

[Mitteilung aus der Universitäts-Augenklinik Nr. 1 zu Budapest.
(Direktor: Hofrat Prof. Dr. Emil v. Grósz.)]

Die Anaphylaxie in der Augenheilkunde.

Von

Dr. Andreas Rados,
Laboratoriumsassistent der Klinik.

Unter diesem Titel erschien in jüngster Zeit eine Monographie von v. Szily und Arisawa, dessen Ziel, neben Anführung der eigenen Untersuchungen auch mit literarischen und praktischen Angaben für Forschern zu dienen, war. Da meines Erachtens einige Punkte zur völligen Klärung der schwebenden Fragen nicht besonders geeignet sind, erlaube ich mir, meine Einwände kurz folgen zu lassen. Hauptsächlich beabsichtige ich, an dieser Stelle solche Fragen zu erörtern, die mit meinen, bzw. von Dold und mir ausgeführten und in mehreren Arbeiten niedergelegten Versuchsergebnissen in Zusammenhang gebracht werden können. Bei der Besprechung werde ich, um leichten Überblick und Vergleich zu ermöglichen, der Einteilung der obigen Monographie womöglich folgen.

Die toxischen Eigenschaften der Augengewebe.

v. Szily und Arisawa berichten über Versuche, bei denen die Autoren die toxische, lokale Wirkungen der Linsen- und Uveaextrakte prüften. Bei diesen Versuchen stellte sich heraus, dass diese Emulsionen, in denen 5 Linsen in 20,0 ccm (bzw. 5 Uvea in 40,0 ccm) physiologischer Kochsalzlösung vermischt wurden, zu hochgradigen Reaktionen führten, und eben darum musste von einem weiteren Arbeiten mit ähnlichen Extrakten abgesehen werden. Die Autoren hatten eben aus obigen Ursachen Emulsionen hergestellt, bei denen 5 Linsen in 40,0, bzw. 5 Uvea in 80,0 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Mit diesen Extrakten wurden die lokalen Erscheinungen am Auge nach Injektion in den Glaskörperraum studiert. Leider sind aber die Wirkungen nicht genügend zu beurteilen, weil

auf S. 74—75 der Monographie nur je ein Protokoll mitgeteilt wird. Die Protokolle lauten wie folgt:

Versuche mit „Emulsion B“ (vgl. 2. Kap. S. 50).

a) Einmalige Injektion von 20 Teilstrichen (0,1 ccm) der unverdünnten Linsenemulsion B (5 Linsen in 40 ccm *NaCl*) in den Glaskörperraum bei Kaninchen.

Verlauf:

Nach 24 Stunden ist in der Umgebung des Einstiches eine mässige, konjunktivale und episklerale Injektion vorhanden. Der Fundus des sonst reizfreien Auges gut zu sehen, die Gefässe leicht erweitert; die eingeführte Masse deutlich sichtbar.

Nach 48 Stunden: Auge fast normal reizfrei.

Nach 3 Tagen: Iris etwas gereizt, Pupille enger, aber kein Exsudat. (Nur ein Tier zeigte schwere Erscheinungen von seiten der Iris, mässige Exsudatbildung und Katarakt.)

Nach einer Woche ist mit Ausnahme des zuletzt erwähnten Tieres die Reizung bei allen verschwunden.

Nach 2 Wochen: vereinzelte hintere Synechien, sonst reizfrei. (Bei einigen Tieren Spuren von Exsudat bei mässig gereizter Iris.) Dabei herabgesetzte Tension, *Cataracta complicata*.

b) Einmalige Injektion von 20 Teilstrichen (0,1 ccm) der unverdünnten Uveaemulsion „B“ (5 Uvea in 80 ccm *NaCl*) in den Glaskörperraum bei Kaninchen.

Verlauf:

Nach 24 Stunden: abgesehen von der ophthalmoskopisch sichtbaren bräunlichen Masse im Glaskörperraum, bei sonst gut sichtbarem Fundus, keine Veränderung.

Nach 48 Stunden: desgleichen.

Nach 3 Tagen: geringe Irisreizung (bei einem Tier geringe Exsudatbildung).

Nach einer Woche: unverändert.

Nach 2 Wochen: äusserlich normal. Ophthalmoskopisch erkennt man in der Nähe des Sehnerveneintritts dunkel pigmentierte Körnchen. Fundus sonst normal.

Wenn wir die Protokolle durchsehen, so fällt es auf, dass eigentlich die Verfasser bei Anwendung obiger Emulsionen auch nach einmaliger Injektion im Glaskörperraum ziemlich ausgeprägte entzündliche Reaktionen erhalten haben. So wird bei der Anwendung von Linsenemulsion in Klammer darüber berichtet, dass ein Tier nach 3 Tagen „schwerere Erscheinungen von seiten der Iris, mässige Exsudatbildung und Katarakt“ zeigte. Wie viel Tiere zu dieser Art Untersuchungen verwendet wurden, wird überhaupt nicht angegeben. Nach zwei Wochen wurden bei diesen Tieren vereinzelte hintere Synechien, herabgesetzte Tension und *Katarakta complicata*

bemerkt. Nach Einführung von Uveaemulsion (5 zu 40,0 ccm) war am dritten Tag geringe Irisreizung, ja sogar bei einem Tier geringe Exsudatbildung vorhanden. Die Zahl der angewendeten Tiere wird auch bei diesen Experimenten nicht angeführt.

Die Durchsicht der Protokolle ist darum wichtig, weil v. Szily und Arisawa mit denselben Emulsionen auch lokal anaphylaktische Studien unternommen haben, wie darüber auf S. 142—143 berichtet wird. Bevor wir diese Anaphylaxieversuche besprechen, müssen wir zunächst bei der Frage der primären Toxizität der Augengewebe stehen bleiben. Bei diesen, wie schon oben bereits auseinander gesetzt wurde, vermissen wir die Zahlenangaben. Es werden bei den Toxizitätsversuchen nicht genaue und ausführliche Protokolle veröffentlicht, sondern nur einige Typen hingestellt.

Betrachten wir aber diese Typen etwas eingehender. Bei den Toxizitätsversuchen wurden zweierlei Emulsionen verwendet. Emulsionen, bei denen 5 Linsen in 20,0, bzw. 40,0 und 5 Uvea in 40,0, bzw. 80,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Mit der Wirkung letzterer Emulsion hatten wir uns schon eingehend beschäftigt. Die Wirkung ersterer Emulsion war so hochgradig und stark, dass die Autoren selbst sagen, dass „von weiteren Experimenten mit ihr abgesehen werden musste“. Die Linsenemulsion (5 auf 20,0) verursachte schon nach 24 Stunden Chemose der Bindehaut, matte Trübung der Hornhaut, starke Iritis, so dass das ganze Pupillargebiet mit Exsudat bedeckt war. Die Erscheinungen nahmen an Intensität andauernd zu. Erst nach einer Woche begann die Cornealtrübung abzunehmen, aber die Iris zeigte eine napfkuchenartige Vorbuckelung, in der Vorderkammer war Exsudat, im Glaskörperraum eine gelblich-weiße Masse sichtbar. Gleicherweise ist in dem einzigen Protokoll, durch das die primär toxische Wirkung der Uveaemulsion demonstriert werden sollte, ein sehr starker Reiz durch die angewendete Emulsion (o. 1 ccm in dem Glaskörperraum von der Emulsion 5 Uvea auf 40,0 ccm physiol. Kochsalzlösung) ausgeübt worden. Nach 24 Stunden wurden schon eine starke Chemose, matte Hornhaut, Iritis mit fibrinösem Verschluss des Pupillargebietes verzeichnet. Sogar nach zwei Wochen war die Iritis noch nicht völlig abgeklungen, ja es war sogar eine beginnende Phthisis bulbi mit Schrumpfung des Glaskörpers und herabgesetzter Tension vorhanden.

Wenn wir diese Resultate überblicken, so ergibt sich daraus, dass die Anwendung obiger (5 Linsen, bzw. Uvea auf 20,0, bzw. 40,0 ccm physiol. Kochsalzlösung) Emulsionen zu starke Reize darstellen. Dieser

Umstand muss meines Erachtens besonders darum hervorgehoben werden, weil v. Szily und Arisawa auch bei den Versuchen über lokale Anaphylaxie dieselben stark wirkenden Emulsionen angewendet haben! Auf S. 140—141 der Monographie wird über „Anaphylaxie durch Injektion von Linsen- bzw. Uveaemulsion in den Glaskörper“ berichtet.

In diesen Versuchen wollten die Verfasser so vorgehen, dass sie gegen ein bestimmtes Organeiwiss lokale Anaphylaxie zu erzeugen beabsichtigten. Zur Sensibilisierung und zu der Reinjektion wurde der Glaskörper desselben Auges verwendet, ja es wurde sogar bei beiden Injektionen dieselbe Menge der betreffenden Emulsion gespritzt. Diese Versuchsanordnung kann aber aus nachfolgenden Gründen keinesfalls als eine passende und glückliche bezeichnet werden.

Die Sensibilisierung und die Reinjektion hatte naturgemäss klinisch wahrnehmbare und ausgesprochene entzündliche Erscheinungen zur Folge gehabt. Wenn man aber eben zwischen beiden Erscheinungen einen scharfen Unterschied machen will, um daraus weitgehende theoretische Schlüsse abzuleiten, so muss man bei der Versuchsanordnung vorsichtiger sein, wie das v. Szily und Arisawa getan haben. Solche Unterschiede können betreffend der Wirkungsweise nur dann aufgestellt werden, wenn a) annähernd gleiche Erscheinungen nach der Einspritzung von quantitativ verschiedenen Mengen derselben Emulsion erreicht werden, oder aber wenn b) bei Verwendung der gleichen Emulsionsmengen qualitativ sich die Erscheinungen verschieden gestalten werden und einen ausgesprochenen Unterschied erkennen lassen.

Keine der beiden Forderungen haben aber v. Szily und Arisawa zu erfüllen versucht, und eben darum können ihre Versuche keinen Anspruch darauf machen, die Frage entschieden zu haben.

v. Szily und Arisawa haben in ihren Versuchen mit Linsen zwei Emulsionen hergestellt: 5 Linsen in 20,0, bzw. 40,0 ccm physiol. Kochsalzlösung. Es zeigte sich, dass die erstere Lösung schon bei der ersten Injektion so hochgradige Erscheinungen ergab, dass die Verfasser in ihren weiteren Untersuchungen über primäre Toxizität schon die letztere Emulsion anwenden mussten. Man müsste also erwarten, dass bei Versuchen, bei denen eine zweite wiederholte Injektion am selben Orte mit der gleichen Menge ausgeführt wird, die Lösung weniger konzentriert wäre, oder bei gleicher Konzentration geringere Mengen eingeführt würden. Dies vermissen wir aber in den Versuchen v. Szily und Arisawa. Sie hatten bei

der Reinjektion nicht einmal die letztere Emulsion (welche zwar auch genügend ausgesprochene Erscheinungen verursachte), sondern die erstere verwendet. Früher wurde schon die Wirkung dieser Emulsion ausführlich geschildert. Die Reinjektion der gleichen Menge der Emulsion führte aber nicht zu so einem charakteristischen Bilde, dass diese Erscheinungen zugunsten einer Sensibilisierung gerechnet werden können. Ja, die Erscheinungen waren vielleicht noch geringer, wie bei der ersten Injektion, was sehr gut begreiflich wird, wenn man die Versuchsergebnisse nebeneinander betrachtet.

0,1 ccm der Linsenemulsion (5 Linsen auf 20,0 ccm physiol Kochsalzlösung) verursachte nach Angaben von v. Szily und Arisawa

bei der ersten Injektion (S. 74):

Versuche mit „Emulsion A“.

a) Einmalige Injektion von 20 Teilstriichen (0,1 ccm), der unverdünnten Linsenemulsion „A“ (5 Linsen in 20 ccm *NaCl*) in den Glaskörperraum bei Kaninchen.

Verlauf:

Nach 24 Stunden ist das Auge geschlossen, es besteht starke Sekretion, Chemosis der Bindehaut, matte Trübung der Hornhaut, starke Irisreizung. Das ganze Pupillargebiet von grauweissem Exsudat eingenommen.

Nach 48 Stunden hat die Iritis weitere Fortschritte gemacht.

Nach 3 Tagen Hornhaut in ganzer Dicke getrübt.

Nach 1 Woche beginnt die Cornealtrübung abzunehmen, und man erkennt die napfkuchenartig vorgebuckelte Iris, und das membranöse Exsudat in der vorderen Kammer. Im Glaskörperraum wird eine gelblich-weiße Masse sichtbar.

Nach 2 Wochen Cornea deutlich aufgeklärt, kein Exsudat. Es bestehen zahlreiche hintere Synechien. Die Linse ist getrübt.

bei der zweiten Injektion (S. 141):
Injektion und Reinjektion an demselben Auge.

a) Versuche mit Linsenextrakt.

1. Injektion: 20 Teilstrieche (0,1 ccm) der Rinderlinsenemulsion „A“ (5 Linsen auf 20,0 *NaCl*) in den Glaskörperraum des rechten Auges bei Kaninchen.

Intervall: 4 Wochen.

Reinjektion: 20 Teilstrieche (0,1 ccm) derselben Emulsion in den Glaskörperraum des vorbehandelten Auges.

Zahl der Tiere: 8 Kaninchen.

Verlauf nach der Reinjektion:

Nach 24 Stunden starke pericorneale Injektion, am Pupillarrand frische Exsudatmassen.

Nach 48 Stunden noch deutliche Reizerscheinungen. Es sind frische Synechien entstanden.

Nach 1 Woche Reizerscheinungen nunmehr gering. Seclusio pupillae.

Nach 2 Wochen Iris samt der kataraktösen Linse nach hinten gesunken. Beginn der Phthisis bulbi.

Ein gleiches Bild ergab sich bei den Versuchen mit Uveaemulsion. Die Emulsion „A“ (5 Uvea auf 40,0 ccm physiol. Kochsalzlösung) hatte auch zu starke Folgeerscheinungen bei der ersten In-

jektion verursacht, bei Emulsion „B“ (5 Uvea auf 80,0 ccm physiol. Kochsalzlösung) waren die Erscheinungen geringer. Aber die Versuchsbedingungen waren dabei dieselben, nur mit dem Unterschied, dass die Emulsion „B“ zur Frage der Sensibilisierung herangezogen wurde. In dieser Serie wurden 6 Kaninchen gebraucht. Wir vermissen aber die genaue Anführung der einzelnen Versuchsprotokolle, und eben darum entziehen sich die Ergebnisse unserem Urteil. Es wird neben Hinweisung auf andere Versuche nur so viel berichtet: „im Verlaufe der 2. Woche gingen die Augen unter Kataraktbildung in reizlose Phthisis bulbi über“.

Meines Erachtens kann man aus diesen Versuchen in Bestätigung älterer Tatsachen nur das folgern, dass die angewendeten Gewebs-emulsionen toxische Eigenschaften besaßen. Ob auch eine Sensibilisierung vorlag, lässt sich wegen der Versuchsanordnung und des Fehlens der einzelnen Versuchsprotokolle nicht entscheiden. Besonders soll das betreffend der Anaphylaxieversuche mittels Linsenemulsion wiederholt hervorgehoben werden, wo bei der Reinjektion dieselbe Menge — die bei der ersten Injektion so äusserst hochgradige Erscheinungen verursacht hatte — am selben Orte eingespritzt wurde, und wo qualitative Unterschiede überhaupt nicht nachweisbar waren. Es will mir scheinen, dass man sich scheuen muss, im gegebenen Falle von anaphylaktischen Erscheinungen zu sprechen, weil genügende Differenzen in der Intensität der Folgeerscheinungen nicht vorhanden gewesen sind.

Das gleiche gilt ebenfalls für diese Versuche, bei denen die Reinjektion mit derselben Menge (0,1 ccm) der primär stark toxisch wirkenden Emulsion (5 Linsen auf 20,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung) am andern Auge vorgenommen wurde. Hier hatten die Verfasser eigentlich auch keine genügenden Unterschiede in der Folgeerscheinungen aufzeichnen können, um von Anaphylaxie sprechen zu dürfen. Die Erscheinungen bei der Reinjektion am zweiten Auge, wie das in dem angeführten Protokoll auf S. 141 ersichtlich ist, übertreffen keinesfalls diese Erscheinungen, die wir als primär toxische Erscheinungen früher kennen gelernt haben.

Anaphylaxie durch Injektion von sogenanntem chemisch reinen Pigment in den Glaskörper.

Bezüglich dieser Versuche muss wiederum dasselbe hervorgehoben werden, was oben ausführlich erläutert wurde. In dieser Gruppe war die Versuchsanordnung gleicherweise gestellt. Es wurde dieselbe

Menge bei Kaninchen in den Glaskörper gespritzt, bei der Reinjektion wurde gleicherweise der Glaskörper desselben, oder des andern Auges, oder die Blutbahn gewählt. Die genaue kritische Übersicht der Protokolle ergibt hier auch keinen wesentlichen Unterschied zwischen den von v. Szily und Arisawa als primär toxisch, bzw. als anaphylaktisch gedeuteten Erscheinungen. Besonders kann man von anaphylaktischen Erscheinungen nicht einmal sprechen in Versuchen, bei denen die Reinjektion des Pigments am andern Auge vorgenommen wurde, weil da bei der Reinjektion vielleicht noch geringere Erscheinungen auftraten, als bei der Sensibilisierung am ersten Auge der Fall gewesen sein konnte. Ebenfalls finden wir keine markanten Unterschiede verzeichnet bei der Reinjektion mit Pigment in den Glaskörper desselben Auges.

Aus vorher auseinandergesetzten Gründen muss die Behauptung von v. Szily und Arisawa für hinfällig gehalten werden, dass lokale anaphylaktische Versuche mit Pigment „leichter wahrnehmbare Anzeichen für eingetretene Anaphylaxie“ liefern. Wenigstens sind wir nicht imstande, dies anzunehmen, weil die von den Autoren zur Begründung dieses Satzes gelieferten Versuchsergebnisse dafür keinen Anhaltspunkt und keine Begründung bieten, und nicht einmal einer Kritik standhalten können.

Passive Anaphylaxie der Cornea.

Bevor ich die Besprechung der in diesem Abschnitt enthaltenen Tatsachen beginne, bin ich gezwungen, die Reihenfolge einiger Literaturangaben zu korrigieren. Ich beabsichtige dies nicht nur darum, weil die Wiedergabe nicht in chronologischer Reihenfolge aufgenommen wurde, sondern um der historischen Entwicklung der auf diesem Gebiete so rasch wechselnden Begriffe zu dienen, und den unorientierten Leser über diese Entwicklung richtig aufzuklären.

v. Szily schreibt auf S. 159 seiner Monographie folgendes:

Dold und Rados sind der Meinung, dass die Wirkung die Zade als eine der anaphylaktischen Hornhaut eigentümliche beschreibt, identisch sei mit der allgemeinen Organextraktwirkung.

Sie glauben, dass aus „anaphylaktischem Gewebe“, zugegeben, dass sie an die Organzellen gebunden sind, und angenommen, dass man sie (was noch fraglich ist) aus den Organgeweben mit Wasser extrahieren könnte, sich doch nur anaphylaktische Antikörper, aber weder ein Anaphylaxiegift, noch ein Anaphylatoxin extrahieren lassen.

Zade betont demgegenüber von neuem (im Original nicht gesperrt) usw.

Demgegenüber muss ich aber betonen, dass diese Aufeinanderfolge der Tatsachen nicht richtig ist.

Zade hatte bei der Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft zu Heidelberg 1913 über „Untersuchungen über Anaphylaxie am Auge“ berichtet. In seinen interessanten Versuchen beschäftigte er sich auch mit der Frage des Anaphylatoxins. Er nahm den Standpunkt ein, dass bei der Anaphylaxie in vivo ein Gift erzeugt wird, was mit dem in vitro hergestellten Anaphylatoxin identisch sei, eine Auffassung, die früher in der Literatur der Anaphylaxie einige Vertreter finden konnte. Aus diesem Gedankengang geleitet, hat Zade aus Hornhäuten, welche nach dem Vorgang von Wessely anaphylaktische Entzündungserscheinungen darboten, Extrakte hergestellt, welche bei intralamellärer Einspritzung in die Hornhaut wiederum hochgradige entzündliche Erscheinungen hervorriefen. Er glaubte, durch obiges Vorgehen Anaphylatoxin aus den entzündeten Hornhäuten extrahiert zu haben, welche Auffassung durch die Negativität der Kontrollversuche mit Extrakten aus normalen Hornhäuten noch verstärkt wurde.

Gemeinschaftlich mit H. Dold haben wir eingehende Untersuchungen über lokale Anaphylatoxinwirkungen vorgenommen, und gleichzeitig befassten wir uns mit der Frage der lokalen Organextraktwirkung im allgemeinen und benutzten zu diesen obigen Untersuchungen das Auge als sehr empfindliches Organ, welches auf geringe Reize mit relativ hochgradigen Veränderungen reagiert. Über diese Versuche haben wir kurz in der Deutschen medizinischen Wochenschrift (1913, Nr. 31) berichtet. In dieser Arbeit hatten wir unter anderem auch darüber Bericht erstatten können, dass wässrige Organextrakte von Hornhaut, und von der Lunge klar abzentrifugiert und in die Hornhaut eingespritzt, Entzündungen verursachen, wobei die Frage, ob art- oder körpereigene Organe benutzt wurden, vernachlässigt werden konnte. Eben darum sagten wir, dass Zade offenbar kein Anaphylatoxin in Händen gehabt hat, sondern nur Organextrakt, bzw. Gewebesaft, weil bei der Organextraktwirkung es sich vornehmlich um die Wirkung des pericellulären Gewebesaftes und nicht um die Wirkung intracellulärer Stoffe handelt.

Hierauf hat Zade in Nr. 42 der genannten Zeitschrift geantwortet, dass die Bezeichnung Anaphylatoxin auch von anderen Autoren für das bei der Anaphylaxie in vivo entstandene Gift benutzt wurde, was aber v. Szily vielleicht irrtümlicherweise zum Schluss aufgezählt hatte.

Demgegenüber hatten wir aber von neuem betont

(Deutsche med. Wochenschr 1913, Nr. 46), dass wir unter Anaphylaxiegift dieses Gift verstehen, dessen Entstehung man bei der Anaphylaxie bei der Reinjektion annehmen kann, demgegenüber soll das sogenannte Anaphylatoxin in vivo und in vitro gleichfalls darstellbar sei, wenn Immun- oder Normalamboceptor, Antigen und Komplement zusammen gebracht sind. Die Frage der Identität dieser beiden Gifte ist noch strittig, aber es soll schon an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Autoren, die neuerdings ähnliche Studien vorgenommen haben, meist eine scharfe Trennung dieser nur in ihrer Wirkung ähnlichen Stoffen vornahmen. Bei der Beurteilung obiger Frage ist aber diese strittige Frage völlig ohne Bedeutung, was wir mit folgenden Sätzen erledigt zu haben wissen wollten:

„Der Organismus des anaphylaktischen Tieres unterscheidet sich nach allgemeiner Auffassung von dem des normalen nur durch das Vorhandensein anaphylaktischer Antikörper, und es ist noch eine Streitfrage, ob diese Antikörper „sessil“, d. h. an die Organzellen gebunden sind oder nur im Blute zirkulieren. Aber zugegeben, dass sie an die Organzellen gebunden sind, und angenommen, dass man sie (was noch fraglich ist) aus den Organgeweben mit Wasser extrahieren könnte, so könnte man aus anaphylaktischem Gewebe (z. B. aus Zades anaphylaktischen Hornhäuten) doch nur anaphylaktische Antikörper, aber weder ein Anaphylaxiegift, noch ein Anaphylatoxin extrahieren. Über den Unterschied zwischen anaphylaktischem Antikörper einerseits und Anaphylaxiegift, bzw. Anaphylatoxin anderseits dürfte kein Wort weiter nötig sein.“

Auf diese Entgegnung hat Zade meines Wissens nichts erwidert. Eben darum war ich gezwungen, sogar verpflichtet, diese unrichtige Widergabe der Tatsachen von v. Szily und Arisawa korrigieren zu müssen, weil die einfache Verwechslung in der Reihenfolge der Tatsachen ein falsches Bild hervorrufen kann.

Zur Illustration der Verschiedenheit des Anaphylaxiegiftes einerseits, des Anaphylatoxins anderseits dürften folgende Angaben dienen.

Bekanntlich war Friedemann der erste, dem es gelang, in vitro durch das Zusammenbringen eines Eiweisskörpers mit seinem spezifischen Antikörper und dem nötigen Komplement ein Gift zu erzeugen, welches bei intravenöser Zufuhr die bekannten Symptome des anaphylaktischen Shoks auslösten. Dieses Gift wurde von Friedberger Anaphylatoxin genannt. Man hat dann nach dem Muster des Eiweissanaphylatoxins auch ein Bakterienanaphylatoxin hergestellt. Friedberger war der erste, dem es gelang, aus Bakterien mit Hilfe

von Antiserum und Komplement so ein Gift herzustellen. Danach befasste sich dann eine ganze Reihe der Autoren mit der Entstehungsweise des Bakterienanaphylatoxins. Hauptsächlich können wir Friedberger die Feststellung verdanken, dass frisches Serum, welches an sich auch in grösseren Mengen unschädlich ist, zu einem starken Gifte wird, wenn es einige Zeit mit einer Bakteriensuspension oder mit Präzipitaten digeriert wird. Diese neue erworbene giftige Wirkung des Serums ging aber verloren, wenn das Serum vorher auf 56° erhitzt wurde. Aus letzterer Ursache wurde eben der Schluss gezogen, dass bei der Entstehung des Anaphylatoxins dem Komplement eine ausschlaggebende Rolle zukommt, welches (eventuell unter Mitwirkung der in jedem Serum enthaltenen Normalambozeptoren) die zum Serum zugesetzten Bakterien bis zum Auftreten giftiger Spaltprodukte abbauet. Spätere Untersuchungen ergaben aber, dass für die Anaphylatoxinbildung die Anwesenheit irgendwelcher Antikörper nicht notwendig sei, da auch solchen Substanzen, die keinen Antigencharakter besitzen, die Fähigkeit zukommt, Anaphylatoxin zu bilden. So hatten das für Agar Bordet, Löwit, Nathan und für Stärke Hirschfeld und Klinger nachgewiesen. Wie früher gesagt, suchte Friedberger die Matrix des Anaphylatoxins selbst in dem Antigen. Aber selbst dieser Umstand, dass das Anaphylatoxin sozusagen aus allen Bakterien leicht herstellbar ist, erweckte gegen diese Auffassung Bedenken, auf die schon Friedemann, Pfeiffer und Mita, M. Neisser, Neufeld und Dold, Fuld, Ritz und Sachs u. a. hingewiesen haben. Man versuchte eben darum, die Matrix des Anaphylatoxins an anderer Stelle zu suchen. So behaupteten Friedemann, dann Pfeiffer und Mita, dass es sich bei der Anaphylaxie um eine Überführung des Antikörpers in nicht spezifisch wirkende Fermente handelt, Wassermann und Keysser schrieben dem Antigen die Rolle der Komplementfixation zu, erblickten aber die Grundsubstanz des Anaphylatoxins in dem Antikörper selbst, während Ritz und Sachs dem Antikörper eine vermittelnde, keine funktionelle Rolle zugeschrieben haben und den Mechanismus der Giftentstehung im wesentlichen auf die durch der Antigen-Antikörperreaktion bedingte Veränderungen der Serumbeschaffenheit zurückführten. In diesem Sinne sind eben die bereits beschriebenen Versuche sehr wertvoll, in denen organische Stoffe (Agar, Stärke), denen eine antigene Wirkung nicht ohne weiteres erteilt werden kann, zur Erzeugung des Anaphylatoxins herangezogen wurden. Auch Doerr erblickt im Wesen physikalische Vorgänge als wichtig bei der Anaphylatoxinentstehung; zwar muss

bemerkt werden, dass Friedberger den minimalen Eiweissgehalt des Agars als Matrix des Agaranaphylatoxins ansieht. Besonders wertvolle Stützen für die physikalische Auffassung haben aber Sachs und Nathan geliefert, in dem sie zeigen konnten, dass stärkeähnliche Polysaccharide, wie Inulin, in Suspensionen viel wirksamer sind, als in Lösungen. Diese Ergebnisse scheinen zweifelsohne die Richtigkeit der physikalischen Genese gegen einen Eiweissabbau durch Amboceptor-Komplementwirkung zu zeigen.

Wie diese äusserst komplizierten Fragen sich endgültig gestalten werden, ist eine Frage der Zukunft. Der Zweck dieses kurzen Überblicks war nur, darauf hinzuweisen, dass die neuere Forschungsrichtung in dem Anaphylatoxin womöglich rein physikalische Vorgänge im Serum schuldig machen will, und dass die Theorie des Antigenabbaues nur wenige Vertreter finden kann. Eben darum scheint mir notwendig zu sein, die Begriffe „Anaphylatoxin“ und „Anaphylaxiegift“ scharf voneinander trennen zu müssen.

Bezüglich der von Arisawa angestellten Nachprüfungen unserer Experimente gemeinschaftlich mit H. Dold über lokale sogenannte Anaphylatoxinwirkungen werde ich nur dann im wesentlichen sprechen können, wenn die in der Monographie von v. Szily und Arisawa angemeldete ausführliche Mitteilung vorliegen wird, und wenn meine fortlaufenden, darauf bezüglichen Experimente abgeschlossen sein werden.

Die sympathische Ophthalmie als anaphylaktische Uveitis.

Bezüglich dieses Kapitels gedenke ich bei dieser Gelegenheit mich streng nur an diese Angaben zu halten, die meine Arbeiten betreffend der Spezifitätsfrage der Uveaantikörper betreffen, da in nächster Zeit von mir eine Arbeit über sympathische Ophthalmie veröffentlicht werden soll, in der die einzelnen Fragen eingehenderweise berücksichtigt werden.

Ich finde es nicht angezeigt, an dieser Stelle die Elschnigsche Theorie der sympathischen Ophthalmie näher zu erörtern. Die Elschnigschen Angaben wurden von mir erweitert nachgeprüft. Schon an dieser Stelle soll hervorgehoben werden, dass in meinen sämtlichen Versuchen nur mit arteigenem Material gearbeitet wurde. Ich habe in meiner Arbeit auf diesen Umstand besonders auch darum geachtet, weil in den ähnlichen Versuchen von Elschnig und Kraupa hauptsächlich mit artfremdem Material gearbeitet wurde. Die Resultate der Tierexperimente, wie ich das schon wiederholt hervorgehoben habe, dürfen nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen

werden, besonders gilt das für diese Resultate, die durch das Arbeiten mit artfremdem Material gewonnen wurden. In den Immunisierungen von Elschnig wurde hauptsächlich artfremdes Material verwendet, besonders dominieren aber solche Versuche in der unter Elschnigs Leitung ausgeführten Arbeit von Kraupa, wo nur in einem Falle so ein Antiserum untersucht wurde, bei dessen Herstellung arteigenes Material zur Verwendung gekommen ist; aber eben in diesem Falle ergab das Serum auch mit Hornhautantigen keine vollständige Hemmung der Hämolyse. Elschnig sagte in seiner Bemerkung zu meiner Arbeit selbst über die Zahl meiner Versuche folgendes (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. XX, 3):

„Schliesslich bin ich Rados dafür ausserordentlich dankbar, dass er die von mir begonnenen Versuche über Isoimmunisierung in so reicher Zahl (im Original nicht gesperrt) usw. fortgesetzt hat.“ Demgegenüber schreiben v. Szily und Arisawa, denen eben dieses äusserst wichtige Moment der Isoimmunisierung scheinbar nicht aufgefallen ist, auf S. 204 der Monographie: „Es wurden insgesamt 10 verschiedene Versuche angesetzt, welche zeigen sollen, dass die Isoantikörper nach Vorbehandlung mit arteigener Aderhautaufschwemmung usw.“ Man müsste glauben, dass die Autoren selbst eventuell über grössere Versuchsserien danach berichten werden, aber eben solche Versuche werden nicht angeführt.

Bei der Besprechung meiner Technik sagen die Autoren, dass sie als unzureichend bezeichnet werden muss, und verweisen auf die Methodik der Komplementablenkung, die auch in der Freiburger Augenklinik verwendet wird. Bevor ich aber zeigen werde, dass in meinen Versuchen auch der Komplementüberschuss nicht störend wirken konnte, erlaube ich mir einiges über diese angeblich für diese Fragen besonders geeignete Methodik anzuführen.

Auf S. 51 (Methoden zur Bestimmung des Antikörpergehaltes) der Monographie wird diese Methodik detailliert. Nach den Autoren gewinnt die Methodik an Feinheit durch die Anwendung der geringsten Quantität des Komplements, durch die Ausschaltung der Normalhämolyse für Hammelblut und endlich durch Verminderung der in jedem Röhrchen benutzten Blutmenge (0,1 ccm oder 0,05 ccm statt 0,5 ccm der Blutsuspension $5\frac{0}{10}$).

Ob solche geringen Mengen geeignet wären zu solchen Versuchen, muss zurzeit offen gelassen werden, weil meines Wissens vergleichende Untersuchungen in diesem Sinne noch überhaupt nicht vorgenommen wurden, und die Autoren teilen ähnliche eigene Versuchsprotokolle nicht mit.

Das Arbeiten mit geringen Mengen wurde hauptsächlich nur beim Arbeiten mit Bakterien und bei der Wassermannschen Reaktion erprobt. Es wird eben darum nicht überflüssig sein, wenn ich die Meinungen einiger Autoren anführe, die in dieser Richtung gearbeitet haben. So schreiben H. Sachs und H. Ritz, dass in der Regel 1,0 ccm der Blutaufschwemmung verwendet wird, und das Gesamtvolumen beträgt dann bei den üblichen hämolytischen Versuchen 2,0 bis 2,5 ccm, aber unter Umständen, wenn bei der Komplementbindungsreaktion die einzelnen Faktoren in gleichem Volumen teilnehmen sollen, auch 5,0 ccm. Weiterhin schreiben H. Sachs und H. Ritz, dass Mangel an Material oder ökonomische Gründe manchmal zwingen, mit kleineren Mengen zu arbeiten. „Wenn auch damit die Exaktheit naturgemäss verringert wird“, so kann man die Blutmenge doch auf 0,5 ccm reduzieren. Bei praktisch-diagnostischer Untersuchung kann man bei erprobter Anordnung auch 0,25 ccm nehmen. Immerhin möchten die Autoren in anderen Fällen nicht empfehlen, weniger als 0,5 ccm der Blutsuspension zu nehmen. Eine Herabminderung unter 0,25 ccm glauben aber Sachs und Ritz „nur bei dringender Notwendigkeit in Ausnahmefällen anraten zu dürfen“.

Wie es ersichtlich ist, empfehlen solche erfahrenen Fachmänner wie Sachs und Ritz keinesfalls kleinere Blutmengen im allgemeinen, wie 0,5 ccm anzuwenden. v. Szily und Arisawa haben aber empfohlen, 0,1 ccm, ja sogar 0,05 ccm statt 0,5 ccm zu verwenden. Dieser Vorschlag kann aber mir nicht empfehlenswert erscheinen — ja sogar bei dem Uveaantigen —, da solche vergleichenden Untersuchungen bis heute überhaupt nicht vorliegen, und da das früher Auseinandergesetzte auch nichts versprechen lässt. Weiterhin soll noch erlaubt sein, zu der v. Szily- und Arisawaschen Technik zu bemerken, dass sie ein Protokoll für so einen Ablenkungsversuch notieren, in welchem zu dem Komplement (Meerschweinchenserum) Antigen (Extrakt) und dann erst Antiserum zugesetzt wird.

Dies widerspricht wiederum den allgemeinen Massregeln. Dass die Reihenfolge der Zusätze der einzelnen Komponente nicht gleichgültig sein kann, erscheint selbstverständlich. Zahlreiche Autoren, ich will nur Moreschi, Michaelis und Fleischmann, Browning und Sachs, Liefmann, Rose nennen, beschäftigten sich mit dieser Frage. Man mischt daher allgemein üblich Antigen mit Antiserum, und dazu fügt man das Komplement, womöglich gleich hinzu.

Es sind mir natürlich die vielen Modifikationen wohl bekannt, die die Verfeinerung der Wassermannschen, bzw. Komplementbindungsreaktion bezwecken, und welche naturgemäss hier nicht be-

handelt werden können. Eines muss aber hervorgehoben werden. Sämtliche Verfeinerungen, so z. B. das Arbeiten mit verschiedenen Extrakten, die Anwendung von aktivem und inaktivem Serum, die genaue vorausgehende Austitrierung des Komplements, bzw. Amboceptors, die Anwendung verschiedener Komplemente (wegen der individuellen Differenzen der Meerschweinchen-Komplemente) hatten immer denselben Zweck, nämlich larvierte positive Reaktionen möglichst zu vermeiden. Die Beibehaltung obiger Fehlerquellen kann nur daran schuld sein, dass eventuell schwach positive Reaktionen sich negativ gestalten werden, aber nicht das Gegengesetzte verursachen, dass nämlich durch eine irrtümliche Hemmung stets eine Hämolyse vorgetauscht werden sollte. Dies hatte ich an einem Beispiel schon bereits in meiner Erwiderung an Elschnig (*Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* Bd. XX, 4) zu demonstrieren versucht, wo ich betone, dass in meinen Versuchsergebnissen diesem Umstand eben die Hauptrolle zugekommen ist, dass die nicht zur Immunisierung verwendeten Kontrollantigene auch zu einer Hemmung der Hämolyse führten. Nochmals sei darauf hingewiesen, dass die ausschlaggebende Rolle in einer Hemmung der Hämolyse durch unspezifische Antigene beruhte. So könnten z. B. auch die Normalhämolsine für Hammelblut nicht störend wirken.

Um nur einige literarischen Angaben zu bringen, sei erwähnt, dass neuerdings Kromayer und Trinchese die jedesmalige Austitrierung des Komplements als Verfeinerung wieder empfohlen haben. Ledermann pflegt aber statt dessen den Amboceptor auszutitrieren, was denselben Zweck erfüllt, wie das auch von Blumenthal zugegeben und bestätigt wird. Wichtig ist aber diese Art Verfeinerung der Reaktion, die gleichfalls von Kromayer und Trinchese angegeben wurde, nämlich das Arbeiten mit verstärkten Serummengen, und zwar statt der üblichen 0,1 ccm Serum höhere Dosen bis zu 0,4 ccm zu nehmen. Bei solcher Einstellung sollte man oft vollständige Hemmungen der Hämolyse erzielen können bei solchenluetischen Seren, die früher mit 0,1 ccm eine vollständige Hämolyse oder eine inkomplette Hemmung ergaben. Eine Voraussetzung sei, dass 0,4 ccm Serum keine Eigenhemmung zeigen soll. Ledermann hat dieses Verfahren bei 1315 Untersuchungen angewendet. Bei 111 Fällen (80 waren vorher schwach positiv, 31 zweifelhaft) ergab die Anwendung von 0,4 ccm Serum ein stark positives Resultat (die Fälle waren klinisch sicherluetisch).

Diese Art Verfeinerung, d. h. die Anwendung grösserer Serum-

mengen bei der Wassermannschen Reaktion, habe ich darum angeführt, um zu zeigen, dass neuerdings eben davon Abstand genommen wird, mit herabgesetzten Serummengen zu arbeiten (zwar Blumenthal hält 0,1 ccm Serum für das Optimum). In meinen Versuchen habe ich also keinesfalls mit zu grossen Mengen gearbeitet, als ich 0,2 ccm Serum angewendet habe, da doch als Kontrolle immer sogar die doppelte Menge, d. h. 0,4 ccm, Serum eingestellt wurde.

Bezüglich der Frage der Spezifität der Antikörper ist bekannt, dass alle Organeiweisse in gewissen Graden organspezifisch wirken können. Weiterhin ist auch dieser Umstand wohl bekannt, dass ausser Hoden und Blutkörperchen auch mit andern Organen eine Bordetsche Antikörperproduktion und Anaphylaxie auslösbar sind, nachdem auch die körpereigenen Organextrakte als blutfremde sich in der Blutbahn repräsentieren. Sachs hatte schon seinerzeit betont, dass diese Antikörper, mit Ausnahme der Linse und Geschlechtszellen, nicht streng organspezifisch sind. Meines Erachtens muss man aber eine strenge Organspezifität der Uvea nachgewiesen haben, wenn man mit Hilfe deren die sympathische Ophthalmie als eine anaphylaktische Uveitis erklären will. Eben darum habe ich in meinen Versuchen zuletzt sämtliche angewendeten Immunsera mit arteigenen Linsenaufschwemmungen als Antigen zusammengebracht, die aber regelmässig zwar zu unvollständiger Hämolyse führte. Das Linsenantigen ergab also in ihrem Verhalten einen ausgesprochenen Unterschied im Gegensatz zu den andern angewendeten Antigenen (Uvea, Hornhaut, Niere). Eben darum hatte ich in meiner Erwiderung an Elschnig (*loc. cit.*) gesagt: „Eben darum glaube ich, das Verhalten der Aderhaut biologisch nicht mit dem Verhalten der Linse identifizieren zu können, sondern den übrigen nicht organspezifischen Antikörper bildenden Organen gleichstellen zu müssen.“

Diese wichtigen Daten haben aber bei v. Szily und Arisawa keine genügende Berücksichtigung erhalten, obwohl das schon früher seitens Schiecks der Fall gewesen war. Schieck schrieb eben über diesen Punkt in seinem kritischen Bericht: „Doppelseitige Augenkrankungen im Lichte der Immunitätsforschung“ (*Zentralbl. f. d. ges. Ophth.* 1914. S. 101) folgendes: „Indessen muss doch darauf hingewiesen werden, dass Rados vorsichtig genug war, auch die Wirkung von Linseneiweiss emulsion in den Kreis seiner Untersuchungen zu ziehen. Die Kontrollexperimente mit Linsensubstanz ergaben aber ganz einwandfrei die schon bekannte reine Organspezifität des Linseneiweisses, also keine positive Reaktion mit Kaninchennierenantiserum usw.“

Keratitis parenchymatosa auf anaphylaktischer Basis.

In diesem Kapitel beschäftigen sich v. Szily und Arisawa eingehend mit Arbeiten, die mit diesem Gegenstand in Zusammenhang gebracht werden können. So auch mit der Arbeit von Kraupa, und mit dem Vorwort, das Elschnig zu dieser Arbeit geschrieben hat (S. 234—235 der Monographie).

Merkwürdigerweise werden in diesem speziellen Abschnitt meine darauf bezüglichen Versuche überhaupt nicht erwähnt!

Demgegenüber ist meine Pflicht, hervorzuheben, dass in meiner Arbeit: „Über das Auftreten von komplementbindenden Antikörpern usw.“ (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. XIX, 5), Tab. Nr. 5—6 und 7 über Versuche berichten, bei denen das Isoimmunserum durch Vorbehandlung mit arteigener Hornhautaufschwemmung gewonnen wurde. Die Antikörper haben keine Organspezifität gezeigt, das Entgegengesetzte könnte aber schon auch darum nicht behauptet werden, weil Kraupa nur in einem Falle mit Isoantikörper gearbeitet hatte, und in diesem einen Falle ergab das Hornhautantigen selbst keine vollständige Hemmung der Hämolyse.

Dieses Nichterwähnen muss darum besonders auffallen, weil die eben geschilderten Versuche auch vor v. Szily und Arisawa bekannt sind, weil an anderer Stelle, in dem Kapitel: „Die spezifischen Eigenschaften der Gewebe, insbesondere der Augengewebe usw.“ (S. 118 der Monographie), wir auch über diese Versuche Notizen finden.

Die unspezifische Umstimmung.

Ich möchte mir erlauben, dieses Kapitel selbständig für sich zu behandeln. Über diesen Gegenstand hatten wir gemeinschaftlich mit H. Dold in der Zeitschr. f. Immunitätsforsch. (Bd. XX, 3) eine Arbeit veröffentlicht, deren Ergebnis Arisawa (ebenda Bd. XXII, 1) nicht bestätigen konnte, und worauf Dold bereits geantwortet hat (ebenda Bd. XXII, 2).

Wir haben uns in obiger Arbeit die Frage gestellt, ob der Ort der Sensibilisierung den Sensibilisationseffekt beeinflussen kann. Bei diesem Arbeiten drängte sich auch die Frage in den Vordergrund, ob bei Sensibilisierung des einen Auges auftretende Entzündung auch das andere Auge selbst für entzündliche Reize empfänglicher macht. Wir glaubten, die Frage bejahen zu können, und mit Recht hebt Dold in seiner Erwiderung hervor, dass wir daraus geschlossen

haben, dass bei den vielfach beschriebenen spezifischen Sensibilisierungen (Vorbehandlung an einem Auge, Reinjektion mit demselben Stoff am selben oder am andern Auge) auch eventuell solche unspezifischen Wirkungen mit im Spiel gewesen waren. Dies wurde in Punkt 5 der Zusammenfassung unserer Arbeit genau niedergelegt, wo es wörtlich steht: „Es ergibt sich daraus die Möglichkeit einer entzündlichen unspezifischen Sensibilisierung symmetrisch angelegter Organe, und es erscheint deshalb fraglich, ob die eben erwähnte sympathische Sensibilisierung nach Tuberkulininjektionen, sowie früher von andern Autoren unter ähnlichen Bedingungen beobachtete Anaphylaxie rein spezifischer Natur ist.“ Keineswegs hatten wir uns aber getraut, aus diesen Untersuchungen weitgehende Schlüsse zu ziehen, wie das von Arisawa uns zugemutet wurde, und wie das in der Monographie von v. Szily und Arisawa übertragen wurde, wo es als eine selbständige Theorie der sympathischen Ophthalmie aufgestellt wurde. Wir hatten nicht einmal daran denken können, daraus eine neue Theorie der sympathischen Ophthalmie zu schmieden, erstens weil obige Versuche dazu kein Recht geben konnten, zweitens weil meine feste Überzeugung ist, dass zur Erklärung der sympathischen Ophthalmie auch ihre experimentelle Erzeugung mit dem bekannten histologisch spezifischen Bilde unbedingt erforderlich ist. Wir hatten uns eben darum in der Zusammenfassung unserer Arbeit höchst vorsichtig ausgedrückt und nur das gesagt: es „bringt uns dem Verständnis der sympathisch auftretenden Entzündungen, besonders auch der Ophthalmia sympathica, wesentlich näher“. In der ganzen Arbeit kommt nicht einmal der Ausdruck sympathische Ophthalmie sonst vor. Eben darum muss ich warnen, solche Schlüsse zu ziehen, die uns eben am fernsten lagen. Dies zeigt auch, dass wir die wohlbekannte ophthalmologische Literatur über Reizübertragungen absichtlich nicht zitierten, weil wir eben vermeiden wollten, dass diese Versuche eventuell als theoretische Erklärungen für die sympathische Ophthalmie herangezogen werden sollten.

Was selbst die Versuche betrifft, so ergibt die Übersicht der Protokolle, dass wir die unspezifische Sensibilisierung auch nicht regelmässig finden konnten. Bei der tabellarischen Übersicht der Ergebnisse hatten wir folgende Bezeichnungen benutzt: 0 = keine Wirkung; + = deutliche Wirkung; ++ = starke Wirkung; +++ = sehr starke Wirkung. Die Bezeichnung +++ hatten wir aber überhaupt nicht benutzen können, die Bezeichnung ++ nur in den ersten zwei orientierenden Versuchen. Bei allen übrigen Versuchen, die als posi-

tive gedeutet wurden, hatten wir nur geringe Erscheinungen gehabt, und eben darum wurde nur die Bezeichnung $+$ oder sogar \pm benutzt. Diese zwar geringgradigen Erscheinungen mussten aber als positive gedeutet werden, nachdem die bei jedem Versuch angestellten Kontrollen — über welche Arisawa selbst sagen musste: „Allerdings scheint das Bedenken durch das von den Autoren selbst gefundene, stets negative Verhalten der zahlreichen Kontrolltiere bis zu einem gewissen Grade widerlegt“ (im Original gesperrt) — negativ ausfielen. Arisawa führte 13 Versuche an, welche negativ ausgefallen sind. Die Versuche in seiner ersten Versuchsserie können überhaupt nicht eingerechnet werden, weil dabei der Verfasser eigentlich 100 mal kleinere Mengen eingespritzt hat, und so die Versuchsbedingungen in dieser Versuchsserie 100 fach ungünstiger als in unsern Versuchen waren. Wir haben aber nicht behauptet, dass diese unspezifische Sensibilisierung regelmässig auftritt, im Gegenteil, wir haben 8, bzw. 9 negative Fälle (die Reinjektion wurde zwar in verschiedenen Zeitintervallen ausgeführt) selbst beschrieben.

Es benötigt eine besondere Besprechung der „normale Entzündungstiter“ für Tuberkulin. Arisawa behauptet im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, dass der Entzündungstiter des Alttuberkulins der „beträchtlich niedrige Wert“ von 0,1 ccm der Verdünnung 1:100 wäre. Demgegenüber soll hervorgehoben werden, dass wir 1:1000, bzw. 1:10000 gefunden haben. Der Unterschied ist also zwischen beiden Ergebnissen gering. In andern Experimenten habe ich besonders viel mit Alttuberkulin bei normalen Kaninchen gearbeitet, auf Grund deren ich behaupten kann, dass nicht alle Tuberkuline in dieser Beziehung gleichwertig sind. Ich fand auch solche, die in Verdünnungen (immer 0,1 ccm und intralamellär verstanden) von 1:100, bzw. 1:1000 und auch selbst in 1:10000 wirksam waren. Vielleicht ist das Alter oder die komplizierte Vorbereitung des Ausgangsmaterials schuld daran. Eben darum ergibt sich aus diesen Daten, dass der angegebene Entzündungstiter nicht als „Standardwert“ aufzufassen ist, und dass es immer von neuem austitriert werden muss. Gerade deshalb kann ich nicht, ähnlich wie Dold, Arisawa zustimmen, wenn er wiederholt in seiner Arbeit meint, dass bei Verwendung der Verdünnung 1:10000 seines Tuberkulins (bei welchem der Entzündungstiter nur 1:100 war) „die Bedingungen für das Auftreten einer sympathischen unspezifischen Umstimmung sogar 100 mal günstigere waren wie in den Versuchen von Dold und

Rados“. Bei ähnlichen Versuchen sind die relativen und nicht die absoluten Werte verwertbar.

Worin dieser Unterschied in beiden Ergebnissen liegt, entzieht sich vorläufig unserem Urteil. Es ist, wie es bereits von Dold hervorgehoben wurde, abzuwarten, ob die von uns in einigen Fällen beobachtete unspezifische Umstimmung nicht auch gelegentlich von anderer Seite beobachtet wird.

Schliesslich sei noch darüber gesprochen, was wir in der Monographie umsonst suchen. Arisawa (gemeinschaftlich mit v. Szily) hat 1912 in der Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft zu Heidelberg ein Vortrag gehalten: „Über die spezifischen Eigenschaften der Augengewebe“. In diesem Vortrag hatten sie über verschiedene Untersuchungen berichtet. Bezüglich der Methodik hatten die Autoren auf die ausführliche Arbeit hingewiesen, es wurde nur das angegeben, dass stets Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie parallel geprüft wurden. Näheres erfahren wir nicht über die Technik. Schon in meiner Arbeit: „Über das Auftreten von komplementbindenden Antikörpern usw.“, war ich gezwungen, darauf hinzuweisen, dass die ausführliche Mitteilung mit Protokollen noch aussteht. Eben darum möchte ich auf die einzelnen Angaben nicht näher eingehen, weil sie sich vollständig unserem Urteil entziehen. So z. B. sprechen die Autoren über Isoantikörper bei Kaninchen und behaupten, eine schwache, aber deutliche Isoantikörperbildung gesehen zu haben. Wie die Autoren auch dies festgestellt haben, wird nicht mitgeteilt. Gleicherweise finden wir darüber keine Notizen, ob die erzeugten Isoantikörper art- oder organspezifisch wirksam waren. Man hätte erwarten müssen, dass in der Monographie über diese Versuche ausführliche Daten sich finden werden, nicht nur darum, weil seit dem erwähnten Vortrag schon zwei Jahre verflossen sind, und die angemeldete ausführliche Mitteilung noch immer nicht erschienen ist, und weil im Londoner Report dies auch nicht mitgeteilt wurde, sondern darum, weil die Frage der Spezifität der Uveaisoantikörper jetzt im Brennpunkte des Interesses steht. Aus oben angeführten Gründen können auch die Versuche mit embryonalen Organen ebenso keinen Anspruch darauf erheben, dass aus ihnen bindende Schlüsse gezogen werden.

Wir hätten erwarten müssen, dass in der Monographie, in der auch die Versuchstechnik anderer Autoren genau präzisiert wird, auf die eigenen Versuche näher eingegangen wird, oder wenigstens die eigene Methodik mitgeteilt wird. Dies müssen wir aber bei

dieser Frage vermissen. Wir wissen nicht einmal, wie die Verfasser die Anaphylaxieversuche ausgeführt haben. Wir können davon keinen Begriff haben, wie die Komplementbindungsreaktionen eingestellt wurden, welche Kontrollen angesetzt wurden (bei der Frage der Spezifität der Uveaisoantikörper), und was für ein Ergebnis sie hatten. Auf diese und ähnliche Fragen blieben uns v. Szily und Arisawa die Antwort schuldig. Als besonders merkwürdig muss aber dieser Umstand gelten, dass v. Szily und Arisawa es unternahmen, die Arbeiten und Versuchstechnik anderer Autoren einer eingehenden Besprechung zu unterwerfen, während sie nicht nur die eigene Methodik und Versuchsanordnung nicht genau angegeben haben, sondern auch die endgültigen Schlussresultate der Untersuchungen über die Spezifität der Uveaisoantikörper nicht bekannt gemacht haben.

Wie wichtig diese Einwände erscheinen müssen, geht aus dem Vorhergesagten klar hervor, wo ich darauf hingewiesen habe, dass z. B. die von v. Szily und Arisawa als lokal anaphylaktische Erscheinungen gedeuteten Symptome eine vollkommene Übereinstimmung zeigen mit denjenigen, welche von v. Szily und Arisawa früher als primär toxische gedeutet wurden. Bei dieser Sachlage erscheint es fraglich, ob v. Szily und Arisawa die Spezifitätsfrage der Uveaisoantikörper mit eigenen Untersuchungen überhaupt stützen können. Wenigstens steht es bis jetzt so auf Grund der zur Verfügung gestellten Tatsachen¹⁾.

¹⁾ Die Arbeit wurde noch im Juli 1914 der Redaktion zugeschickt. Die Ausgabe der Hefte hat sich aber durch den Krieg verzögert.