunden. Pneumonie.

M. 534 6./II. 2 cm^3 aktives Serum eines Pat. mit Papul. ad. anum subkutan.

7./II. 0·05 Antipyrin intravenös, unmittelbar darnach Streckkrämpfe, erholt sich.

2./III. 0·3 Antipyrin subkutan; an der Stelle der Seruminjektion Nekrose. Bald darnach spastische Parese der hinteren Extremitäten, nach $\frac{1}{2}$ Stunde Krämpfe, Dyspnoe, das Tier legt sich auf die Seite.

3./III. morgens. Das Tier war auf derselben Stelle im Käfig liegen geblieben, ist komatös, einzelne spärliche tiefe Atemzüge. 15 Stunden nach der zweiten Injektion Exitus. Kein Anaphylaxiebefund.

M. 819 6./II. (320 g) 5 cm^3 desselben Ser. subkutan.

7./II. 0·3 Antipyrin subkutan. 10' p. injekt. Juckreiz, rasch vorübergehende Krämpfe.

23./II. Kleine Nekrose an der Seruminjektionsstelle. 0·3 Antipyrin subkutan. Keine Erscheinungen.

24./II. Früh tot aufgefunden. Abdomen etwas aufgetrieben, Anämie. Blutungen an der Injektionsstelle in der Subkutis. Keine Lungenblähung.

Wie ersichtlich, stimmen die Experimente mit denen Klausners insofern überein, als Meerschweinchen, denen aktives Menschenserum subkutan vorinjiziert worden war, sich auf Injektion von Antipyrin nicht anders verhalten als normale. — Gibt man ihnen aber nach einiger Zeit noch eine Antipyrindosis, so ist ein augenfälliger Unterschied zu verzeichnen: normale Tiere zeigen nur die gewohnte Antipyrinwirkung, mit aktivem Menschenserum vorinjizierte dagegen erkranken schwer und gehen ein. — Doch ist es uns niemals gelungen, die Charakteristika des Anaphylaxietodes zu konstatieren.

Weitere Versuche sollten darüber belehren, ob auch andere vorhergehende Schädigungen in ähnlicher Weise wirken. — Es

wurden dazu serum-anaphylaktische Meerschweinchen verwendet und gleichzeitig Kontrollen mit gesunden angestellt.

M. 943 gesund, 250 g.

3./III. 0·3 Antipyrin subkutan. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden Paresen der hint. Extremitäten. Dyspnoe, keine Krämpfe, liegt auf der Seite, vermag sich jedoch zu erheben.

Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden deutlicher Rückgang aller Symptome. Nach 6 Stunden vollkommen gesund.

4./III. 0·25 Antipyrin subkutan; keine Erscheinungen.

M. 926 gesund (240 g).

3./III. 0·15 Antipyrin subkutan. \emptyset .

4./III. 0·25 Antipyrin subkutan. \emptyset .

M. 918 anaphylaktisch 300 g.

3./III. 0·3 Antipyrin subkutan, nach $\frac{3}{4}$ Stunden \emptyset , nach $1\frac{1}{2}$ Stunden spastische Paresen, Tremor Dyspnoe, leichte Krämpfe, nach 6 Stunden Exitus. Befund: Hyperämie der Abdominalorgane, Lunge normal,

M. 978 anaphylaktisch 300 g.

3./III. 0·3 Antipyrin subkutan nach $\frac{3}{4}$ Stunden Paresen, Dyspnoe, leichte Krämpfe, Tier liegt auf der Seite, vermag sich nicht zu erheben, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Stat. id., Krämpfe etwas stärker nach 6 Stunden. Deutliche Erholung, noch leichte Paresen der hint. Extremitäten.

4./III. Das Tier ist morgens vollständig munter, vormittags 0·25 Antipyrin subkutan., 20' später: liegt auf der Seite, Tremor, Zuckungen. Dyspnoe, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Exitus. Hyperämie der Lungen.

M. 908 anaphylaktisch 310 g.

3./III. 0·15 Antipyrin subkut \emptyset .

4./III. 0·25 Antipyrin subkutan \emptyset .

M. 980 anaphylaktisch 300 g.

3./III. 0·15 Antipyrin subkutan \emptyset .

4./III. 0·25 Antipyrin subkutan, nach $\frac{3}{4}$ Stunden liegt das Tier auf der Seite, Tremor, Dyspnoe, schwere Krämpfe bei der geringsten Irritation.

Langsame Erholung, nach 3 Stunden \emptyset .

Es scheint demnach, daß auch zwischen Serum-anaphylaktischen und gesunden Meerschweinchen ein Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber der toxischen Wirkung des Antipyrins besteht insofern, als es bei ersteren schwerere Erscheinungen macht, ja sogar zum Tode führen kann.

Unsere Untersuchungen haben demnach zu dem Resultate geführt, daß uns mit dem Serum eines As- und eines chininidiosynkrasischen Menschen die heterologe Übertragung der Überempfindlichkeit auf Meerschweinchen nicht gelungen ist.

Auch die Erzeugung einer aktiven Anaphylaxie gegen gewisse chemische Substanzen gelingt beim Meerschweinchen nicht, was in vollständiger Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur und mit der Meinung der meisten Forscher steht (Ri chet, Kraus, Doerr, Friedberger u. a.). Es war auch nicht möglich, durch wiederholte Injektion verschiedener Medikamente bei Kaninchen in deren Serum Substanzen nachzuweisen, welche auf Meerschweinchen übertragen im Sinne einer passiven Anaphylaxie wirkten.

Es fragt sich nun, ob es Bruck und Klausner gelungen ist, durch ihre Versuche die Arzneiexantheme als anaphylaktische Reaktionen nachzuweisen. Wäre dies der Fall, dann wären unsere Versuche nicht nur überflüssig, sondern auch weniger beweisend als die ihrigen. — Da ja an der Richtigkeit der Experimente dieser Autoren nicht zu zweifeln ist, so müssen wir sehen, ob nicht vielleicht in der Ausführung und Deutung derselben ein Fehler steckt.

Die von Otto, Rosenau und Anderson und Nicolle entdeckte Tatsache der Übertragungsmöglichkeit des anaphylaktischen Reaktionskörpers auf gesunde Meerschweinchen und Kaninchen ist nicht nur auf das homologe, sondern auch auf das heterologe, auf das Meerschweinchen vorhanden (Otto, Doerr und Raubitschek, Weil, Hallé und Lémaire u. a. m.). Damit wir aber ähnliche Versuche als beweisend anerkennen sollen, müssen wir unbedingt auch den Nachweis der Spezifität fordern. Diesen haben jedoch die Autoren für die Arzneiexantheme nicht geliefert. — Ihre Kontrollen beziehen sich immer nur darauf, daß die verwendete Dosis des Medikamentes allein oder nach Vorinjektion eines normalen Serums nicht zur Erkrankung resp. zum Exitus der Tiere in derselben Zeit führte wie bei den mit Serum des idiosynkratischen Patienten vorbehandelte. — Ob aber nicht auch andere Medikamente in entsprechenden Dosen bei solchen „passiv anaphylaktischen Tieren“ Tod herbeiführen kann, dies müßte in weiteren Versuchen unbedingt berücksichtigt werden.

Wie vorsichtig man bei solchen Experimenten vorgehen muß, geht schon daraus hervor, daß aktive, heterologe Sera

allein mitunter Anaphylaxie ähnliche Symptome auslösen können (Uhlenhuth, Friedberger, Doerr, Pfeiffer).

Le Play glaubt sogar, daß wiederholte peritoneale Injektion von physiologischer Kochsalzlösung Kaninchen überempfindlich zu machen vermag, so daß sie eher eingehen als Kontrolltiere mit Serum injiziert.

Unsere Versuche haben gelehrt, daß Injektion von aktivem Menschen- und Kaninchenserum offenbar eine bedeutende, natürlich nicht spezifische Schädigung des Meerschweinchenorganismus macht, so daß dann die Reinjektion einer toxischen Substanz, besonders die zweimalige ganz andere Wirkungen hat, als bei nicht behandelten Tieren. — Bei diesen Tieren konnte man oft nach Tagen und Wochen an der Seruminjektionsstelle nicht nur Infiltrate, sondern auch kleine Nekrosen konstatieren.

Eine ähnliche Deutung lassen ältere Versuche Stejskals zu, der zeigen konnte, daß für gesunde Meerschweinchen inaktives Diphtherietoxin-Antitoxingemisch Krankheit und Tod von Tieren herbeizuführen imstande ist, wenn diese durch Injektionen von Jodkali oder Deuteroalbumosen vorher schon eine Schädigung erlitten haben.

Selbst Bouillon vermag nach intraperitonealer Vorinjektion Meerschweinchen für Substanzen in solchen Mengen empfindlich zu machen, die für normale Tiere wenig oder gar nicht wirksam sind, so daß die vorbehandelten Tiere unter anaphylaxie-ähnlichen Symptomen erkranken (Kraus). — Da nun Bruck und Klausner stets als Kontrollen Tiere auch mit Normalserum vorinjiziert hatten, welche keine Erscheinungen zeigten, müssen wir annehmen, daß in dem Serum Idiosynkrasischer irgendeine schädigende Substanz vorhanden ist; vielleicht sind es nur bereits normaler Weise vorkommende Körper in gesteigerter Menge. So lange der Nachweis einer spezifischen Wirkung noch aussteht, müssen wir die Natur dieser Substanz als anaphylaktischen Reaktionskörper als nicht erwiesen ansehen.

Auch noch aus einem anderen Grunde scheinen mir die Versuche der Autoren nicht ganz beweiskräftig, ein Übelstand, den man bei weiteren derartigen Untersuchungen nach Möglich-

keit aus dem Wege gehen sollte, das sind die außerordentlich hohen Dosen der Medikamente, welche sich insgesamt im Bereiche der toxischen, ja letalen Dosen bewegen.

Bruck gibt den Tieren als Reinjektion 0,33 Jodoform subkutan pro Kilogramm Meerschweinchen. Im Vorversuche sterben auf dieselbe Dosis 2 Tiere am 3. Tage, eines am 13. Tage, eines lebt. Im Hauptversuche bekommen 2 Tiere, welche mit idiosynkrasischem Serum vorinjiziert waren, „typische Anaphylaxiesymptome“ — worin diese bestehen wird nicht gesagt — eines nur leichte Dyspnoe, die Kontrolltiere (mit 0,34) bleiben gesund; sämtliche Tiere gehen aber am 3.—14. Tage post Injektionem ein, obwohl sich auch die kranken Tiere 24 Stunden nach der Injektion vollkommen erholt hatten.

Etwas günstiger scheinen die Ergebnisse bei Klausner, indem die Kontrolltiere auf Jodoformemulsion 5 Tage post Injektionem unverändertes Wohlbefinden zeigen, während das „anaphylaktische“ Tier etwa 12 Stunden nach der Injektion zugrunde geht, wobei die Erscheinungen eigentlich wenig Charakteristisches für den anaphylaktischen Shock zeigen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Jodkali; bei intraperitonealer Injektion der entsprechenden Menge gehen die Tiere innerhalb weniger Stunden (2—12) ein. — Die mit dem Serum eines gegen Jodkali idiosynkrasischen Patienten vorinjizierten Meerschweinchen bleiben sofort nach der Injektion liegen oder es tritt der Tod in einem apathischen Zustand ein. Dieser Vorgang spricht wohl für eine schwere Intoxikation, bietet aber kein Zeichen von Anaphylaxie.

Schließlich ist auch 0,3 Antipyrin für ein Meerschweinchen von 350 g nicht gleichgiltig. Klausner selbst berichtet, daß ein Kontrolltier hie und da nach der Injektion unter Zeichen von Benommenheit erkrankte, sich dann aber wieder erhole. Ich selbst konnte bei einer Anzahl von Kontrolltieren — selbstverständlich unter denselben Verhältnissen — nicht nur Benommenheit sondern auch Spasmen, besonders in den hinteren Extremitäten konstatieren, indem die Tiere unmittelbar nach der Injektion sich zwar wohl fühlen, doch 20' bis $\frac{1}{2}$ Stunde später auf ihren gestreckten Beinen aufrecht stehen. — Noch deutlicher sind solche spastische Zustände, oft von klonischen

Zuckungen unterbrochen, bei intravenöser Injektion entsprechend kleinerer Mengen zu sehen; allerdings erholen sich die Tiere rasch.

Ich glaube, daß es mir gelungen ist zu zeigen, daß die bisherigen Versuche mit toxischen oder fast toxischen Dosen unternommen worden sind, ein Vorgang, der um so weniger erlaubt ist, als die Tiere mit an sich schädigenden heterologen Seris in verhältnismäßig großer Menge vorinjiziert waren.

Was nun die Symptome des anaphylaktischen Shocks anbelangt, so sind diese recht mannigfaltige, oft nur angedeutet, meist jedoch sehr ausgesprochen und dann als solche unverkennbar. Dabei sind sie wechselnd je nach der Tierart und bei derselben Spezies nicht immer in voller Zahl vorhanden. — Uns interessiert hier nur das Meerschweinchen als das dankbarste Tier sowohl für aktive als auch passive Anaphylaxie. — Für diese ist nach Auer und Lewis, Biedl und Kraus als charakteristisch die Lungenblähung als Folge des Bronchialmuskelerkrampfes anzusehen; wenn auch von anderer Seite das konstante Vorkommen derselben angezweifelt wird, so muß das Vorhandensein als ein wichtiges, ausschlaggebendes Kriterium angesehen werden. — Der Temperatursturz Pfeiffers kommt speziell bei den Substanzen, mit welchen ich gearbeitet habe, so besonders bei Antipyrin auch bei den Kontrolltieren vor.

Als weiteres Kriterium müssen wir das Auftreten der Antianaphylaxie bei den erkrankten überlebenden Tieren verlangen. Von all diesen Erscheinungen ist in den vorstehenden Arbeiten nichts zitiert und mit den Angaben „von typischen Anaphylaxieerscheinungen“ können wir uns bei der Schwierigkeit der Materie nicht begnügen.

Wenn wir nun a priori nicht leugnen können, daß eine Anaphylaxie mit Medikamenten möglich ist, so unwahrscheinlich nach allen bisherigen Erfahrungen in der Immunitätslehre eine solche auch sein mag, so glauben wir doch behaupten zu können, daß wirkliche, echte anaphylaktische Vorgänge bei Arzneimitteln bisher nicht erwiesen sind. Auch heute noch besteht die Ansicht zurecht (Doerr), daß das Bestehen der anaphylaktogenen Eigenschaften auf Eiweißkörper zu restringieren ist;

selbst die Toxinüberempfindlichkeit kann vorläufig nicht mit anaphylaktischen Prozessen identifiziert werden, obzwar doch Toxine antigen wirken. Alle bisherigen Versuche mit chemisch definierten Substanzen sind negativ ausgefallen. So konnte schon Richet die vielfach zitierten Versuche Aduccos mit Kokain an Hunden als Kumulativwirkungen erklären; dasselbe muß man aber bezüglich seiner eigenen Versuche mit Apomorphin behaupten. — Dörr konnte Strychninüberempfindlichkeit passiv nicht übertragen, trennt sie daher von den anaphylaktischen Vorgängen ab. Ebenso wenig zählen Moro und Stheemann die von ihnen beschriebene Atoxylüberempfindlichkeit zur Anaphylaxie. Dort wo scheinbar anaphylaktische Vorgänge erzielt worden sind, also z. B. bei Glykocoll (Arthus), eiweißfreien Serumlipoiden (Orsini, Pick und Yamanouchi) dürfte es sich um nicht ganz reine Präparate, also geringe Serumbeimengungen gehandelt haben.

Ich möchte hier auch erwähnen, daß ich einige Versuche angestellt habe, um zu sehen, ob eine Jodierung von Eiweiß im Tierkörper und dadurch entstehende anaphylaktogene Eigenschaften für dieses Tier überhaupt möglich seien. — Es wurde Meerschweinchen Jodoform in geringer Menge subkutan ein- bis zweimal injiziert und nach Verlauf von 14 Tagen bis 4 Wochen jodiertes Pferdeeiweiß reinjiziert. In keinem Falle konnte ich bisher anaphylaktische Erscheinungen beobachten, wenn auch einzelne Tiere 2—3 Tage nach der Reinjektion eingingen. — Würde durch die Vorbehandlung dem eigenen Eiweiß die Artspezifität geraubt und würde damit Sensibilisierung erfolgen, so hätte voraussichtlich das nicht mehr artspezifische jodierte Pferdeserum den anaphylaktischen Shock auslösen müssen.

Müssen wir also die Versuche von Bruck und Klausner, die Arzneixantheme als anaphylaktische Vorgänge zu erklären, bisher als mindestens nicht beweisend ansehen, so haben sie doch ein wichtiges Moment zutage gefördert: daß im Serum solcher Menschen Stoffe vorhanden sind, welche bei passiver Übertragung auf Meerschweinchen stärker schädigend wirken als normale Sera. Die Vorbehandlung mit diesen Seris bewirkt dann bei solchen Tieren oft raschere Erkrankung oder

Tod, während die Kontrolltiere gesund bleiben oder aber viel später eingehen. — Wir glauben demnach diese Wirkung auch für eine Additionswirkung halten zu können, indem bereits geschädigte Tiere auf eine zweite Schädigung selbstverständlich viel stärker reagieren. — Klausner selbst hat dies einmal angedeutet (s. oben), als das Serum eines Pat., der vorher nie Jod bekommen hatte, Meerschweinchen auch „überempfindlich“ machte (die nachträgliche Verabreichung von Jodkali erzeugte beim Patienten allerdings Jodschnupfen, es stellte sich also eine Idiosynkrasie heraus). Aber auch hier fehlt der Nachweis der Spezifität.

Wollen wir also nicht durch falsche Anwendung von Namen Verwirrung in die Begriffe bringen, so können wir vorläufig von Anaphylaxie nur bei Vorbehandlung mit Eiweißkörpern sprechen. — In der Tat ist der einzige Fall von Urtikaria, bei dem die passive Übertragung der Anaphylaxie gegen Schweinefleisch vom Menschen auf das Tier gelungen zu sein scheint, der von Bruck. — Diese Fälle waren auch von vornherein die aussichtsreichsten.

In der Literatur liegen in dieser Hinsicht bereits eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, welche fast die Beweiskraft von Experimenten haben. Sie bieten unserem Verständnis insolange keine Schwierigkeiten, als wir uns vorstellen können, daß unter Umständen artfremdes Eiweiß durch den Darm in die Blutbahn aufgenommen werden kann, den Patienten sensibilisiert und auf demselben Wege dann das zur Auslösung notwendige Eiweiß in die Zirkulation gelangt. Solche Patienten sind dann eine zeitlang nicht selten antianaphylaktisch. — Auf demselben Wege, also per os, konnten Rosenau und Anderson Meerschweinchen sensibilisieren; Börnstein fütterte Kaninchen mit Rinderlinse, ein Teil derselben ging bei weiterer Fütterung akut ein. — Wells gelang Anaphylaktisierung per os durch Verfütterung bestimmter Vegetabilien.

Viel merkwürdiger schon sind jene Fälle, wo das auslösende Agens gar nicht in den Darm gelangt, sondern von der Mundschleimhaut z. B. aus fast momentan den anaphylaktischen Schock auslöst. So berichtet Landmann, daß bei einem Eier-eiweißüberempfindlichen Patienten ein erbsengroßes Stück

„Puro“ im Munde verteilt, nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Minute schon lokale Erscheinungen an der Zunge, nach 15' den ersten Durchfall erzeugte. Ja der Pferdeserum überempfindliche Patient Besches erkrankte schon durch den Stallgeruch der Pferde unter anaphylaktischen Symptomen, während er sich im Rinderstall ohne Schaden aufhalten konnte. Daß im letzten Fall nervöse, suggestiv Momenten mitspielen, möchte mir mehr als wahrscheinlich scheinen, da man sich eine Aufnahme von Eiweiß durch den Geruchsinn wohl nicht vorstellen kann. — Aber im Falle Landmanns und anderer wußte Patient nichts von der Beimengung des spezifischen Eiweißkörpers und erkrankte prompt. Überraschend ist der zeitliche Verlauf, vielleicht sind dem Verfasser einige Ungenauigkeiten bei der Beobachtung unterlaufen.

Bei der Idiosynkrasie gegen Arzneimittel kennen wir Menschen, welche auf die erste Gabe eines Medikamentes (Jodoform, Hg, Copaivabalsam) unter Haut- und allgemeinen Symptomen erkranken, genau so wie es eine angeborene „konstitutionelle Überempfindlichkeit“ gegen Eiereiweiß, Pferdeserum etc. gibt. Hieher gehören ja auch die Fälle von Serumkrankheit bei Erstinjizierten; über das Wesen derselben sind wir vorläufig im Unklaren. Im Laufe des Lebens kann eine solche konstitutionelle Überempfindlichkeit gegen Eier oder Arzneimittel vollständig verschwinden.

Aus der kolossalen Literatur über erworbene Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel möchte ich allgemein die beim Studium derselben erworbenen Kenntnisse ein wenig im Vergleiche mit den im Tierexperimente gewonnenen Erfahrungen bei Anaphylaxie beleuchten.

Zunächst ist es eine auffallende Erscheinung, daß nur eine geringe Anzahl von Menschen nach Verabreichung von Arzneien erkrankt.

Eine Gesetzmäßigkeit konnte in dieser Hinsicht bisher absolut nicht erkannt werden, ebensowenig über den Zeitpunkt, wann eine solche Idiosynkrasie auftritt. Wir sehen mitunter nach einigen wenigen Dosen schon Arzneiexantheme erscheinen, manchmal wird ein Mittel sehr lange gut vertragen, und plötzlich tritt auf eine minimale Dosis die Idiosynkrasie zutage (s. den Fall von Lavallée-Moree mit Hg Idiosynkrasie u. a.).

Unter den Tieren finden wir solche, die sich durch eine einzige Injektion anaphylaktisieren lassen (Meerschweinchen), andere, bei denen es mehrfacher Injektionen bedarf (Kaninchen, Hund). Die individuellen Schwankungen sind aber meist nicht sehr große. Das ist ja gewiß kein prinzipieller Unterschied, sondern würde wieder nur beweisen, daß das Anaphylaxie-Problem bei jeder Spezies seine Eigenheit aufweist.

In gleichem Sinne könnten wir auch die Tatsache auffassen, daß die Erscheinungen beim Menschen so leicht von der unversehrten Haut, Schleimhaut und Subkutis auszulösen sind, während beim Tiere rasche, explosionsartige Wirkungen nur bei intravenöser oder intraduraler Reinjektion eintreten, dagegen die Wirkung bei intraperitonealer Einverleibung schon bedeutend verzögert erscheint.

Daß eine Anaphylaktisierung vom Darme aus möglich ist, beweisen schon die oben angeführten Fütterungsversuche. Aber auch von der unversehrten und oberflächlich lädierten Haut, von der Konjunktiva, per rectum soll es gelingen, Tiere zu sensibilisieren. Paul W. Clough hat diese Versuche durch Einreibung eines 20% Serum-Lanolingemisches in die Haut von Meerschweinchen durchgeführt; allerdings wurde die Reinjektion intravenös gemacht.

Auffallender ist schon, daß wir beim Menschen mit Idiosynkrasie gegen Arzneimittel fast nie ein der Antianaphylaxie entsprechendes Stadium wahrnehmen können. Vielleicht hängt dies damit zusammen, daß die allzu geringe Menge des reapiplizierten Medikamentes nicht genügt, um eine Absättigung der Substanzen im Organismus herbeizuführen, so daß die neuerliche, kurze Zeit später erfolgende Medikation immer noch genügende Reste der Reaktionskörper vorfindet.

Gerade bezüglich Jodoform und Antipyrin liegen die interessanten und lehrreichen Versuche am Menschen von Jaddassohn, Apolant u. a. vor, und da zeigt es sich, daß manche Tatsachen den Erfahrungen am Tierexperiment geradezu widersprechen, ja sogar mit den Erklärungsversuchen von Eiweißverbindungen mit den Medikamenten nicht recht zusammengehen.

Schon Harnack und Gröndler meinten, daß die Jodoformintoxikationen dann entstünden, wenn das Jod an Stelle der Applikation organische Verbindungen eingehe. Aber wenn die Eiweißkuppelung des Jods die Ursache der Erkrankungen wäre, so ist nicht zu verstehen, warum bei Jodoformüberempfindlichen interne Darreichung von Jodsalzen, äußere Applikation von Jodpräparaten, ja Jodtinktur meist ohne Reizung vertragen, andererseits Jodüberempfindliche mit Jodoform ohne Schaden behandelt werden können. (Jadassohn.) Auch die interne Darreichung von Jodoform wird von Jodoformidiosynkrasischen ganz gut vertragen (Neisser, Jadassohn). — Der Einwand, den man machen könnte, als ob das Jodoform infolge seiner geringen Löslichkeit im Darne nicht aufgeschlossen würde, wurde von Jadassohn dadurch entkräftet, daß solche Individuen subkutane, ja sogar intrakutane Injektion von Jodoformemulsion ausgezeichnet vertragen, sofern nur die äußere Haut vor der Berührung mit dem Medikament geschützt wurde. — Streut man Jodoform auf Wunden, ohne daß die Haut von demselben erreicht wird, so tritt ebenfalls keine Dermatitis auf.

Ich konnte mich selbst von der Richtigkeit dieser Tatsache ab und zu nach Bubonenoperationen überzeugen. Besonders deutlich kam mir die Bedeutung der Applikationsart für das Entstehen einer Jodoformdermatitits bei einem Fall zum Bewußtsein, welcher mit frischen Ulcera venerea und einem alten Infiltrat im Kopf des rechten Nebenhodens auf die Abteilung kam. — Schon wenige Stunden nach Aufstreuen von Jodoform auf die Ulzera kam es zu einer ausgedehnten Dermatitis mit Ödem des Präputium und des Skrotum, obwohl Patient vorher angeblich nie Jodoform angewendet haben soll. Nach Heilung der venerischen Affektion machte ich dem Patienten — eingedenk der Befunde Jadassohns — unter strengster Vermeidung der Berührung von Jodoform mit der äußeren Hautdecke eine subkutane Injektion von Jodoformöl gegen den Nebenhoden; diese wurde anstandslos vertragen.

Solche Erfahrungen stehen nun im direkten Gegensatze mit denen des Tierexperimentes. — Wissen wir doch, daß die Auslösung des Shocks wie überhaupt die Giftwirkungen von der Subkutis besser geht als von der Kutis und die Sicherheit für

gewöhnlich gradatim zunimmt, wenn man intraperitoneal, intradural und intravenös injiziert.

Unter solchen Umständen muß man doch daran denken, ob nicht gerade die Haut ein Organ für sich bildet, welches unter Umständen allein idiosynkrasisch wird. In anderen Fällen — speziell bei Vergiftungen — kann ja natürlich das Umgekehrte auch der Fall sein, indem es z. B. zur Jodoformintoxikation kommt und die Hauterscheinungen nur Symptome derselben sind.

In der Ansicht, daß es eine spezielle Idiosynkrasie der Haut geben kann, wurde ich noch durch folgenden Fall bestärkt, welchen ich mit einem Kollegen zu beobachten Gelegenheit hatte:

Der 31jährige L. St. erkrankte im Dezember 1908 mit einer Sklerose am Penischaft. Auf die Applikation von grauem Pflaster trat binnen wenigen Stunden ein heftiges vesikulöses und nässendes Ekzem am Genitale und Unterbauch auf, das den Kranken 14 Tage ans Bett fesselte. Die Sklerose vernarbte dann unter Borvaselin.

Im Jänner 1909 trat ein makulöses Exanthem auf, Plaques an beiden außerordentlich großen Tonsillen, weshalb Patient einen *cem* einer 2% Hg-Sukzinimidlösung erhielt. Sechs Stunden später erschien ein Erythem an beiden Unterschenkeln, welches sich rasch ausbreitete und binnen 24 Stunden war die Haut des ganzen Körpers hell rot gefärbt, fühlte sich warm an und zwar war die Erkrankung so intensiv, daß kaum ein Fleckchen normaler Haut sichtbar war. Gleichzeitig bestand Rötung der Konjunktiven, Salivation, Diarrhöe, erhöhte Temperatur, kurz alle Erscheinungen eines schweren toxischen Exanthems. Kein Albumen im Harn. Salivation und Diarrhöe hörten am zweiten Tage auf, die Erkrankung der Haut führte zu einer totalen Abstoßung der Epidermis, an den Händen fast handschuhförmig.]

Nach vier Wochen konnte Patient sehr herabgekommen das Bett verlassen und nun versuchte man Sajodin; bereits nach 2 Tabletten à 0,5 schwerer Jodismus: Schnupfen, Tränenfluß, Husten.

Nun hatte auch Prof. Lang Gelegenheit den Pat. zu sehen. Da eine spezifische Kur dringend indiziert war, riet er zur Injektionskur, wobei ein Kontakt der Haut mit Hg peinlichst vermieden werden sollte; insbesondere sei die Nadel vor dem Einstich sorgfältigst zu reinigen. Bei genauer Einhaltung dieser Kautelen vertrug Pat. jetzt nicht nur graues Öl, sondern auch 2% Sublimatinjektionen anstandslos.

Weitere Versuche über diesen sehr interessanten Fall anzustellen, war leider nicht möglich. Anamnestisch konnte eruiert werden, daß Pat. als 11jähriger Knabe durch einen schweren Sturz auf die linke Seite eine bedeutende Nierenblutung aus der linken Niere erlitt. Doch ist seine

Idiosynkrasie sicher noch älteren Datums, denn er hat als kleines Kind nach Anwendung einer Präzipitatsalbe für die Augenlider auch eine Dermatitis bekommen.

Ein zweiter Fall, der wohl auch ähnliche Verhältnisse aufweist, jedoch nicht so genau beobachtet ist, blieb von einem toxischen Exanthem erst dann verschont, als er intravenöse Sublimatinjektionen erhielt, wobei eo ipso jeder Kontakt von Hg mit der Haut möglichst vermieden wird; alle anderen Formen der Hg-Applikation wurden nicht vertragen.

Ob im ersten Falle wirklich eine Überempfindlichkeit gegen Hg und Jod bestand, bleibe dahingestellt; es könnten ja die eben erst erkrankt gewesenen Schleimhäute auf alle Noxen reagiert haben.

Man muß unter solchen Umständen wohl von einer kutanen Überempfindlichkeit (nicht Anaphylaxie) gegen gewisse Stoffe und Medikamente sprechen. — In diese Kategorie gehören gewisse Gewerbeekzeme, hierher auch die Satinholzdermatitis von Wechselmann, Siegheim etc. Diese Überempfindlichkeit dürfte wohl mit Veränderungen in der Zelle etwas zu tun haben. Die Konstatierung der Tatsache einer allergischen Reaktion genügt nicht zur Bezeichnung Anaphylaxie in dem bisherigen Sinne.

Ich verweise andererseits auch darauf, daß es gelingt, durch langsame Steigerung der Dosis den Menschen an Hg zu gewöhnen (Jadassohn), ebenso wie an andere Medikamente. In weiterer Verfolgung solcher Ideen hat Stein in der Jadassohnschen Klinik durch Applikation immer stärkerer Dosen von die Haut schädigenden Substanzen es so weit gebracht, daß solche präparierte Häute für Dosen tolerant wurden, welche unvorbehandelte Tiere nicht vertrugen. — Aber ebenso wenig als diese Gewöhnung mit echter Immunität etwas zu tun hat, ebenso wenig dürften die meisten Fälle von medikamentöser Idiosynkrasie mit echter Anaphylaxie etwas zu tun haben. — Die Ursachen für dieselbe sind nach wie vor erst aufzufinden.

Ganz ohne Analogie in der Anaphylaxie der Tiere stehen die sogenannten fixen Arzneiexantheme bei Antipyrin-, Chinin-idiosynkrasie etc. Die Tatsache, daß das Exanthem immer nur an einer bestimmten Stelle sowohl beim inneren Gebrauch als auch bei lokaler kutaner Applikation auftritt, während die üb-

rige Haut nicht erkrankt, hat bisher noch keine befriedigende Lösung gefunden. — Eine ungleichmäßige Verteilung des Medikamentes im Sinne Ehrlichs reicht wohl nicht zur Erklärung aus und so nahm man seine Zuflucht zu persistierenden Gefäß- oder Nervenläsionen (Apolant).

Wir kennen wohl in der Immunitätslehre Fälle, wo man lokale Immunität erzielen kann, ich erwähne die Rizinimmunität eines Auges (Jacobi) die interessanten Verhältnisse bei der Vakzineimmunität zwischen Haut und Auge (Kraus und Volk). Ähnliche Versuche wurden in letzter Zeit auch bezüglich der lokalen Anaphylaxie gemacht, z. T. mit positivem Erfolge (Sattler, Elschmig, Küm mel). Immer handelt es sich da um ein Organ; daß aber Teile eines scheinbar einheitlichen Organes, und zwar nicht immer dieselben immun oder anaphylaktisch werden, ist bis jetzt nicht bekannt. — Wir müssen also zur Erklärung für diese Fälle doch noch immer andere biologische resp. anatomische Veränderungen in Anspruch nehmen.

Trotz all den Einwendungen, welche man sich bei kritischer Betrachtung der bereits vorliegenden Befunde und beim Vergleiche mit den Erfahrungen im Tierexperimente machen muß, sind doch die klinischen Symptome bei manchen Idiosynkrasien anaphylaktischen Erscheinungen so ähnlich, daß man an eine Zusammengehörigkeit immer wieder zu denken gezwungen ist. — Ich habe aus diesen Gründen bereits vor Jahresfrist einschlägige Untersuchungen gemacht und zwar ging ich von einem Materiale aus, welches nach bereits vorliegenden positiven Tierversuchen über Pflanzenanaphylaxie von vornherein eigentlich die meisten Chancen bot, von der Erdbeeridiosynkrasie.

Ich machte mir einen wässerigen Extrakt aus roten Walderdbeeren und aus einer gleich großen Quantität grüner Beeren, weil es ja möglich war, daß die Früchte je nach dem Reifezustand verschiedene Eigenschaften entfalten. — Ich will gleich vorwegnehmen, daß die beiden Extrakte in ihrer Wirksamkeit fast vollständige Identität aufwiesen.

Injizierte man von meinem Extrakte 250—300 g schweren Meerschweinchen 2 cm³ intravenös, so verfielen die Tiere meist

sofort oder aber nach 1—2' in schwere Krämpfe und gingen gewöhnlich in ganz kurzer Zeit zugrunde unter Abgang von Stuhl und Harn. — Bei etwas geringerer Dosis $1,5\text{ cm}^3$ intravenös zeigten die Tiere ab und zu leichte Krämpfe, besonders im Kopf, meist aber nur eine gewisse Apathie nach der Injektion, es ging aber kein einziges zugrunde. Noch niedrigere Dosen wurden anstandslos vertragen. — Das klinische Bild glich also wohl außerordentlich dem der Anaphylaxie schon bei der ersten Injektion, war aber offenbar auf eine primäre Giftwirkung (im weitesten Sinne) des Extraktes zu beziehen. — Einen für Anaphylaxie charakteristischen Lungenbefund konnte ich demgemäß bei der Autopsie nie erheben, im Gegenteil, die Lunge war ziemlich blutreich, an der Oberfläche mit kleinen Hämorrhagien bedeckt, also nichts von einer Lungenblähung zu sehen.

Da der Extrakt ziemlich stark sauer reagierte, mußte man eventuell auch an einen Säuretod denken. Doch hatte der neutralisierte, ja sogar alkalisierte Extrakt genau dieselbe Wirkung.

Der Extrakt erhält seine Wirksamkeit selbst nach mehrwöchigem Stehen im Eisschrank. Mit der Zeit läßt er jedoch in der Wirkung etwas nach, so daß die Tiere auf 2 cm^3 krank werden, aber nicht sofort eingehen. — Mit einem solchen etwas weniger wirksamen Extrakt machte ich den Erhitzungsversuch: 2 gleich schwere Meerschweinchen wurden intravenös mit je 2 cm^3 injiziert, davon eines mit einem Extrakte, welcher durch $\frac{1}{4}$ Stunde auf 98° erhitzt war. Beide Tiere wurden krank, hatten leichte Krämpfe, erholten sich aber. — Am nächsten Morgen, also nach etwa 24 Stunden, waren die Meerschweinchen tot. — Die Obduktion ergab ein stark aufgetriebenes Abdomen, ohne daß die Fäulnis irgendwie erheblichen Grad erreicht hatte; die Därme stark ausgedehnt, mit flüssigem Inhalte gefüllt. In der Wand des Magens und Dünndarmes, sowie im Mesenterium fanden sich kleine Blutungen.

Bevor ich in der weiteren biologischen Bestimmung weiterging, suchte ich auf chemischem Wege Eiweiß im Extrakte nachzuweisen; dies gelang aber selbst mit den feinsten gangbaren Methoden nicht. Immerhin hätten ja noch so geringe Spuren

vorhanden sein können, daß sie noch auf biologischem Wege und durch anaphylaktogene Wirkungen hätten nachgewiesen werden können. Aber zahlreiche Versuche belehrten mich, daß weder von der Subkutis, noch vom Peritoneum selbst nach mehrmaliger Injektion Sensibilisierung von Meerschweinchen oder Kaninchen hervorgerufen werden kann.

Der Extrakt scheint überhaupt keine antigenen Eigenschaften zu haben.

Zwei Kaninchen (Nr. 12 und 15) erhielten mehrfache subkutane Injektionen des Extraktes; 14 Tage nach der letzten Injektion wurden sie entblutet und hierauf folgender Versuch angestellt:

M. 521 erhält 2 cm^3 Extrakt + 2 cm^3 NaCl gemischt intravenös; sofort schwere Krämpfe, Exitus.

M. 638 erhält 2 cm^3 Extrakt + 2 cm^3 Normalserum gemischt intravenös; sitzt unmittelbar nach der Injektion traurig da, erholt sich aber rasch.

M. 552 erhält 2 cm^3 Extrakt + 2 cm^3 Ser. 12 gemischt intravenös; Effekt \emptyset .

M. 524 erhält 2 cm^3 Extrakt + 2 cm^3 Ser. 15 gemischt intravenös; Effekt \emptyset .

Geringe Mengen von Immunserum haben keinen Einfluß.

Aus diesem Versuche geht hervor, daß das Normalkaninchenserum gewisse protektive Eigenschaften hat, welche durch Immunisierung kaum gesteigert werden.

Welcher Art das Gift ist, konnte ich nicht bestimmen — die Versuche mußten damals aus äußeren Gründen abgebrochen werden, sollen jedoch heuer in der Erdbeerzeit wieder aufgenommen werden. Auf Salzwirkung scheint die Giftigkeit nicht zu beziehen zu sein, wenn man aus einem Versuche schließen darf.

20 cm^3 Extrakt wurden gegen $\frac{1}{2}$ Liter destilliertes Wasser, welches dreimal gewechselt wurde, dialysiert. — Nachdem ich Außen- und Innenflüssigkeit eindampfen hatte lassen, wurden die beiden Rückstände in je 20 cm^3 Wasser aufgenommen und damit Meerschweinchen intravenös injiziert.

M. 700 3 cm^3 Innenflüssigkeit. Tier kurze Zeit darnach schwer krank, stirbt nach wenigen Stunden. Kleine Blutungen in der Lunge, sonst \emptyset .

M. 628 3 cm^3 Außenflüssigkeit. Zunächst keine Erscheinungen, doch wurde das Tier am nächsten Morgen tot aufgefunden. Große Menge klarer Flüssigkeit im Peritoneum.

M. 680 5 cm^3 Außenflüssigkeit. Tier lebt.

Der Versuch ist gewiß nicht ganz einwandfrei, da ja M. 628 doch zugrunde ging. Immerhin blieb aber 680, trotzdem es 5 cm^3 Außenflüssigkeit erhalten hatte, am Leben, während M. 700 nach ganz kurzer Zeit eingegangen war. — Der Versuch wird natürlich noch wiederholt werden müssen.

Man mußte auch, besonders mit Rücksicht auf die Arbeit Moldovans, auch daran denken, ob nicht Substanzen, welche der Thrombokinase nahe stehen und auch in Pflanzenteilen vorkommen, die Ursache der toxischen Wirkung sein können. — Trotz genauer Obduktion wurden im Herzen und in den größeren Gefäßen niemals Gerinnungen gefunden; der Hirudinversuch konnte allerdings nicht gemacht werden. — Aber es spricht von vornherein gegen ähnlich konstituierte Gifte der Umstand, daß die Thrombokinase ein außerordentlich labiles Gift ist, während das wirksame Prinzip des Erdbeerextraktes ziemlich resistent ist.

In der Literatur konnte ich über das Erdbeergift nur eine Angabe im Lehrbuche von Meyer und Gottlieb finden, wo es heißt, daß unter anderen das Erdbeergift zu den spezifischen Gefäßgiften gehört, welche die Gefäße durchlässiger machen und sie erweitern. In dieselbe Kategorie gehörten auch die Gifte von *Rhus toxicodendron*, *Primula obconica*, das Krebsgift etc. Die Tatsache der verschiedenen Empfindlichkeit verschiedener Individuen wird auf eine uns nicht näher bekannte Disposition zurückgeführt.

Aus dem vorher Ausgeführten geht hervor, daß wir bisher nicht das Recht haben, selbst für gewisse Arzneiexantheme nur anaphylaktische Vorgänge als ätiologisches Moment in Anspruch zu nehmen, so lange wir auf dem Boden des Tierexperimentes bleiben und nur erlaubte Schlüsse von diesem auf die Verhältnisse beim Menschen machen. — Sollten weitere Erfahrungen uns zwingen, den Begriff der Anaphylaxie zu erweitern, resp. die Erscheinungen derselben am Menschen trotz gewisser Differenzen gegenüber dem Tiere als anaphylaktische anzuerkennen, so wären wir in der Erklärung einzelner Idiosynkrasien — für alle wird dies ja selbst von den Vorkämpfern der Idee nicht angenommen — um ein Bedeutendes vorwärts gekommen.

Dunbar hat in einer letzthin erschienenen Arbeit auch für das Heufieber anaphylaktische Vorgänge als Ursache zurückgewiesen. Andererseits darf man wegen Unmöglichkeit der passiven heterologen Übertragung Anaphylaxie nicht ausschließen. So ist diese bei den Serumexanthenen in vielen Versuchen Novotny und Schick nicht gelungen, und doch werden diese nach allen klinischen Symptomen ganz allgemein als anaphylaktische angesehen.

Bis nun wäre der einzige Fall Brucks von Anaphylaxie gegen Schweinefleisch durch passive Übertragung als bewiesen anzusehen.

Da nun der Mensch so leicht zu anaphylaktisieren ist (Doerr) und auf kleinste reinjizierte Eiweißdosen stark reagiert, fragt es sich, warum doch bei so reichlicher Gelegenheit so wenige Menschen überempfindlich sind. Welches sind die Umstände, die zur Aufnahme des artfremden Eiweißes aus dem Darmlumen führen? Sind solche Menschen durch andere Stigmata charakterisiert?

Der Einfluß von funktionellen Störungen des Nervensystems auf die Entstehung der Urtikaria wurde nicht nur für die psychische Form derselben (Kreibich, Kreibich und Sobotka, Pinner und Kohntamm) zur Verantwortung gezogen, sondern auch für die symptomatische (Kreibich, Rosenthal, Wolters, Weidenfeld). Auf Grund der vor kurzem erschienenen Studie von Eppinger und Heß untersuchte ich eine Anzahl von Patienten mit Urtikaria nach dieser Richtung. Das Material für derartige Untersuchungen ist deshalb schwerer zu beschaffen, weil ja diese nur an klinischen Patienten durchzuführen sind und sich die Kranken wegen einer Urtikaria zu einem Aufenthalt auf der Klinik schwer entschließen.

Solche Untersuchungen waren um so mehr angezeigt, als der anaphylaktische Shok Symptome zeigt, welche auf Reizung des autonomen Systems hindeuten. Auch die Tatsache, daß Atropininjektion die Krankheitserscheinungen beim sensibilisierten Meerschweinchen hintanzuhalten vermag, spricht in ähnlichem Sinne, zumal wir schon seit langen wissen, daß auch bei der Urtikaria Atropin nicht selten mit Erfolg angewendet wird. Einschlägige Versuche von Eppinger und Heß zeigten,

daß Vagotoniker besonders leicht und stark nach Sensibilisierung mit artfremdem Serum und intrakutaner Reinjektion des Serums nicht nur mit lokaler Reaktion, sondern auch mit einem allgemeinen Urtikariaausbruch reagierten. — Andererseits konnten sie in einer Reihe von Urtikariafällen schwere vagotonische Erscheinungen auffinden.

Im folgenden seien zunächst die kurzen Exzerpte dieser Krankengeschichten gegeben, wobei ich selbstverständlich hauptsächlich die für Vagotonie positiven Erscheinungen hervorhebe, um nicht zu weitschweifig zu werden. ¹⁾

I. K. V. Jucken am Stamm seit einiger Zeit ohne bekannte Ursache. — Einzelne Urtikariaquaddeln, deutlicher negativer Dermographismus. — Leichter Strabismus, starke Kurzsichtigkeit. — Trockenheit des Mundes, Zungenfollikel, Tonsillen nicht vergrößert, Rachenreflexe mittelstark, Lymphdrüsen am Halse etwas zu tasten. — Hände rot, zyanotisch, fühlen sich feuchtkalt an, ebenso die Füße. Kein Exophthalmus. — Puls normal. Magen-Darmfunktionen in Ordnung, reichlich und regelmäßig Stuhl, kein Aufstoßen. — Röntgenbefund: Ingesta fallen, ohne sich im Fundusabschnitte aufzuhalten, sofort gegen den Pylorus herab, das Antrum pyloric. hängt über den Pylorus herab. Der Magen besitzt keine Eigenform und wird von der Umgebung leicht beeinflußt. Auf 0·01 Pilokarpin subkutan mäßige Wirkung. Leichter Schweiß, Aufstoßen, Speichelfluß. Mäßige Eosinophilie, ziemlich zahlreiche Übergangszellen. Auf Adrenalin + Traubenzucker keine Glykosurie. Gesamtazidität 80, freie HCl 42.

II. K. K. ♀ Urtikaria seit einigen Tagen. Starker Dermographismus. Fehlende Rachenreflexe, Lymphfollikel der Zunge nicht vergrößert. Graefesches Symptom deutlich vorhanden, Konvergenz gut. Puls 84—90, leichter puls. irregul. respir. Zuweilen geringes Aufstoßen, spastische Obstipation. Röntgenbefund: Hochgradig atonischer und enteroptotischer Magen (Frau hat mehrmals geboren). Auf 0·01 mäßige Pilokarpinwirkung: Aufstoßen und Speichelfluß. — Auf Adrenalin-Traubenzucker, kein Saccharum im Harn. — Gesamt HCl 78, freie HCl 45. Eosinophilie angedeutet.

III. St. K. Urtikaria mit starker Quaddelbildung seit wenigen Tagen. — Urticaria factitia. Hände, Füße feucht, häufig kalt. Graefe, Moebius negativ. Große Tonsillen, Rachenreflex fehlend. Mäßige Andeutung eines P. irreg. respir., keine Bradykardie. Häufig Magendrücken und Aufstoßen. Röntgenbefund: Der Wismutbrei gelangt in die pars cardiaca, wird daselbst längere Zeit festgehalten und schiebt sich langsam in Form einer birnförmigen Masse durch die pars media in die pars pylorica, die

¹⁾ Für die freundliche Unterstützung bei diesen Untersuchungen durch H. Doz. Eppinger und H. Dr. G. Schwarz spreche ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

sie im Verlauf von 2' noch nicht erreicht hat. Auf 0·01 Pilokarpin starker Schweißausbruch, Speichelfluß und Aufstoßen. — Ges. HCl 80, freie HCl 44. Eosinophilie! Keine Ausscheidung von Sacchar. nach Adrenalin + Traubenzucker.

IV. J. H. Urtikaria. Dermographismus, kalte Hände und Füße. Tonsillen und Follikelbildung der Zunge nicht abnorm, verminderter Rachenreflex. Puls 64, etwas lauter 2. Pulmonalton. Magen-Darmfunktion in Ordnung. Röntgenologisch dasselbe Verhalten wie Pat. III. Auf 0·01 Pilokarpin geringer Speichelfluß, starkes Schwitzen. Weitere Untersuchungen unmöglich.

V. B. F. Pat. klagt seit längerer Zeit über Jucken, besonders wenn der Körper warm wird. Außer sehr stark ausgesprochenem negativen Dermographismus klinisch keine Symptome. Pat. hat gewöhnlich kalte Hände und Füße. Geringer Exophthalmus, Graefe positiv. An der Zunge keine auffallende Follikelbildung, Tonsillen normal groß, fehlende Rachenreflexe. Schilddrüse nicht vergrößert, Schwirren über derselben. Keine besondere Schweißsekretion. — Stuhl in Ordnung, nur in der letzten Zeit hart, keine Störungen im Bereiche des Pelvikus. Röntgenbefund: Hochgradig tonischer Magen, deutliche Schwankungen bei der Systole und Diastole. Auf 0·01 Pilokarpin starker Schweiß und Speichelfluß, Aufstoßen. — Kein Zucker im Harn nach Traubenzucker-Adrenalin. Stark ausgesprochene Eosinophilie. Hyperazidität mäßigen Grades.

VI. G. K. Starker Juckreiz seit einigen Wochen ohne bekannte Ursache. Neigung zur Obstipation, wobei der Stuhl in kleinen Bröckeln abgesetzt wird. — Starker positiver Dermographismus. Hände, Füße zyanotisch, kalt, leicht schwitzend. Sukkulente vergrößerte Rachenmandeln, fast fehlender Würgregreflex. Zunge zerklüftet, Follikelbildung nicht sehr typisch. Puls 64. Keine Respirationsschwankungen. Röntgenbefund: Die Barytmahlzeit gelangt nicht gerade auffallend langsam in den stierhornförmigen, bis zum Nabel reichenden Magen, der keine Spur von Längsdehnung oder Atonie zeigt. — Auf Pilokarpin starker Schweiß und Speichelfluß. Keine Zuckerausscheidung auf Traubenzucker. — Adrenalin. Gesamtazidität 56, freie HCl 37. Geringe Eosinophilie.

VII. S. L. Pat. stets gesund; zwei Tage vor der Aufnahme erkrankte er an starkem Abführen und Erbrechen nach Genuß von Würsteln, Bier und Kaffee. In der Nacht trat dann starker Juckreiz auf, der seither anhält. Varizes und akute Dermatitis an den unteren Extremitäten, ausgedehnte Urtikaria am ganzen Stamme. — Urticaria facticia, Puls 60. Tremor alcoholicus. Trotz genauester Untersuchung kein Zeichen von Vagotonie auffindbar.

VIII. K. A., 21 J. alt. Seit 3 Tagen Jucken, angeblich Magen-Darmfunktionen vollständig in Ordnung. Pat. hatte vor 5 Tagen kaltes fettes Schweinefleisch gegessen. Hände, Füße kalt, feucht. Tonsillen sehr groß, vollkommen fehlende Rachenreflexe. Ebenso wie beim vorhergehenden Falle sonst keine vagotonischen Symptome. Röntgenologisch am Magen

nichts auffallendes. Puls 76. Auf Pilokarpin fast keine Reaktion, Gesamtazid. 44, freie H Cl 25.

IX. H. Kl. Pat. soll angeblich vor 4—5 Tagen erkrankt sein. Ätiologisch weiß sie nichts anzugeben, sie führt die Erkrankung auf ein Kopfwehpulver zurück, welches sie angeblich 14 Tage vorher genommen hat. — Bei der Pat., welche früher nie krank war, findet sich ein Exanthemteils vom Typus des toxischen Erythems, teils von urtikariellem Charakter. Pat. ist obstipiert. Keine Zeichen von Vagotonie.

X. T. F. Pat. leidet seit einigen Tagen an heftigem Juckreiz am Körper bes. in der Wärme; er will auch schon früher häufig Jucken und Quaddelbildung gehabt haben. — Cutis anserina, Dermographismus. Bradykardie, P 56. Kalte Hände und Füße, Schwitzen. Tonsillen ziemlich groß, Rachenreflexe nicht typisch. Angedeuteter Pulsus respiratorius. — Angeblich täglich Stuhl, doch hart. Auf Pilokarpin starker Schweiß und Speichelfluß. — Weitere Untersuchung nicht durchführbar.

XI. M. M. Angeblich seit 2 Jahren Jucken, bes. wenn es heiß ist und Pat. in Schweiß gerät. Pat. schwitzt leicht im Gesichte und in den Händen. Hände rot, kühl, feucht. — Puls 66. Urticaria facticia. Mäßig große Tonsillen, ziemlich viel Follikel an der Zunge, Rachenreflexe mäßig lebhaft. Kein Graefe. Starke Obstipation, meist 2—3 Tage kein Stuhl. Röntgenologisch zeigt sich ein längsgeformter Magen mit tonischem Füllungszustand. Auf Pilokarpin starker Speichelfluß und Schweiß. Gesamtazid. 178; freie HCl 28. Eosinophilie mäßigen Grades.

XII. M. A. Seit 3 Wochen Jucken am ganzen Körper, begann angeblich in der Nacken- und Halsgegend im Anschluß an ein Ekzem infolge frischer Jägerwäsche. Keine Indigestion vorausgegangen, keine Stuhlverstopfung. — Jetzt typische Urtikaria, starker Dermographismus. Öfters kalte Hände und Füße, Schwitzen derselben. Puls = 96 keine respiratorischen Schwankungen. Leichte Kurzsichtigkeit, kein Graefe, kein Moebius. Röntgenbefund: Schräg gestellter kleiner Magen von ausgesprochen tonischem Füllungsmodus. Auf Pilokarpin kolosaler Schweißausbruch, Salivation, Aufstoßen.

Als Resumé geht aus dieser, wenn auch aus den oben angeführten Ursachen nicht großen Untersuchungsreihe hervor, daß man unter Urtikaria-Kranken nicht gar so selten Individuen mit Zeichen von Vagotonie findet. Diese ist nicht in allen Fällen deutlich ausgesprochen, sondern häufig nur rudimentär, in einzelnen Symptomen angedeutet. Das klassische Bild des Vagotonikers ist ja auch nach den Untersuchungen von Eppinger und Heß nicht zu häufig. Meist findet sich die gesteigerte Erregbarkeit nur in einzelnen Gebieten des Vagus ausgesprochen.

Von besonderem Interesse mußte für uns die Frage sein, ob man speziell auch im sakralen Abschnitte des autonomen

Systems auffallende Befunde machen konnte. In der Tat läßt sich bei einer Reihe von Fällen außer Obstipation auch eine Funktionsanomalie der Motilität und der Sekretion des Magens konstatieren.

Was zunächst die letztere betrifft, so finden wir Hyperaziditäten u. zw. sowohl Erhöhung der Gesamtazidität als auch der freien Salzsäure, Zustände, welche dem Patienten gar nicht zum Bewußtsein kommen, da sie ihm meist keine Beschwerden bereiten. Höchst selten sind die Klagen über Aufstoßen oder Sodbrennen bei unseren Urtikariern zu hören.

Noch weniger Symptome macht die Motilitätsstörung des Magens oder besser gesagt der durch die Hypertonie (positive Beeinflussung des autonomen Systems) der Magenmuskulatur bewirkte Widerstand gegen die Entfaltung des Magens bei Eintritt von Ingestis. Während nämlich beim atonischen Magen die Ingesta ins Antrum pylori förmlich hinabfallen, werden sie beim hypertonischen Magen langsam vom Fundus gegen den Pylorusabschnitt vorgeschoben, wobei die Magenwände allmählich entfaltet werden. — Dieser Vorgang läßt sich röntgenologisch mit der Wismuth- resp. Barytmahlzeit sehr schön verfolgen und genauere Studien (Bräuning, Holzknacht) ließen da typische Magenformen erkennen. Solche treffen wir nicht selten bei unseren Kranken.

Andererseits findet sich eine Gruppe von Fällen (VII., VIII., IX.), welche trotz ausgesprochener Urtikaria kaum ein Symptom von Vagotonie erkennen lassen. Merkwürdigerweise sind es gerade jene, welche nach einer Indigestion plötzlich mit Jucken erkranken und die nach einer ausgiebigen Entleerung und Diät in ganz kurzer Zeit von ihrem Leiden befreit sind. — Es könnten hieher einzelne Fälle gehören, welche auf anaphylaktische Vorgänge zurückzuführen sind; es hätte dann die Aufnahme von artfremdem Eiweiß mit der Vagotonie nichts zu tun. Darüber müssen erst weitere Untersuchungen die Entscheidung fällen.

Die andere Kategorie: also ausgesprochene Vagotonie mit Attacken von Urtikaria könnte dadurch bewirkt worden sein, daß einmal vom Darm aus gewisse Toxine, welche eine Erhöhung des Tonus im autonomen System herbeigeführt haben,

aufgenommen worden sind. — Diese Vagotonie mit ihrer erhöhten Reizbarkeit im Vasodilatatorensystem, in den Darmnerven, im Pelvikus brächte es zustande, daß ab und zu immer wieder Stoffe vom Darm aus aufgenommen werden, welche eine Urtikaria-Eruption provozieren, Vagotonie und Urtikaria wären auf dieselbe Ursache zurückzuführen und es bestände also eine Zirkulus.

Es wären dann hierher jene Fälle einzureihen, bei welchen man auf eine konsequente Atropinkur (vielleicht auch Adrenalin) Besserung, ja sogar dauernde Heilung erzielen kann.

Andererseits kann die Vagotonie aber auch aus ganz anderen, uns nicht bekannten Gründen entstehen, also in die funktionellen Neurosen unbekannter Ätiologie gehören, Atropin und Adrenalin werden dann nur vorübergehende oder gar keine Wirkung haben, je nachdem die Reizung des antagonistischen Sympathikus den Tonus im autonomen Nervensystem entsprechend herabzusetzen vermag. Immerhin wird auch in diesen Fällen eine entsprechende Darmfunktion manches zu leisten imstande sein, indem von da ausgehende Reize wegfallen.

Nach den Untersuchungen von H. Meyer haben Kalziumsalze eine beruhigende Wirkung auf das Nervensystem der Eingeweide, andererseits wird die Permeabilität der Gefäßwände herabgesetzt. In Verfolgung dieses Gedankens konnten seine Schüler Chiari und Januschke nachweisen, daß die Tiere, welche mit Kalziumsalzen vorbehandelt waren, sich auf Entzündungsreize ganz anders verhalten als normale: die Transsudate und Exsudate bleiben aus, wahrscheinlich deshalb, weil die Gefäßwände infolge Vermehrung ihres Kalkgehaltes undurchlässiger geworden sind. Dies dürfte auch die Ursache sein, weshalb man in einer Reihe von Urtikaria-Fällen, welche man nach der Wrightschen Vorschrift mit Calcium lacticum behandelt, gute Resultate erzielt. Vielleicht gehört hierher auch teilweise jene Urtikaria, welche auf anaphylaktische Vorgänge zurückzuführen ist, indem durch vorübergehende oder länger dauernde Kalkverminderung des Organismus die Permeabilität der Gefäßwände für artfremdes Serum erhöht ist.

Ganz unklar sind vorläufig pathogenetisch die Fälle, wo Menschen auf die kleinste Menge eines Giftes im weitesten

Sinne z. B. Erdbeeren mit Urtikaria und anderen schweren Erscheinungen erkranken.

Dabei ist das Krankheitsbild nicht bei allen gleich: bei den einen steht die Urtikaria im Vordergrund, bei anderen finden wir daneben oder auch allein schwere Darmkoliken, ja auch Herzerscheinungen in Form von Palpitation und Praekordialangst kann man zuweilen auftreten sehen. Alle diese Symptome lassen sich durch Wirkung auf das autonome System erklären, nur müssen nicht immer alle Zweige affiziert sein. — Die Empfindlichkeit solcher Patienten gegen diese Stoffe ist so groß, daß sie oft kleinste Mengen Beimischungen zu Speisen dadurch erkennen, daß sie sehr bald Unbehagen empfinden. — Autosuggestion ist da wohl ausgeschlossen. — In dieser Richtung an der Klinik angestellte Experimente belehrten, daß die Untersuchten nur dann erkrankten, wenn sie von ganz gleichartig aussehenden Bonbons auch solche aßen, welchen Erdbeeren beigemischt waren. Selbstverständlich war der Erdbeergeschmack so kachiert, daß ein nicht Idiosynkrasischer niemals darauf gekommen wäre.

Die Spezifität bei diesen Idiosynkrasien ist eine außerordentlich große; so gibt es z. B. Menschen, welche auf Skampi stets erkranken, während Flußkrebse vollständig gut vertragen werden.

Vollständig ungeklärt sind auch die kurativen Wirkungen von Injektionen normaler Sera bei Urtikaria, über welche Linser jüngst publiziert hat u. zw. bei Fällen von akuter und auch chronischer Urtikaria.

Auch Funktionsstörungen von Drüsen mit innerer Sekretion sollen mitunter Urtikaria auslösen können. — So berichten Lévi und Rothschild von einem 22jährigen Mädchen mit Aplasie der Thyreoiden und Urtikaria, welches durch Thyreoidin von ihrem Übel geheilt worden war. Ravitsch schließt sich dieser Meinung an und will bei Hypofunktion Schilddrüsenpräparate geben, bei vergrößerter Schilddrüse Gegenmittel: Bromide, Atropin, Röntgen.

Wie wir sehen, ist auf diesem Gebiete noch vieles hypothetisch, aber immerhin dürften sich auf Grund von biologischen Experimenten und pharmakodynamischen Prüfungen Gruppen

herausschälen lassen, so daß das Gebiet der sogenannten idiopathischen Urtikaria immer mehr eingeschränkt wird. Damit wird unsere Therapie, auf festerer Basis stehend, auch erfolgreicher werden.

Zum Schlusse erlaube ich mir, auch an dieser Stelle H. Prof. Riehl für das freundliche Interesse, welches er der Arbeit entgegengebracht hat, meinen besten Dank zu sagen.

Literatur.

- Anderson und Rosenau. Journ. of medic. Research. 1908.
 Apolant. Deutsche med. Woch. 1896. Arch. f. Derm. Bd. XLVI.
 Arthus. Bullet. d. l. soc. d. biol. 1903. C. r. Acad. Scienc. 1909.
 Presse médic. 1909.
 Auer und Lewis. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1909.
 Balban, W. Wiener Arbeiten a. d. Geb. d. soz. Medizin. 1910.
 Bauer, J. Münch. med. Woch. 1909.
 Bendix, Kurt. Deutsche med. Woch. 1910.
 Besche. Berliner klin. Woch. 1909.
 Besredka. Kraus-Levaditi, Handb. der Immunitätsforschung.
 Ergänzungsband.
 Biedl und Kraus. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitäts-
 forschung Kraus-Levaditi. Ergänzungs-Bd. Wiener klin. Woch. 1909,
 1910. Zeitschr. f. Immun.-Forschung. Bd. IV.
 Bornstein, F. Zentralbl. f. Bakt. I. Bd. L.
 Bruck, C. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XCVI. Berl. kl. Woch. 1910.
 Chiari und Januschke. Wien. klin. Woch. 1910.
 Clough, Paul W. Mitteil. aus d. kais. Ges.-Amte. 1910.
 Colecott, Fox. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XI.
 Doerr. Über Anaphylaxie. Wiener klin. Woch. 1908. — Die Ana-
 phylaxie. Handb. der Immun.-Forschung Kraus-Levaditi, II. Bd. —
 Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Anaphylaxie. Zeitschrift für
 Immun.-Forschung. Ref. 1910.
 Doerr und Moldovan. Zeitschr. f. Immun.-Forschung. Bd. V.
 Doerr und Raubitschek.
 Ehrmann, S. Mraček's Handbuch der Hautkrankheiten.
 Eitner und Stoerk. Wiener klin. Woch. 1909.
 Elschmig. Akad. Anzeiger. Nr. IX.
 Eppinger und Hess, L. Die Vagotonie. Sammlg. klin. Abhdlgn.
 über Path. u. Ther. d. Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen. 1910.
 Friedberger, E. Zeitschr. für Immunitätsf. Bd. II, III, IV. Berl.
 klin. Woch. 1909, 1910.
 Gardiner, F. British medic. journ. Mai, August 1908.
 Helmholtz, H. F. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. III.
 Jadassohn, J. V. Kongreß der deutschen dermat. Ges. 1895 und
 X. Kongreß der deutschen dermat. Ges. 1908.
 Jones. British med. Journ. 1904.
 Mc. Kee, ref. Derm. Zentralbl. 1907. p. 112.
 King. Zit. bei Ehrmann: Mraček's Handbuch.
 Klausner. Münch. med. Woch. 1910.
 Koebner. X. internat. med. Kongr. Berlin 1892.
 Kraus, R. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. III.
 Kraus und Volk. Deutscher Derm.-Kongr. Bern.
 Kreibich. Arch. f. Derm. Bd. XCV.

- Kreibich und Sobotka. Arch. f. Dermat. Bd. XCVII.
 Landmann. Münch. med. Woch. 1908.
 Levaditi. Über Anaphylaxie. Weichhardts Jahresber. 1907.
 Lévi et Rothschild. Gaz. des hôpit. 1906. Nr. 79.
 Meyer, H. H. und Gottlieb. Experimentelle Pharm. Urban und
 Schwarzenberg. 1910.
 Moldovan, J. Deutsche med. Woch. 1910.
 Morel-Lavallée. Annal. de derm. 1894.
 Moro. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse 1910.
 Moro und Stheemann. Münch. med. Woch. 1909.
 Neisser, A. Deutsche med. Woch. 1883. V. deutscher Dermatol.-
 Kongreß 1895.
 Nicolle. Annal. Past. 1906, 1907.
 Novotny, J. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. III, IV.
 Novotny und Schick. Ibidem. Bd. III.
 Obermayer und Pick. Wiener klin. Woch. 1906.
 Onaka. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. V u. VII.
 Orsini. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. V.
 Otto, R. Kolle-Wassermann Handbuch. Erg.-Bd. II. v. Leut-
 hold. Gedenkschrift. 1906.
 Pernet. British med. Journ. 1909.
 Pfeiffer, H. Das Problem der Eiweißanaphylaxie. Gustav Fischer.
 Jena 1910. — Wiener klin. Woch. 1909. — Sitzungsbericht d. kais. Akad.
 d. Wissenschaften. III. 118.
 Pick, E. P. und Yamaouchi. Zeitschr. für Immunitätsf. Bd. I,
 II. Wiener klin. Woch. 1908.
 Pinner und Kohnstamm. X. Kongr. d. deutschen dermat. Ges.
 v. Pirquet. Allergie. Jul. Springer. Berlin. 1910.
 Le Play. C. r. soc. biol. 1910.
 Ravitsch, M. L. The journ. of cut. dis. Nov. 1907.
 Riche, Ch. Arch. intern. de Pharmacodyn. et Ther. 1908. T. 18.
 Riehl, G. Wiener klin. Woch. 1895.
 Roepke und Burch. Beitr. z. Klinik d. Tbk. Bd. XIV.
 Rosenau und Anderson. Hyg. Labor. U. S. Publ. Health etc.
 1908. Journ. of infect. dis. Bd. V.
 Rosenthal. Arch. f. Dermat. Bd. CI.
 Sattler. Arch. f. Augenh. Bd. LXIV.
 Sieghelm. Berliner klin. Woch. 1909.
 Stein, R. Arch. f. Dermat. Bd. XCVII. 1909.
 Stejskal. Zeitschr. f. Heilkunde.
 Thibierge. Pratique dermat. „Eruptions artificielles“.
 Uhlenhuth und Haendel. Lewin, Ergebnisse d. wissenschaftl.
 Med. 1910. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. III, IV.
 Vallardi. Zeitschr. f. Immunitätsf. 7.
 Wechselmann. Deutsche med. Woch. 1909.
 Weidenfeld. Arch. f. Dermat. Bd. XCIX.
 Weil-Hallée und Lémaire. C. r. soc. biol. 1908. T. LXV.
 Wells, H. G. Journ. of infect. dis. 1908, 1909, 1910.
 White. Boston medic. and surgic. Journal. 1897.
 Wolff-Eisner. Dermat. Zentralbl. 1906.
 Wolfsohn. Ref. Wiener klin. Woch. 1911.
 Wolters. Mediz. Klinik. 1909.
 Yamanouchi, T. Wiener klin. Woch. 1908.
 Zacharias. Dissert. Königsberg. 1902.
 Zieler. Mediz. Klinik. 1911.
 Zinser. Münch. med. Woch. 1909.
 v. Zumbusch. Jessioneck, Praktische Ergebnisse auf d. Gebiete
 der Haut- und Geschlechtskrankheiten. I.