

Werk

Titel: Die Idiosynkrasien

Autor: Doerr, R.

Ort: Berlin

Jahr: 1924

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?34557155X_0012|log715

Kontakt/Contact

Digizeitschriften e.V.
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

✉ info@digizeitschriften.de

seit einem Jahrhundert, seit LEOPOLD VON BUCH, seit dem Grafen MÜNSTER, HERMANN EMMRICH u.a. in deutschen Händen. Die Führer wahrsten Sinnes, bis heute, sind FERDINAND FREIHERR VON RICHTHOFEN, EDMUND VON MOJSISOVICS und RUDOLF HOERNES geworden — wo die Theorie zu üppige Blüten trieb, da wirkte wie Sauerteig die Kritik AUGUST ROTHPLETZ'.

Wie im Schulbeispiel folgen an den einen Stellen die Meeresschichten übereinander, immer jüngere über den älteren, von der Trias- bis hinauf in die Jura- und Kreideformation (Schlern, Peitlerkofel, Sellagruppe, Puez), an anderen Stellen hingegen liegen gleich alte Gesteine ganz verschieden ausgebildet in verschiedener Höhe nebeneinander, neben dem hohen Dolomitriff des Langkofels die weichen vulkanischen Gesteine der Seiser Alpe, neben der weitgedehnten sanften Landschaft des im Kriege berühmt gewordenen Col di Lana das gewaltige Massiv der Tofana. Aber auch schon die Riffkalkfelsen für sich allein bilden Denkmäler großartigsten Stils, die Türme von Vajolet — die Dreischusterspitze in Sexten — die Drei Zinnen, ein Bild, in dessen Anblick ich die Trauer nicht unterdrücken kann um einen vielversprechenden Schüler, der eben dieser Tage nach vorzüglich durchgeführter Untersuchung in einem anderen Teile der Dolomiten hier an der Kleinen Zinne den Bergsteigertod fand, — so werfen diese Naturdenkmäler auch Schatten in die Geschichte ihrer Erforschung.

Doch wenden wir uns zum Schlusse von diesen fast dräuenden Monumenten einem versöhnlicheren Bilde zu — Bozen gegen den Rosengarten —, in dem die Gegensätze der geologischen Vergangenheit, die Naturerscheinungen bis herauf zur Siedlung und Kultur zu schönster Harmonie verbunden sind, — so spricht ein bischen Harmonie aus diesem Bilde auch persönlich, selbst für die unmittelbare Gegenwart, zu uns deutschen Naturforschern, das ist die Anerkennung, die die neuen Herren des Landes der deutschen Naturforschung gezollt haben durch unveränderte Übernahme der Ergebnisse.

Wie Denkmäler überhaupt vermögen auch diese natürlichen nur Ausschnitte aus der Geschichte zu geben. Die wenigen Bilder aber mögen Ihnen schon gezeigt haben, wie reich an Naturschönheit und natürlicher Eigenart, an Denkmälern einer großen geologischen Vergangenheit, aber auch an Erinnerungen an hervorragende deutsche Naturforscher Südtirol ist.

War es im alten Staate eine auch politisch gegebene Selbstverständlichkeit, daß das Land in erster Linie von Deutschen erforscht wurde, so muß es nunmehr unsere Ehrenpflicht sein, im freien Wettbewerbe dafür zu sorgen, daß Südtirol auch in Zukunft Arbeitsstätte deutscher Naturforscher bleibe.

Die Idiosynkrasien.

Von R. DOERR, Basel.

Der Mechanismus der Idiosynkrasien galt bis zum Beginne unseres Jahrhunderts für ein Problem, an welches weder die Hypothese noch das Experiment mit Aussicht auf Erfolg herantreten konnten. Nirgends schien sich ein Angriffspunkt für die Methoden wissenschaftlicher Forschung zu bieten. Die Bemühungen der Autoren erschöpften sich in den verfehlten, weil verfrühten Bestreben, den an sich homogenen Komplex dieser merkwürdigen Zustände abnorm gesteigerter und qualitativ geänderter Reaktivität durch Einteilungen zu zerlegen, bei denen irgendein äußerliches und möglicherweise völlig nebensächliches Moment die Rolle des Klassifikationsprinzips übernahm. Man unterscheid allgemeine und regionäre, ererbte und erworbene, humoral und cellulär bedingte Idiosynkrasien und ließ diese oft rein willkürlich angenommenen Hauptgruppen überdies noch in zahlreiche Typen zerfallen, indem man als differentialdiagnostische Kriterien die klinischen Bilder der idiosynkrasischen Reaktionen oder gar die Verschiedenheit der auslösenden Ursachen heranzog. Im scharfen Gegensatz zu der Sorgfalt, die auf solche Aufspaltungen verwendet wurde, begegnete die Notwendigkeit, die allen Idiosynkrasieformen *gemeinsamen* Eigenschaften zu fixieren, geringem Verständnis. In die Definition der Idiosynkrasie

wurde nur der hyperergische Charakter der Reaktionen und der Umstand aufgenommen, daß die Anomalie selbst unter Berücksichtigung der gesamten Lebensdauer bloß bei einer Minderzahl der Menschen auftritt, daß also die idiosynkrasische Reaktivität an die Existenz einer besonderen Konstellation gebunden ist, *die anscheinend nur im Organismus einzelner Individuen zustande kommen kann*. Die letztgenannte Aussage besitzt insofern Bedeutung, als sie die idiosynkrasische Verfassung dem normalen Verhalten gegenüberstellt, Übergänge zwischen beiden nicht anerkennt und damit a priori von jedem Versuch abschrecken muß, die Idiosynkrasien auf biologische Gesetze von allgemeiner Gültigkeit zurückzuführen; sie stellt ferner die willkürliche Erzeugung dieser Zustände als eine Unmöglichkeit hin und schaltet so ein wichtiges Experiment am Menschen a limine aus. Daß Tiere idiosynkrasisch sein oder künstlich idiosynkrasisch gemacht werden können, war ein dem Denken dieser Epoche ganz fremder Gedanke; man war überzeugt, daß diese Form der Überempfindlichkeit ein ausschließliches Attribut der Menschenrasse sei und behauptete, daß sie bei hochkultivierten Völkern und sinkender Lebenskraft häufiger beobachtet werde (NAUMANN 1835, zit. nach WIEDEMANN). Arbeiten jüngsten Datums

zwingen uns, diese Vorstellungen in mehreren wesentlichen Punkten zu korrigieren; man muß aber zugeben, daß sie seinerzeit berechtigt waren und daß sie die fortschreitende Erkenntnis viel weniger hemmten als ein anderer Mangel der bis in die neuere Zeit üblichen Begriffsbestimmung der idiosynkrasischen Vorgänge. Man übersah, daß diese Prozesse durch *drei weitere, sehr charakteristische Merkmale* ausgezeichnet sind, *die sich auch ohne tieferen Einblick in das Wesen der idiosynkrasischen Reaktion aus der bloßen Beobachtung ableiten lassen*; es sind das *die hochgradig spezifische Einstellung der sogenannten monovalenten Idiosynkrasien auf bestimmte Substanzen, die Unabhängigkeit der ausgelösten klinischen Erscheinungen von der chemischen Konstitution und von der Art der Wirkung der auslösenden Stoffe auf nicht-idiosynkrasische Menschen und die Gleichartigkeit dieser Erscheinungen untereinander*. Versetzen wir uns in die Zeit vor dem Jahre 1902 zurück, in welchem CH. RICHET seine erste Mitteilung über experimentell hervorgerufene Überempfindlichkeit publiziert hat, und suchen wir von den Ergebnissen späterer Forschungen abstrahierend nach einer Erklärung, welche diese auf den ersten Blick so widerspruchsvolle Kombination befriedigt, so bietet sich kein anderer Ausweg als folgende Annahme: Die idiosynkrasischen Störungen können nicht darauf beruhen, daß die auslösenden Substanzen als solche und unmittelbar auf bestimmte Gewebe einwirken; denn diese Primärwirkungen werden eben durch die chemische Zusammensetzung und die physikalische Beschaffenheit der Stoffe entscheidend beeinflußt und weichen, soweit sie uns genauer bekannt sind, von den Wirkungen auf den idiosynkrasischen Organismus ab und zwar nicht nur quantitativ im Sinne einer rein graduellen Veränderung des Effektes, sondern qualitativ, indem sie sich auf andere Organe erstrecken, einen anderen Charakter besitzen und einen differenten zeitlichen Ablauf zeigen. Die den idiosynkrasischen Krankheitserscheinungen zugrundeliegenden Zellreizungen lassen sich daher nur dann verstehen, wenn man sie als sekundäre Folgen einer Reaktion auffaßt, an welcher sich außer dem auslösenden Stoff noch ein zweiter, zunächst unbekannter, im normalen Menschen nicht oder nicht in genügender Menge vorhandener Faktor beteiligt. Diese beiden Reaktionskomponenten müssen aufeinander spezifisch abgestimmt sein. Die Tatsache endlich, daß die mannigfaltigsten Stoffe einen absolut identischen Symptomenkomplex auszulösen vermögen, streift ihr paradoxes Gepräge ab, wenn man die Ursache der sekundären Reizung und Schädigung der Zellen entweder in die Gleichartigkeit der entstehenden Reaktionsprodukte oder in die Identität des Reaktionsvorganges verlegt. Die Prämissen für diese Hypothese, die wir der Kürze halber als die Lehre von den *idiosynkrasischen Reaginen* bezeichnen wollen, waren — wie ich nochmals ausdrücklich hervorhebe — schon vor der Entdeckung und der experimentellen Analyse

der anaphylaktischen Phänomene gegeben; daß man sie nicht erfaßt und in der gedachten Richtung verwertet hat, lag lediglich an der ungenügenden zusammenfassenden Verarbeitung des überreichen kasuistischen Materials. Hätte man aber die eben skizzierten Schlußfolgerungen gezogen, so wäre automatisch das Bedürfnis aufgetaucht, sich nach analogen Reaktionen umzusehen, bei denen dieselbe Kombination eines von der Natur der Reaktionskomponenten unabhängigen, stets identischen Reaktionsgeschehens mit der Notwendigkeit gegenseitiger spezifischer Abstimmung bereits festgestellt war, und der Blick hätte sich unwillkürlich auf die Vitroreaktionen der Antigene mit ihren Antikörpern gelenkt. Die Überzeugung, daß hier engere Beziehungen bestehen müssen, hätte sich von selbst Bahn gebrochen und das anaphylaktische Experiment würde nur den noch ausstehenden Beweis geliefert haben, daß Reaktionen der genannten Art, wenn sie in vivo ablaufen, de facto Erscheinungen auslösen, die sich äußerlich unter dem Bilde einer gegen die Norm erhöhten Empfindlichkeit, einer Hypersensibilität, präsentieren.

Historisch haben sich die Dinge in umgekehrter Reihenfolge entwickelt. Der geschichtliche Werdegang einer Theorie ist eben nicht immer der einzig mögliche und auch nicht in allen Fällen der rationellste. Die Anaphylaxie trat zuerst auf den Plan und absorbierte alles Interesse. Man hat ihre Gesetzmäßigkeiten in sehr exakter und anscheinend auch vollständiger Art ermittelt und ist dabei zu folgenden Resultaten gelangt: Man kann bestimmte Tierspezies (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Huhn usw.) durch parenterale Zufuhr gewisser Stoffe, die man Anaphylaktogene genannt hat, sensibilisieren, derart, daß sie auf erneute, nach Ablauf einer Inkubationsperiode ausgeführte Injektion der gleichen Substanz, die zur Vorbehandlung gewählt wurde, mit mehr oder minder schweren Symptomen reagieren. *Die Symptome sind bei derselben Tierart und unter sonst gleichen Versuchsbedingungen stets identisch, gleichgültig, welches der bekannten Anaphylaktogene zu dem Experiment benützt wird.* Der überempfindliche Zustand läßt sich mit dem Serum aktiv präparierter Tiere passiv auf Tiere gleicher oder anderer Art übertragen. Die typischen Anaphylaktogene scheinen sämtlich zu den Eiweißantigenen d. h. zu jenen Stoffen zu gehören, deren immunisatorische Anwendung zur Entstehung von Agglutininen, Präcipitinen, Cytolysinen, komplementfixierenden Amboceptoren führt, also zur Entwicklung jener Wirkungsarten des Blutserums, die wir auf das Vorhandensein „freier Antikörper“ beziehen. Alle diese Tatsachen gestatteten in ihrem Zusammenhalt den weitgehend gesicherten Schluß, daß der primäre, die anaphylaktischen Erscheinungen auslösende Vorgang eine spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion ist. In diesen Sätzen sind sämtliche positiven, für unsere Betrachtung relevanten Ergebnisse der Anaphylaxieforschung enthalten.

Was über ihren Inhalt hinausgeht, bildet derzeit noch den Gegenstand lebhafter Diskussion und kann daher für prinzipielle Entscheidungen über die Beziehungen zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie nicht maßgebend sein. *Wir kennen somit, genau genommen, nur zwei Versuchsordnungen und eine auf ihren Ausfall basierte Behauptung.*

Prüfen wir zunächst die Behauptung, daß das anaphylaktische Syndrom durch eine Reaktion zwischen Antigen und zugehörigem Antikörper eingeleitet wird, so schrumpft ihre Bedeutung ein, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß wir über die Natur dieses Antikörpers nicht zuverlässig unterrichtet sind. Ich habe mich allerdings bemüht, den Wahrscheinlichkeitsbeweis zu erbringen, daß die anaphylaktischen Antikörper mit den Präcipitinen identisch seien und daß ihre Reaktionen mit den korrespondierenden Anaphylaktogenen im Reagensglas mit einer Ausflockung des Reaktionsproduktes einhergehen. Die zuerst von FRIEDBERGER vertretene, später von ihm verlassene Auffassung, die Anaphylaxie könnte letzten Endes auf einer „Präcipitation in vivo“ beruhen, wurde durch meine Untersuchungen gestützt und fand in der Folge zahlreiche Anhänger; sie ist auch heute m. E. noch nicht definitiv abgetan, aber die Arbeiten von LONGCOPE und namentlich die elektroosmotische Abtrennung des Präcipitins vom anaphylaktischen Antikörper aus einem Immunserum mit beiden Wirkungsqualitäten (OTTO und SHIRAKAWA) müssen begründete Zweifel an ihrer Richtigkeit erwecken. Wenn jedoch der anaphylaktische Antikörper mit dem Präcipitin nicht wesensgleich sein sollte, dann verfügen wir eben über keine Vitroreaktion, um ihn nachzuweisen, und die Möglichkeiten, sein Vorhandensein im lebenden Organismus oder in einem vorgelegten Serum festzustellen, reduzieren sich auf das aktiv und passiv anaphylaktische Experiment. Natürlich fehlt dann auch jeder Anhaltspunkt für bestimmte Aussagen über die Beschaffenheit dieses Antikörpers und über die Art seiner Reaktion mit dem zugehörigen Antigen, in der wir — wie bereits ausgeführt wurde — das zellschädigende Agens zu suchen haben.

Wie leicht einzusehen, befinden wir uns in derselben Situation, wenn wir über das Verhältnis der Idiosynkrasie zur Anaphylaxie Klarheit schaffen wollen. Auch hier stehen uns keine anderen Hilfsmittel zu Gebote als Versuche, mit den in Betracht kommenden, die idiosynkrasischen Symptome auslösenden Stoffen eine aktive, von der normalen Empfindlichkeit auch qualitativ differierende Hypersensibilität zu erzeugen und die idiosynkrasische Überempfindlichkeit passiv mit dem Serum zu übertragen. Bekanntlich wurden solche Experimente in großer Zahl ausgeführt und haben — wenn man von den Arbeiten der letzten Jahre absieht — ein sehr unbefriedigendes Resultat geliefert. Die Ursache dieses Mißerfolges lag jedoch zum Teile in der durchaus unzweckmäßigen Wahl der Versuchsbedingungen, die den Substanzen, deren spezifisch sensibilisierende Wirkung in Frage

stand, in keiner Weise angepaßt war. Darauf näher einzugehen, scheint mir für das Verständnis meiner Ausführungen unbedingt notwendig. Für anaphylaktische Versuchsanordnungen benützt man in der Regel Vollsera, Eiereiweiß oder andere Proteine, präpariert mit kleinen Mengen subcutan, und zwar nur durch eine einmalige Injektion und reiniziert nach einem bestimmten, relativ kurzen Intervall intravenös; das Kriterium eines positiven Resultates bilden akute, womöglich letal endigende Schocksymptome. Dieses Schema hat man nun ganz allgemein auf alle anderen Substanzen angewendet. Ich habe aber mit BERGER gezeigt, daß sich die Anaphylaktogene voneinander durch ihre Aktivität unterscheiden und daß ein Albumin aus Pferdeserum weit schwächer und (wie auch DALE und HARTLEY konstatiert haben) erst nach längerer Inkubation sensibilisiert als ein Euglobulin derselben Provenienz und daß man selbst bei gleich maximaler Ausbildung des hypersensiblen Zustandes von dem erstgenannten Eiweißkörper weit größere Mengen benötigt, um beim Meerschweinchen durch intravenöse Injektion einen akut letalen Schock zu bewirken. Sehr lehrreich sind auch die Erfahrungen, die man bei anaphylaktischen Experimenten mit Erythrocyten gemacht hat. Einmalige Einspritzungen selbst größerer Quantitäten präparieren so gut wie nie und man wollte daher die Existenz einer echten Blutkörperchenanaphylaxie überhaupt anzweifeln. Sensibilisiert man dagegen in drei Etappen mit 5 tägigen Intervallen, so kommt man ohne weiteres zum Ziele, und die resultierende Hypersensibilität erreicht einen so hohen Grad, daß die endovenöse Injektion von 2—3 Millionen roter Blutzellen den akuten Schocktod nach sich zieht (MOLDOVAN, ZOLOG und TIRICA, G. FISCHER, FRIEDLI und HOMMA). Albumine und Erythrocyteneiweiß (vermutlich ist hier das Hb der wirksame Bestandteil) repräsentieren aber keineswegs die unterste Grenze der anaphylaktogenen Wirkungsintensität; es sind niedrigere Stufen dieser Eigenschaft beim Bakterien- und Polleneiweiß bekannt. Speziell die Pollenanaphylaxie ist bemerkenswert, weil sie das Schicksal der Erythrocytenanaphylaxie geteilt hat; noch bis in die letzte Zeit bestritten, wird sie heute auf Grund positiver Ergebnisse wieder anerkannt (ALEXANDER). Die Reihe läßt sich zweifellos noch weiter in absteigender Richtung fortsetzen, wenn man nicht unter allen Umständen einen akut letalen Schock erzwingen will. Der Schock, speziell in der beim Meerschweinchen auftretenden Form, ist zwar ein bequem zu registrierender und sehr verlässlicher Indikator des anaphylaktischen Reaktionsgeschehens; er stellt aber, was man immer wieder vergißt, einen Maximaleffekt dar und ist an einen höheren Dispersitätsgrad der zu seiner Auslösung verwendeten wäßrigen Anaphylaktogensolution gebunden. Es gibt andere, allgemeiner anwendbare und in manchen Fällen empfindlichere Methoden, durch welche das Vorhandensein einer aktiven, experimentell erzeugten Hyper-

sensibilität gegen Eiweißkörper bewiesen werden kann; ich erinnere nur an die Prüfung der cutanen Sensibilität und an das DALESche Verfahren. Die Leistungsfähigkeit des letzteren wird u. a. durch eine in mehrfacher Hinsicht sehr interessante Angabe von WALZER und GROVE illustriert. WALZER und GROVE präparierten weibliche Meerschweinchen durch wäßrige Extrakte der Pollen von Timotheegrass oder Traubenkraut. Die Tiere reagierten zwar auf die intravenöse Reinjektion dieser Extrakte nicht mit Schocksymptomen, aber die Uterushörner erwiesen sich bei der DALESchen Versuchsanordnung als hypersensibel und zwar in streng spezifischer Weise, in dem nur der Kontakt mit der zur Sensibilisierung benützten Polleneiweißlösung wirksam war. Ganz ähnliche Resultate lieferte ein Leimpräparat. Daß diese spezifisch auslösbaren Uteruskontraktionen auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen müssen, geben WALZER und GROVE ohne weiteres zu; sie bezweifeln aber, ob man ihnen einen anaphylaktischen Charakter im engeren Wortsinne zuschreiben darf, was um so weniger gerechtfertigt ist, als — wie schon erwähnt — ALEXANDER eine echte Anaphylaxie gegen Pollen mit allen typischen Merkmalen (passive Übertragbarkeit, akuter Schocktod, Möglichkeit der Desensibilisierung) zu erzielen vermochte. Die Versuche von WALZER und GROVE lehren aufs neue, daß das anaphylaktogene Vermögen in seinen zwei Manifestationen, der sensibilisierenden und der auslösenden Wirkung, im Bereiche der Proteine keine konstante, sondern eine sehr variable Größe ist und daß geringere Grade desselben übersehen werden können, wenn man sich zu ihrem Nachweis der für hochaktive Stoffe geeigneten und ausreichenden Methoden bedient. Man wird sich also in Zukunft bei der Behauptung, daß gerade die wichtigsten Eiweißkörper, auf welche zahlreiche idiosynkrasische Menschen abgestimmt sind, im aktiv anaphylaktischen Experiment versagen, doch etwas mehr Reserve auferlegen müssen. Für die Pflanzenpollen ist sie nicht richtig, und daß die Hautschuppen der Tiere spezifisch sensibilisieren und akuten Schock auslösen, haben erst kürzlich BUSSON und OGATA, deren Mitteilungen uns noch in einem anderen Zusammenhange beschäftigen werden, bewiesen. Von diesen Gesichtspunkten aus sind m. E. auch die Befunde von STORM VAN LEEUWEN und seinen Mitarbeitern zu beurteilen, welche an ältere und für das ganze Idiosynkrasieproblem sehr wichtige Beobachtungen von ANCONA anknüpfen. ANCONA hat nämlich in Italien Fälle von Asthma und Hautausschlägen beobachtet, welche sich infolge der Beschäftigung mit verdorbenem, durch eine Tinea-Art (*Pediculoides ventricosus*) verunreinigtem Getreide entwickelten; er konnte zeigen, daß sich diese Überempfindlichkeit nicht gegen das Pflanzeiweiß, sondern gegen die Stoffe kehrt, welche von diesem Schmarotzer geliefert werden, und fand außerdem, daß nahezu jeder Mensch, der längere Zeit mit solchem Getreide zu tun hatte, Asthma und

Urticaria bekam, daß also die Spezies Mensch durch die fragliche Substanz ganz gesetzmäßig, genau wie das Meerschweinchen durch subcutane Injektionen von Pferdeserum, sensibilisiert wird, STORM VAN LEEUWEN bestätigte diese Verhältnisse für Holland, nur daß hier die Produktion der asthmogenen Stoffe von anderen Getreideschmarotzern, nämlich von Milben (*Aleurobius farinae*, *Glycyphagus spinipes*), auszugehen schien. *Mit Proben von milbenhaltigem und für Menschen asthmogenem Hafer wurden nun Tierversuche angestellt.* Durch intermittierenden Kontakt mit derartigem Material wurden Meerschweinchen und Kaninchen überempfindlich, so daß sie schließlich auf erneute Berührungen mit heftigen, durch Juckreiz verursachten Kratzbewegungen, Niesen, Tränen der Augen und hochgradiger, in Paroxysmen auftretender Dyspnöe reagierten, also mit Symptomen, von denen STORM VAN LEEUWEN selbst bemerkt, daß sie den Erscheinungen glichen, die man bei aktiv anaphylaktischen Experimenten erhält, wenn man eine für die Auslösung eines akuten Schocks ungenügende Dosis Eiweißantigen reinjiziert. Die sensibilisierende ebenso wie die auslösende Zufuhr des allergenen Stoffes erfolgte in den geschilderten Versuchen offenbar durch Inhalation; das Allergen kam also in demjenigen Organ, in der Lunge, zur primären Auswirkung, dessen Reaktion dem hervorstechendsten Symptom, dem experimentell hervorgerufenen Asthma-Anfall, zugrunde lag. Wer in der Phänomenologie anaphylaktischer Erscheinungen bewandert ist, wird sich mit BUSSON sofort sagen müssen, daß es sich bei dieser Versuchsanordnung um ein Pendant der bekannten, von M. ARTHUS zuerst beschriebenen, in neuerer Zeit von GERLACH und OPIE studierten umschriebenen Hauterkrankungen handelt, wie sie bei spezifisch hypersensiblen Kaninchen am Orte der subcutanen Injektion typischer Anaphylaktogene auftreten. Das durch Inhalation von Eiweißantigenen bei sensibilisierten Menschen oder Tieren auslösbare Asthma läßt sich somit als eine *lokale Anaphylaxie der Bronchialschleimhaut* oder, um einen von RÖSSLE geprägten Ausdruck zu gebrauchen, als eine allergische Entzündung dieser Membran definieren; die Stenosierung der Bronchiolen wird hier wahrscheinlich nicht durch spastische Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, sondern ausschließlich oder vorwiegend durch ein rasch eintretendes Ödem der Mucosa und Submucosa erzeugt. Wie groß die Antigenmengen sind, die durch das Einatmen des Getreidestaubes oder anderer asthmogenen Staubarten in die Lungen gelangen, wurde noch nicht bestimmt; selbst wenn sie sehr gering sein sollten, wäre die Intensität ihrer Wirkung verständlich, da wir uns vorstellen müssen, daß die feinen Partikel tief in die Bronchialverzweigungen eindringen, dort liegenbleiben und den allergenen Stoff durch längere Zeit in Lösung treten lassen, der dann infolge der hohen Permeabilität der Respirationsschleimhaut sofort mit zellständigem oder (nach OPIE) auch mit zirku-

lierendem Antikörper abreagiert. *Es ist daher auch nicht weiter merkwürdig, daß sich die Resultate ändern, wenn man die Inhalation des asthmogenen Staubes durch die sonst beim anaphylaktischen Experiment übliche Injektion wäßriger aus demselben Material hergestellter Extrakte substituiert.* STOR VAN LEEUWEN, BIEN und VAREKAMP haben solche Experimente ausgeführt, auf die ich hier im Detail nicht eingehen kann. Ich hebe nur hervor, daß es den genannten Autoren nicht gelang, durch intraperitoneale Präparierung und intravenöse Reinjektion der Extrakte aus milbenhaltigem Hafer beim Meerschweinchen Schockerscheinungen hervorzurufen. Diese Versuche sind indes keineswegs abgeschlossen und es ist sehr wahrscheinlich, daß man durch entsprechende Modifikation der Bedingungen (wiederholte Sensibilisierung, intratracheale Reinjektion, Prüfung der Hypersensibilität am isolierten Uterus oder an der durchströmten Lunge, Verwendung reinerer und konzentrierter Antigenpräparate) doch noch das erwünschte positive Ergebnis erzielt. *Keinesfalls liegt aber ein zwingender Anlaß vor, das experimentelle Milbenasthma des Meerschweinchens als etwas anderes aufzufassen als eine spezielle Form des aktiv anaphylaktischen Experiments.* Ist es doch BUSSON und OGATA gelungen, Meerschweinchen durch Inhalation von Extrakten aus einem anderen asthmogenen Material, nämlich Pferdehautschuppen, nicht nur zu sensibilisieren, sondern durch erneute Einatmung des versprayten Präparates akut schockartig zu töten; bei der Autopsie wurden eine maximale Lungenblähung und Hämorrhagien im Lungenparenchym konstatiert. Hier fehlt somit nicht einmal der von STORM VAN LEEUWEN vermißte, aber wie ich auseinanderetzte, für Schlußfolgerungen nicht unbedingt erforderliche Maximaleffekt.

Man kann sich der Beweiskraft dieser Tatsachen nicht verschließen. *Für viele von den Eiweißverbindungen, die bei den Idiosynkrasien eine bedeutende Rolle spielen, ist heute die anaphylaktogene Funktion gesichert, und wo noch Lücken bestehen, werden sie sich bei kritischerem Vorgehen ausfüllen lassen, besonders wenn man außer den genannten noch zwei andere Momente berücksichtigt.* Die Antigenfunktion ist eine Relativität, eine Wechselbeziehung zwischen dem wirksamen Stoff und dem bewirkten Organismus; es ist daher durchaus nicht ausgeschlossen, daß sich der Mensch gegen eine bestimmte Substanz anders verhält als unsere Versuchstiere. Von der ausgedehnten Anwendung des Menschenexperimentes darf man sich daher Aufschlüsse versprechen; die Untersuchungen von JADASSOHN und BLOCH über die Pathogenese der idiosynkrasischen Ekzeme legen Zeugnis ab, was auf diesem Wege noch zu erreichen ist. Der zweite Faktor ist *die für die Sensibilisierung notwendige Zeit.* Viele Umstimmungen des Zellebens vollziehen sich nicht plötzlich nach einmaliger Einwirkung eines Impulses, sondern kommen langsam und auf Grund iterativer Reizung, oft auch nicht

innerhalb einer einzigen, sondern erst in mehreren aufeinanderfolgenden Zellgenerationen zustande. Der von MIESCHER entdeckte Rhythmus der Röntgenerytheme, die experimentelle Erzeugung der Teercarcinome, das TWORT-D'HERELLESsche Phänomen, das von SCHNABEL als eine Überempfindlichkeit monocellulärer Organismen gedeutet wird, sind Beispiele für diese Bedeutung des Zeitfaktors. Auch für die Antigenreize trifft die Vorstellung, welche der von EHRLICH geprägte Ausdruck „Ictus immunisatorius“ erwecken könnte, nicht in allen Fällen zu, und die Idiosynkrasien gegen antigene Eiweißstoffe, die oft erst nach monate- oder jahrelangen Einwirkungen auftreten, geben uns in dieser Richtung einen beachtenswerten Fingerzeig.

Das *passiv anaphylaktische Experiment* hat in der Idiosynkrasieforschung eine besondere, durch die ganze Fragestellung indizierte Gestalt angenommen. Man hat sich nicht viel damit abgegeben, passiv präparierende Antisera auf künstlichem Wege herzustellen; es war viel einfacher und aussichtsreicher, das Blutserum idiosynkrasischer Menschen direkt auf seinen Gehalt an anaphylaktischen Antikörpern zu untersuchen. Das Serum wurde in Anbetracht der Latenzperiode der passiven Anaphylaxie präventiv, meist 24–48 Stunden vor der Zufuhr des die betreffende Idiosynkrasie auslösenden Stoffes injiziert, und die Reaktion zwischen beiden ließ man entweder in normalen Menschen oder in normalen Tieren, vornehmlich in Meerschweinchen, ablaufen. Als klinische Indikatoren des Reaktionsgeschehens dienten entweder lokale anaphylaktische Veränderungen in Form der Cutanreaktionen oder schockartige Allgemeinsymptome. Derartige Versuche sind nun schon in einer ganzen Reihe von Fällen positiv ausgefallen. Zu den älteren Angaben von BRUCK, KAWASAKI, FINIZIO kommen noch neuere Mitteilungen von SCHLOSS, SCHLUTZ und LARSON, RAMIREZ, DE BESCHE, PRAUSNITZ und KÜSTNER, COCA und GROVE, BIBERSTEIN, BIBERSTEIN und JADASSOHN, so daß die Akten über die *Möglichkeit der passiven Übertragung idiosynkrasischer Hypersensibilitäten* wohl geschlossen werden dürfen. Mehr als diese Möglichkeit kann man aber nicht verlangen. Auch bei der typischen, allen Diskussionen zugrunde gelegten Anaphylaxie des klassischen Versuchstieres, des Meerschweinchens, liegt die Sache keineswegs so, daß das Serum jedes aktiv überempfindlichen Tieres Antikörper enthält; es existieren initiale und namentlich auch terminale Perioden echter aktiv anaphylaktischer Zustände, in denen das Serum mit den uns zur Disposition stehenden Methoden als antikörperfrei befunden wird und diese Tatsache bildet bekanntlich ein wichtiges Argument *für die Zellbeständigkeit der anaphylaktischen Antigen - Antikörper - Reaktion.* Sind aber die Produktion der Antikörper an ihren Bildungsstätten, nach neueren Untersuchungen in den Zellen des reticulo-endothelialen Apparates, und die Abstoßung der Antikörper ins Blutplasma zwei *zunächst nur zeitlich abtrennbare* Phasen

desselben Prozesses, dann kann man wohl noch einen Schritt weitergehen und sich fragen, ob der zweite Akt stets eine notwendige Konsequenz des ersten darstellt, mit anderen Worten: ob es nicht Allergene gibt, welche bei bestimmten Tierspezies nur die Entstehung zellständiger, nicht ins Blut übertretender Reaktionskörper bewirken. Einige Beobachtungen, die ich bei der Prüfung der Albumine gemacht hatte, bewogen mich, nach dieser Eigenschaft bei Proteinen zu fahnden, die in die Gruppe der Anaphylaktogene mit geringer Aktivität gehören, und ich hatte insofern einen Erfolg zu verzeichnen, als es mir bisher nie glückte, eine auch noch so hochgradige Überempfindlichkeit von Meerschweinchen gegen artfremde Erythrocyten homolog passiv zu übertragen. Ich konnte diesen Gedanken nicht weiter verfolgen, halte mich aber für berechtigt, folgenden Standpunkt einzunehmen: Wenn man auf eine idiosynkrasische Hypersensibilität gegen einen bestimmten Stoff stoßen sollte, bei welcher das homolog passive Experiment ausnahmslos mißlingt, so liegt vorläufig kein Grund vor, den anaphylaktischen Charakter der Störungen bzw. eine Reaktion zwischen dem auslösenden Agens und einem im idiosynkrasischen Organismus vorhandenen Reaktionskörper zu leugnen.

Soviel über die Anwendung und Interpretation der anaphylaktischen Versuchsanordnungen in der Idiosynkrasieforschung. Die Verwertbarkeit der erzielten positiven Ergebnisse wurde jedoch durch COCA in Frage gestellt, welcher 1920 behauptete, daß der Mensch selbst durch die typischen, beim Tiere wirksamen Anaphylaktogene z. B. Pferdeserum oder Ovalbumin *nicht* sensibilisiert werden kann, sondern daß bei ihm jeder Fall einer spezifischen, gegen *Eiweißkörper* gerichteten Hypersensibilität auf einer angeborenen Anlage beruht. Die Anaphylaxie soll dagegen nach der herrschenden Lehre nur erworben werden, erworben durch die infolge eines Antigenreizes einsetzende Antikörperproduktion; eine echte germinative Vererbung des Zustandes sei unmöglich. Abgesehen davon, daß letztere Behauptung auf sehr schwachen Füßen steht (die betreffenden Versuche erinnern in mancher Beziehung an die alten Experimente über die Vererbbarkeit von willkürlichen Verstümmelungen) und daß die Heredität der Idiosynkrasien ein noch kaum erschlossenes Gebiet darstellt (MC. ILVAINE PHILIPPS und BARROWS, BUCHANAN), würde auch eine scharfe Sonderung der individuellen Hyperergien in solche phylogenetischen und ontogenetischen Ursprungs an sich nicht dazu zwingen, für beide einen wesensverschiedenen Mechanismus zu postulieren. Die Anaphylaxie wird als Antigen-Antikörper-Reaktion definiert und wir kennen ja auch normale, als Artmerkmale auftretende Serumantikörper, die hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke von Individuum zu Individuum variieren; es unterliegt keinem Zweifel, daß diesen freien Antikörpern zellständige von gleicher spezifischer Einstellung entsprechen müssen. Schieben wir indes diese Erwägungen beiseite und prüfen wir zunächst, inwie-

fern COCAS Ansicht mit den Tatsachen harmoniert, so finden wir in der Literatur eine kaum noch zu sichtende Zahl von Angaben, denen zufolge Menschen nach der ersten, eventuell auch noch nach der zweiten Injektion der verschiedensten Proteine keine krankhaften Erscheinungen darbieten, während eine erneute Zufuhr des gleichen Stoffes schwere, schockartige, zuweilen das Leben bedrohende Symptome auslöst. Mehr als das, Experimente von KÖHLER und STEINMANN, sowie Beobachtungen, welche HOOKER und PARK in Amerika anlässlich der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie durch Injektion von Toxin-Antitoxin-Gemischen anstellen konnten, haben gezeigt, daß schon 0,01 — 0,0001 g Pferdeserum oder Kaninchen-serum genügt, um bei einem erheblichen Prozentsatz der Impflinge die ursprünglich negative in eine positive Cutanreaktion gegen Pferdeeweiß zu verwandeln. PARK konstatierte überdies, daß eine Steigerung der Serum- oder Globulindosis auf 0,5 ccm die Zahl der positiv werdenden Cutanreaktionen noch weiter erhöht und daß ihre Intensität bei der stärkeren Vorbehandlung deutlich zunimmt. Dazu kommt schließlich noch, daß im Blute von Menschen, denen hinreichende Mengen von Pferdeserum eingespritzt werden, nicht nur Präcipitine, sondern *auch anaphylaktische, im Meerschweinchenversuch nachweisbare, vorher nicht vorhandene Antikörper* entstehen. Die Entstehung anaphylaktischer Zustände mit allen Attributen, die man ihnen in einseitiger Bewertung des Tierexperimentes zuerkannt hat, ist somit beim Menschen geradeso möglich wie beim Kaninchen oder einer anderen anaphylaktisch reagierenden Tierart. Es ist aber auch nicht richtig, daß *Tiere* nur dann gegen Eiweißantigene spezifisch hypersensibel sind, wenn man sie zuvor durch parenterale Injektionen künstlich präpariert hat; wie BARTELS, KRUELKA, KOWARZIK und namentlich GERLACH berichteten, kann man bei einzelnen Pferden, Rindern und Schweinen schon durch eine erstmalige Einspritzung artfremden Serums allergische, durch intravenöse Zufuhr sogar schockartige Symptome provozieren. Gehört es, wie COCA und mit ihm viele Autoren meinen, zu den begriffsbestimmenden Merkmalen der Idiosynkrasie, daß sie bei einigen Individuen einer Spezies schon beim ersten Kontakt mit der auslösenden Substanz manifest wird, dann muß man die Existenz tierischer Idiosynkrasien als bewiesen betrachten, eine Konsequenz, die BUSSON und OGATA tatsächlich gezogen haben.

Da man auf die *hyperergische Reaktivität gegenüber erstmaligen Einwirkungen* allseits so großes Gewicht legt, scheint mir eine kurze Besprechung dieser Erscheinung am Platze zu sein. Es wurde schon wiederholt betont, daß solche Formen der Überempfindlichkeit nicht notwendig angeboren resp. ererbt sein müssen, *sondern daß sie — wenigstens zum Teil — auch erworben sein können*. Die Möglichkeit einer unabsichtlichen enteralen Sensibilisierung ist zu bekannt, um dar-

über noch ein Wort zu verlieren; es wäre höchstens zu erwähnen, daß die koagulablen Proteine nach neueren Untersuchungen von H. ZINSSER selbst durch energisches Kochen bei gleichzeitiger Ansäuerung ihre Antigenfunktion nicht völlig einbüßen, sondern Reste derselben ohne qualitative Änderung der Spezifität beibehalten, ein Umstand, der sehr geeignet ist, die Entwicklung alimentärer Eiweißüberempfindlichkeiten zu begünstigen. Dagegen war man über die Frequenz und die Bedeutung der spontanen Sensibilisierungen durch *Inhalation* bis in die jüngste Zeit nicht im klaren. Man wußte zwar, daß die Respirationsschleimhaut der Tiere schon im normalen Zustande für die verschiedensten Eiweißantigene leicht permeabel sei, und hatte zahlreiche anaphylaktische Versuche mit positivem Ergebnis durchgeführt, wo entweder die aktive Präparierung oder die Auslösung von lokalen und allgemeinen Symptomen oder auch beide Vorgänge durch Einführung des Antigens in die unverletzten Luftwege bewerkstelligt worden waren (FRIEDBERGER, BUSSON, ARLOING und LANGERON, STERNBERG u. a. m.). Wir sind aber erst heute darüber informiert, wie leicht und wie regelmäßig der Mensch eine spezifische Hypersensibilität durch Einatmung allergenen Materials erwirbt und in welch ungeahntem Umfange die Gelegenheit zu solchen unbewußten Sensibilisierungen gegeben ist. Durch COOKE, besonders aber durch die wertvollen Studien von STORM VAN LEEUWEN, VAREKAMP und BIEN wurde die Erkenntnis angebahnt, daß die Luft der Wohnungen, aber auch die Luft im Freien asthmogene Substanzen in außerordentlich feiner Verteilung enthält. STORM VAN LEEUWEN hat für diese Stoffe, deren Natur größtenteils unbekannt ist und für welche man nur mit Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß sie Proteine pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sind, die Bezeichnung „Miasmen“ vorgeschlagen, ein Ausdruck, der mit Rücksicht auf die Pollenzellen, Tierhaare, Hautschuppen usw., die doch in die gleiche Kategorie rangieren, nicht ganz passend erscheint. Trotz ihrer geringen Dimensionen, welche ein Aufwirbeln und Flottieren dieser Partikel im Luftmeer gestatten, müssen sie andererseits doch eine gewisse, der Sedimentierung förderliche Schwere besitzen, da sie 300 m über dem Meeresspiegel bereits seltener werden und in 1200 bis 1800 m nur mehr eine unterschwellige, für die Auslösung asthmatischer Anfälle nicht mehr ausreichende Konzentration besitzen; in solchen Höhenlagen bleibt der Asthmatiker beschwerdefrei, wird aber sofort von Paroxysmen ergriffen, wenn er in die allergenreiche Atmosphäre der Niederung zurückkehrt. Wenn ich stillschweigend voraussetze, daß die fraglichen Substanzen nicht nur den idiosynkrasischen Asthma-Anfall auslösen, sondern daß sie auch die Disposition zu diesen Anfällen, die *Asthmabereitschaft*, infolge ihrer sensibilisierenden Wirkung erzeugen, so stütze ich mich keineswegs ausschließlich auf die schon zitierten Inhalationsexperimente, wie sie STORM und BUSSON

an Tieren ausgeführt haben, sondern in erster Linie auf Beobachtungen an Menschen. Nach ANCONA fängt schließlich jeder Mensch, der sich genügend lange mit durch *Pediculoides ventricosus* verunreinigten Getreidesorten beschäftigt, an, allergisch, und zwar mit Asthma und Urticaria zu reagieren. Die „Idiosynkrasie“ ist somit in diesem Falle *zweifelloos erworben*; sie verdient auch ihren Namen nicht mehr, *denn sie hat ihr individuelles Gepräge abgestreift*, und nichts läßt mehr auf die Notwendigkeit einer hereditären, nur in bestimmten Stammbäumen vererbten Anlage schließen, die auf eine Ideovariante in der Ahnenreihe zurückzuführen wäre. Gegen die asthmogenen Substanzen, die sozusagen als *normale Verunreinigung der Luft* auftreten, verhalten sich die Menschen scheinbar anders; nicht alle, welche diese Luft atmen, werden asthmatisch, sondern nur ein wechselnder Prozentsatz, in Holland 8 vom Hundert der Bevölkerung. STORM VAN LEEUWEN sucht diesen Gegensatz aufzuklären, indem er (übrigens ohne spezielle Motivierung) zwischen stark und schwach wirksamen Allergenen unterscheidet. Wenn ein starkes Allergen beständig in der Luft vorkommt (wie das für die Beobachtungen von ANCONA zutrifft) sensibilisieren sich alle Menschen; wirkt das Allergen schwächer, ist seine Konzentration in der Atemluft gering, sind die Kontakte mit demselben von kurzer Dauer und nicht genügend häufig, so werden nur einzelne Personen überempfindlich, und da trete eben doch der Einfluß des Dispositionsfaktors zutage. Das dürfte im allgemeinen zutreffen; nur läßt sich auf diesem Wege die Abgrenzung der Idiosynkrasie von der Anaphylaxie nicht begründen. Die gleiche individuelle Variabilität der Ansprechbarkeit ist auf allen Gebieten der erworbenen Immunität zu konstatieren, selbstverständlich auch auf dem der Anaphylaxie. Die Behauptung, daß jedes Meerschweinchen ohne Ausnahme anaphylaktisch wird, dem man einmal Pferdeserum injiziert hat, verliert sofort ihre Gültigkeit, wenn man mit der präparierenden Dosis auf 0,0001–0,00001 ccm hinuntergeht oder wenn man die Inkubationsperiode auf 6–7 Tage reduziert; unter solchen Bedingungen oder beim Arbeiten mit schwachen Anaphylaktogenen kann der Prozentsatz der sensibilisierten Tiere denselben Wert annehmen wie jener der Asthmatiker oder Heufieberpatienten in verschiedenen Ländern. Es ist sehr gut möglich, daß die Disposition in diesem soeben präzisierten Sinne sowohl bei Menschen wie bei Tieren durch Erbfaktoren mitbestimmt wird; für Tiere ließe sich das entscheiden, wenn es gelänge, reine Linien mit konstanter, sei es nun optimaler oder pessimaler Empfänglichkeit zu züchten. *Allein* maßgebend für die jeweilige Disposition ist jedoch die Erb-anlage keinesfalls. Die Sensibilisierbarkeit kann vielmehr bei gegebener Erbmasse durch die verschiedensten Einflüsse gesteigert, abgeschwächt oder aufgehoben werden. Die Zahl solcher antagonistischer oder synergistischer, durch klinische

Beobachtungen oder Tierexperimente ermittelter Einflüsse wird von Tag zu Tag größer; ich nenne nur die Inanition, manche Infektionen, die Röntgenbestrahlung (v. HEINRICH), das einseitige Überwiegen bestimmter Proteine in der Nahrung (WELLS und OSBORNE), die Störungen in der Korrelation der endokrinen Organe, namentlich die Dysfunktionen der Schilddrüse (SAVINI und HODGSON, LEVI und ROTHSCILD, PISTOCCHI, LANZENBERG und KÉPINOW u. v. a.) und vor allem die in dieser Richtung noch viel zu wenig studierten Anomalien im Ionenhaushalt, speziell die Verschiebungen des Verhältnisses der Ca- und K-Ionen, mit denen nach der Theorie von ZONDEK die abnormen Erregbarkeiten des Vagus und des Sympathicus zusammenhängen sollen, deren Bedeutung für das Zustandekommen allergischer Phänomene von mancher Seite stark in den Vordergrund gerückt wird (ARNOLDI und LESCHKE, MORO, KLINKERT, GARRELON und SANTENOISE, SAVINI, KÄMMERER u. a. m.). Die Disposition, wie sie uns an bestimmten Individuen einer Spezies entgegentritt, ist somit hier wie anderwärts ein Produkt aus Erbverfassung und Bewirkung durch die Umwelt; eine reinliche Scheidung der beiden Anteile kann derzeit noch nicht durchgeführt werden. Die Existenz des konstitutionellen Momentes wird durch diese Betrachtung ebensowenig geleugnet wie die Möglichkeit, daß es in gewissen Fällen von Hypersensibilität gegen einen *effektiv erstmaligen Kontakt* mit einem Allergen die dominante Rolle übernehmen kann. Wohl aber gelangt man zu einer Modifikation der Auffassung, wie sie COCA sowie COOKE und VAN DER VEER vertreten haben, eine Modifikation, die sich in folgenden Sätzen resümieren läßt:

1. Es gibt keine absolut scharfe Grenze zwischen idiosynkrasischen und nicht idiosynkrasischen Menschen. Die Differenzen sind höchstwahrscheinlich nur graduell und können zum Verschwinden gebracht werden, wenn man eine größere Zahl von Individuen der intensiven Einwirkung hochwirksamer Allergene exponiert. Die Idiosynkrasie gewinnt damit den Charakter einer ins Extrem gesteigerten und infolgedessen als unzumutbar imponierenden Abwehrreaktion des Organismus gegen die verschiedensten körperfremden Substanzen.

2. Analogen Unterschieden der Sensibilisierbarkeit begegnet man unter geeigneten Versuchsbedingungen im anaphylaktischen Experiment mit hochmolekularen Eiweißverbindungen.

3. Die Sensibilisierbarkeit ist bei einem und demselben Individuum keine Konstante, sondern eine von zahlreichen Faktoren abhängige Größe, deren Wert im Laufe der Individualexistenz beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Darin liegt vermutlich auch die Erklärung, warum die idiosynkrasische Reaktivität meist erst in relativ späten Lebensperioden und oft erst nach sehr lange dauerndem Kontakt mit dem auslösenden Agens manifest oder, wie man sich auszudrücken pflegt, geweckt wird.

4. Der Mensch kann enteral oder pulmonal gegen eine Reihe von Substanzen sensibilisiert werden, die in der Nahrung und in der Atemluft als normale oder abnorme Bestandteile vorkommen. Will man daher aus jenen Idiosynkrasien, die nach scheinbaren Ersteinwirkungen zur Beobachtung kommen, Schlüsse auf die Bedeutung der Erbanlage ziehen, so ist vorerst die Möglichkeit des Erworbenseins d. h. der Sensibilisierung während des voraufgegangenen Lebens sorgfältig auszuschließen. Daß sich durch cutane, conjunctivale, enterale und pulmonale Sensibilisierung *polyvalente Idiosynkrasien*, und zwar besonders leicht, entwickeln können, braucht nicht auseinandergesetzt werden; sie stellen dann ein Pendant zur polyvalenten Anaphylaxie nach parenteraler Immunisierung mit mehreren Eiweißantigenen dar. Auch die polyvalenten Idiosynkrasiker sind stets nur auf eine bestimmte Zahl, nie aber auf alle allergenen Stoffe abgestimmt, mit denen ihr Organismus nachweislich in Berührung getreten ist („Polyspezifität“); *welcher* Stoff zur sensibilisierenden Auswirkung gelangt, kann nach dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens von mehreren Umständen abhängen. In erster Linie kommt die von BENJAMIN und WITZINGER entdeckte, von J. H. LEWIS sowie von DOERR und BERGER genauer analysierte *Konkurrenz der Antigene* in Betracht, die darin besteht, daß Proteine von höherer biologischer Wirkungsintensität die sensibilisierenden Effekte von gleichzeitig einverleibten, minder aktiven Eiweißkörpern abschwächen oder auch gänzlich unterdrücken. Wahrscheinlich gilt dieses Gesetz nicht nur für die typischen Eiweißantigene, sondern für alle Allergene ohne Ausnahme. Ferner muß die Permeabilität der Haut- und der Schleimhäute eine gewisse Auswahl der ins Gewebe oder in die Zirkulation eindringenden Stoffe bedingen. In dieser Hinsicht ist die Angabe von STORM VAN LEEUWEN wichtig, daß in vielen asthmogenen Materien (Ipecacuanha, Pollen, Ricin, Ursol, Staub aus milbenhaltigem Getreide) neben dem eigentlichen Allergen noch eine *primär reizende Begleitsubstanz* nachweisbar ist. Entzündliche Reizungen steigern den Quellungs- und damit auch die Durchlässigkeit membranöser Strukturen. Übrigens kann die Polyvalenz resp. die Polyspezifität zuweilen auch bloß vorgetäuscht sein, wenn anscheinend verschiedene, die Reaktion auslösende Stoffe von komplexer Zusammensetzung (Substanzgemische) ein und dasselbe Allergen oder differente Allergene von gleicher Chemospezifität enthalten; das kann sich um so leichter ereignen, als wir über die chemische Konstitution der meisten Allergene so gut wie gar nichts wissen.

5. Die Vererbungsforschung hat bisher nur eine familiäre Häufung der Idiosynkrasien ergeben, und COOKE und VAN DER VEER konnten es wahrscheinlich machen, daß das MENDELSche Gesetz in der Genealogie solcher Familien einen, allerdings nur verschwommenen und nicht allseits anerkannten Ausdruck findet. Ob sich einer oder mehrere

Erbfaktoren beteiligen, ob sie dominant oder recessiv sind, ließ sich bisher nicht feststellen. Völlig unerwarteterweise konnte ferner gezeigt werden, daß die Lehre von der Vererbung der idiosynkrasischen Dispositionen keinen Aufschluß über die Spezifität zu geben vermag. Die familiäre Häufung tritt nur hervor, wenn man die Spezifität vernachlässigt und lediglich auf das Vorkommen beliebiger idiosynkrasischer Hyperergien abstellt. Die Spezifität ist daher nur insoweit verständlich, als die Idiosynkrasie erworben wird resp. durch Sensibilisierung während der individuellen Existenz zustande kommt. Daß ein Apotheker gegen Ipecacuanha, ein Felfärber gegen Ursol (CURSCHMANN), ein Müller oder Getreidehändler gegen Getreidestaub überempfindlich wird, erscheint uns im Hinblick auf die Anaphylaxie und andere Immunitätsreaktionen ganz natürlich. Dagegen bilden die monovalenten Idiosynkrasien, die bei einem effektiv erstmaligen Kontakt mit dem auslösenden Stoff manifest werden, ein vorläufig unlösbares Problem, denn hier kann die Spezifität weder ererbt noch auch — sofern die Prämisse des erstmaligen Kontaktes stimmt — erworben sein. Die Vorstellung von H. KÄMMERER, daß solche Idiosynkrasiker in ihren Körperzellen ein Eiweiß von besonderer, von der Norm abweichender chemischer Zusammensetzung beherbergen, welches durch bestimmte Reizstoffe derart beeinflußt wird, daß es infolge eines pathologischen Abbaues histaminartig wirkende Spaltprodukte liefert, erklärt — ganz abgesehen von ihrem durchaus hypothetischen Charakter — die Spezifität nicht; sie sagt nichts darüber aus, warum dieser Abbau zu Capillargiften in der Elterngeneration z. B. durch den Blütenstaub von Palmenarten, bei der Nachkommenschaft aber durch Chinin ausgelöst wird (eigene Beobachtung).

Da die Spezifität von hereditären Einflüssen in weitem Umfange unabhängig ist, müssen wir uns fragen, ob wir dem Begriff der idiosynkrasischen Disposition nicht einen anderen präzisen Inhalt zu geben vermögen. Daß diese Anlage in einer gesteigerten Sensibilisierbarkeit bestehen könnte, wurde bereits erwähnt und auf die zahlreichen Analogien unter den Immunitätsvorgängen verwiesen. Eine Versuchsreihe von COOKE und VAN DER VEER scheint jedoch dieser Auffassung, zu der sich auch STORM VAN LEEUWEN in seinen letzten Publikationen bekennt, zu widersprechen. COOKE und VAN DER VEER injizierten normale Menschen und Asthmatiker mit Pferdeserum und prüften die cutane Sensibilität nach einiger Zeit; ein wesentlicher Unterschied ließ sich nun nicht konstatieren, die Asthmatiker waren nicht stärker und nicht häufiger überempfindlich geworden als die nicht idiosynkrasischen Versuchspersonen. Obwohl bisher keine gegenteiligen Angaben vorliegen, dürfte dieses Experiment doch nicht ausreichen, um ein abschließendes Urteil über die Sensibilisierbarkeit idiosynkrasisch veranlagter Menschen zu gestatten; COOKE und VAN DER VERR wollten einer bereits bestehenden Überempfindlichkeit eine andere ge-

wissermaßen aufpfropfen, was nach den experimentellen Untersuchungen von BENJAMIN und WITZINGER, LEWIS, WEIL, COCA und KOSAKAI nicht immer gelingen muß. Für die leichtere Sensibilisierbarkeit des Idiosynkrasikers spricht jedenfalls die Tatsache, daß seine Haut auf die verschiedensten allergenen Stoffe in weit höherem Prozentsatz hyperergisch reagiert als die Haut normaler Menschen. B. BLOCH hat das für Ekzematiker bewiesen, und für die alimentären Überempfindlichkeiten ist dieses Verhalten schon seit langem bekannt. Menschen, die an idiosynkrasischem Asthma leiden, geben nach STORM VAN LEEUWEN und VAREKAMP fast immer starke Reaktionen auf Tuberkulin und auf Extrakte aus menschlichen Hautschuppen, etwas seltener, aber noch immer sehr häufig (36–67%) auf Extrakte aus verschiedenen tierischen Haarsorten, Federn, Pflanzepollen u. dgl. Bezeichnenderweise sind das sämtlich Substanzen, die in der Atemluft oder doch in der Lunge (allgemeine Verbreitung der tuberkulösen Infektion) in der Regel vorhanden sind; auf die Eiweißkörper der Tiersera, die in der terrestrisch modifizierten, wie STORM sagt, miasmenreichen Atmosphäre fehlen, reagiert die Haut des Asthmatisikers nur in einem wenig höheren Prozentsatz als die der normalen Vergleichspersonen. Beiläufig bemerkt, können derartige, oft nur auf die Haut beschränkte Nebenallergien sehr störend empfunden werden, wenn man das kausale Agens d. h. die auslösende Substanz der Hauptallergie durch Cutan- oder Intracutanproben zu ermitteln trachtet (vgl. hierzu C. NOEGGERATH und REICHLE).

Ein vortreffliches Beispiel für die außerordentlich großen Abstufungen der Sensibilisierbarkeit, die innerhalb einer Tierspezies bestehen können, und für die konstitutionellen Grundlagen derselben besitzen wir in der Serumkrankheit, ein Beispiel, dessen Wert noch dadurch erhöht wird, daß sich dieser pathologische Vorgang durch die so gefürchteten Immediatreaktionen der Erstinjizierten äußerlich an die Idiosynkrasien, durch die nach längerer Latenzzeit auftretenden Fälle an die Anaphylaxie anlehnt. Daß zumindest die letztgenannten Formen auf Antigen-Antikörper-Reaktionen beruhen, hat schon v. PIRQUET erkannt, und durch die Untersuchungen von OPIE, LONGCOPE und RACKEMANN, MACKENZIE und LEAKE konnten die letzteren Bedenken, die dem vorbehaltlosen Anschluß an diese Hypothese im Wege standen, hinweggeräumt werden; sind doch auch die wirksamen Stoffe (Globuline und Albumine des Pferdeserums) längst als typische Eiweißantigene und vor allem als Anaphylaktogene legitimiert. Nun reagieren aber nicht alle Menschen auf eine Erstinjektion von Pferdeserum, sondern nur eine gewisse Anzahl, die jedoch nicht von vornherein definitiv fixiert ist, sondern mit der Größe der einverleibten Serumdosis beträchtlich wächst; nach der parenteralen Zufuhr von 100–250 ccm erkranken bis zu 90% aller Individuen der weißen Rasse. Geringere Grade der Sensibilisierbarkeit

lassen sich somit durch Verstärkung des Antigenreizes oder, unpräjudizierlich gesprochen, durch Erhöhung der Pferdeserumkonzentration im menschlichen Blute überwinden. Injiziert man mittlere und gleiche Dosen artfremden Eiweißes, so schwankt die Inkubation, die man als den zeitlichen Ausdruck der Sensibilisierbarkeit betrachten darf, bei den positiv Reagierenden von wenigen Tagen bis zu 2 oder gar 3 Wochen. Daß hier erbliche Differenzen vorliegen, geht unter anderem auch daraus hervor, daß farbige Rassen (Indianer) unter identischen Bedingungen einen weit kleineren Prozentsatz von Serumkranken stellen als Weiße (COCA, DEIBERT und MENDER). Was soll man sich aber unter einer fehlenden Sensibilisierbarkeit vorstellen? Auch darauf braucht man die Antwort nicht mehr schuldig zu bleiben. MACKENZIE und LEAKE überzeugten sich, daß das eingespritzte Eiweißantigen bei jenen Menschen, die nicht serumkrank werden, monatelang im Blute kreist, während es aus der Zirkulation der Erkrankten verschwindet. Sie führen daher das Ausbleiben der Serumkrankheit (nach dem Vorbilde der alten Theorie von METSCHNIKOFF über die Ursache der natürlichen antitoxischen Immunität) darauf zurück, daß das Antigen in solchen Fällen mit dem Protoplasma der antikörperproduzierenden Zellen gar nicht in Kontakt treten kann, und ventilieren den m. E. glücklichen Gedanken, daß vielleicht die Membran (Grenzschicht) dieser Zellen den Eintritt von Eiweißkolloiden in ihr Inneres verhindert. Damit wäre die Sensibilisierbarkeit und mit ihr die rätselhafte allergische Disposition (für den einen speziellen Fall) als die individuelle Variabilität der Durchlässigkeit dieser Zellen (des reticulo-endothelialen Apparates) definiert.

Ein anderes Merkmal der idiosynkrasischen Disposition ist möglicherweise eine durch die Erb-anlage im voraus bestimmte *abnorme Reizbarkeit der Capillarwandungen und der sie versorgenden Nerven* (H. KÄMMERER). Bei den meisten idiosynkrasischen Symptomen stehen Vorgänge an den Capillaren, wie Erweiterungen, erhöhte Durchlässigkeit, Blutaustritte, im Vordergrund des Geschehens; man braucht nur an die Erytheme, die Urticariaquaddel, an die Ödeme der Haut und der Bronchialschleimhaut, an die Blutdrucksenkung zu denken. Man erhält den unmittelbaren Eindruck, daß die idiosynkrasische Noxe, deren Einheitlichkeit durch die Identität der auftretenden Störungen verbürgt wird, direkt am Endothel angreift; die glatten Muskeln werden vermutlich erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen, wenn die durchlässig gewordenen Capillaren den Austritt des auslösenden Stoffes ins Gewebe gestatten. Eine erhöhte Reizbarkeit und leichte Erschöpfbarkeit der Capillargefäße könnte somit sehr wohl an der konstitutionellen Idiosynkrasie beteiligt sein; nur mangeln sichere Anhaltspunkte. Nach STORM VAN LEEUWEN reagieren Asthmatiker auf das bekannte Capillargift Histamin nicht stärker als normale Individuen.

Die endotheliale Genese zahlreicher idiosynkrasischer Symptome stellt neue und prinzipiell bedeutsame Beziehungen zur Anaphylaxie her. Auch im anaphylaktischen Experiment erweisen sich die glatten Muskelzellen und die Endothelien der Capillaren als die eigentlichen „Schockgewebe“. Auf die älteren Untersuchungen über die dominierende Rolle der Endothelschädigung brauche ich nicht mehr zurückzukommen, da ich ihnen ausführliche Besprechungen in den WEICHARDTSchen Ergebnissen gewidmet habe. Von neueren Arbeiten, die sich mit diesem Thema befassen, seien nur die Veröffentlichungen von P. SCHMIDT und BARTH, PETERSEN und LEVINSON sowie von MANWARING und seinen Mitarbeitern zitiert. MANWARING leitete durch die Gefäße der überlebenden Lunge spezifisch sensibilisierter Hunde Ringerlösung; wurde zur Durchströmungsflüssigkeit Antigen zugesetzt, so entleerten sich große Mengen Flüssigkeit aus der Trachea. Kolloide, wie Pferdeserum oder Hb, passierten die permeabel gewordenen Capillaren anscheinend ohne jedes Hindernis, gröber disperse Sole mit einer verschieden starken Konzentrationsverminderung und nur größere Partikel wie Tuschkörner wurden noch in Gefäßlumen zurückgehalten. Dieser Versuch macht uns das explosive Auftreten von Ödemen bei der Anaphylaxie, aber auch bei der Serumkrankheit und bei verschiedenen Idiosynkrasien mit cutaner oder pulmonaler Lokalisation (Asthma) verständlich und beleuchtet von einer neuen Seite die bekannte Erfahrung, daß sich alle diese Zustände in gleicher Weise durch Ca-Zufuhr, besonders aber durch große Adrenalindosen beherrschen lassen, solange die Endothelschädigung noch nicht bis zur Reaktionsunfähigkeit oder bis zum Zelltod fortgeschritten ist. Nur dort, wo rasch einsetzende Spasmen glatter Ringmuskeln (der Lebererven oder der Bronchiolen) das Leben bedrohen, bevor sich noch umfangreiche Ödeme ausbilden, kann Atropin das wirksamere Antidot sein. Daß gerade das Endothel so mächtig affiziert wird, begreift sich zunächst für die Anaphylaxie leicht, wenn man berücksichtigt, daß diese Zellart sowohl mit kreisendem wie lokal injiziertem Antigen besonders ausgiebig in Kontakt tritt und daß wir den reticulo-endothelialen Apparat als die hauptsächliche Produktionsstätte der Antikörper zu betrachten haben; die pathogene Antigen-Antikörper-Reaktion muß sich daher *an* und wahrscheinlich *in* den Endothelien mit großer Intensität vollziehen. Bei den Idiosynkrasien kommt dem Endothel eine ganz analoge Bedeutung für die Genese der krankhaften Erscheinungen zu, und es ist gewiß ein motivierbarer Schluß, wenn man wenigstens bei den sogenannten Eiweißidiosynkrasien Reaktionen der auslösenden Stoffe mit endothelständigen Antikörpern für die Reizung der Capillarwände verantwortlich macht.

Die Existenz solcher Antikörper ist ja längst nicht mehr eine bloße Vermutung, sondern hat sich exakt beweisen lassen. Sie wird auch von COCA, der sie ursprünglich bezweifelte, neuerdings (COCA

und GROVE, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Nov. 1923) ausdrücklich anerkannt. COCA konnte sich selbst überzeugen, daß die Antikörper dieselbe Thermostabilität besitzen wie die anaphylaktischen, nämlich jene der Amboceptoren, und daß sie sich durch ihr Antigen komplett neutralisieren lassen. Dieser Neutralisierbarkeit in vitro muß aber notwendigerweise eine Neutralisierbarkeit in vivo entsprechen d. h. *der Idiosynkrasiker muß sich ebenso spezifisch desensibilisieren lassen wie ein anaphylaktisches Tier*. Daß dem tatsächlich so ist, lehren die vielen Erfolge, die man bei der spezifischen Therapie allergischer bzw. idiosynkrasischer Zustände erzielen konnte, Erfolge, die in Amerika zur Errichtung eigener Institute geführt haben, welche sich ausschließlich mit der ätiologischen Diagnose und Behandlung solcher Krankheiten befassen. Die angeblichen Unterschiede, die man zwischen der Desensibilisierbarkeit anaphylaktischer Tiere und idiosynkrasischer Menschen festgestellt haben will, können einer Kritik nicht standhalten. Man hat u. a. behauptet, daß man zwar Meerschweinchen durch Antigenezufuhr ihrer Überempfindlichkeit vollständig berauben kann, daß aber der Idiosynkrasiker Reste seiner hyperergischen Reaktivität bewahrt. Das trifft wohl für einzelne Beobachtungen zu. Soweit aber nicht rein quantitative Verhältnisse (ungenügende Desensibilisierungsdosen) im Spiele sind, dürfte ein anderer Faktor intervenieren, den OPIE erst kürzlich entdeckt hat. OPIE präparierte Kaninchen durch mehrfache Injektionen eines einheitlichen reinen Eiweißantigens (krystallisierten Ovalbumins) so lange, bis ihre Haut auf subcutane Einspritzungen in der bekannten, von M. ARTHUS beschriebenen Art reagierte; massive Antigendosen desensibilisierten solche Tiere komplett, und das Arthussche Phänomen ließ sich nicht mehr hervorrufen. Wurde aber die Immunisierung nicht mit *einem* Eiweißkörper, sondern mit einem Antigengemenge durchgeführt, z. B. Pferdeserum oder Eiereiweiß (deren Zusammensetzung aus mehreren Eiweißantigenen von WELLS, DALE und HARTLEY, DOERR und BERGER nachgewiesen ist), so änderte sich das Resultat; nunmehr waren selbst die größten Quantitäten des Komplexantigens nicht imstande, die gesteigerte Empfindlichkeit der Haut zum Verschwinden zu bringen. Der Mensch verhält sich in dieser Beziehung so wie das Kaninchen, und da für die auf cutanem, enteralem oder pulmonalem Wege erfolgende Sensibilisierung der Idiosynkrasiker fast immer nur Gemenge von verschiedenen allergenen Proteinen in Betracht kommen, wird der unvollständige Effekt mancher spezifischen Desensibilisierungsversuche idiosynkrasischer Menschen auf das Paradigma einer zweifellos anaphylaktischen Versuchsanordnung zurückgeführt; speziell das Positivbleiben der Cutanreaktion erscheint nicht mehr rätselhaft. Für die Wirkung einer spezifischen Desensibilisierung sind übrigens — und das gilt für die Anaphylaxie ebenso wie für die Idiosynkrasie — noch andere Umstände von Einfluß. Ein mit Pferde-

serum präpariertes Meerschweinchen kann durch Pferdeserum völlig desensibilisiert werden, aber nur dann, wenn die Einverleibung dieses Komplexantigens in bestimmter Weise erfolgt. Von den Luftwegen aus konnte BUSSON keine Desensibilisierung erzielen, und BUSSON und OGATA haben die Angabe bei ihren Experimenten mit Pferdeschuppenextrakt bestätigt. Inwiefern hier rein quantitative Bedingungen ausschlaggebend sind, soll nicht erörtert werden; BUSSON und OGATA meinen, daß die eintretende Bronchostenose das Eindringen der zur Neutralisation des Antikörpers erforderlichen Antigenmenge verhindert könnte, und sehen in ihren Ergebnissen eine Erklärung, warum der Asthmiker, der doch kontinuierlich allergenes Material einatmet, nicht automatisch von seinem Leiden befreit wird, sondern nur dann, wenn man die Desensibilisierung auf extrapulmonalem Wege vornimmt. Die Pausen zwischen den asthmatischen Anfällen deuten aber m. E. doch auf partielle Desensibilisierungen hin; sie sind oft viel zu lang, um auf eine Erschöpfung der reagierenden Gewebe bezogen zu werden. Die *Desensibilisierung* durch einmalige Antigenezufuhr ist ihrer Natur nach ein transitorischer, spontan zu erneuter Hyper sensibilität hinlenkender Vorgang, wie das schon OTTO in seinem ersten grundlegenden Arbeiten über Anaphylaxie festgestellt hat; sie ist daher von der *dauernden Beseitigung*, von der wirklichen Heilung allergischer Zustände zu unterscheiden, die nicht in einer bloßen Absättigung von Antikörpern bestehen kann, sondern als das Unvermögen zu erneuter spezifischer Sensibilisierung definiert werden muß. Es wäre zu erwägen, ob man solche Heilungen, die durch systematische und längere Zeit fortgesetzte Behandlung mit dem spezifischen Allergen tatsächlich erreicht würden, auch weiterhin als Desensibilisierungen bezeichnen soll. Die Verwendung dieses Namens für zwei verschiedene Prozesse ist, wie die Durchsicht der Literatur lehrt, geeignet, Verwirrung zu stiften. In der Anaphylaxieforschung spricht man im analogen Falle von „Immunität“, wählt also einen anderen Ausdruck, der jedoch zweckmäßigerweise durch ein passenderes Wort ersetzt werden sollte. Sowohl die vorübergehende wie die dauernde Umwandlung einer Hyperergie in eine Normergie läßt sich auch *auf unspezifischem Wege* bewerkstelligen, eine Erkenntnis, welche die moderne Therapie in steigendem Umfange auszunutzen bestrebt ist; die Entscheidung, wie weit sich an den beobachteten Erfolgen spezifische oder unspezifische Einflüsse beteiligen, kann aber zuweilen schwer fallen (Tuberkulinbehandlung bei Asthma, Peptonkuren bei alimentärer Überempfindlichkeit).

In den vorstehenden Ausführungen habe ich nur die *Eiweißidiosynkrasien* berücksichtigt oder, richtiger, die Idiosynkrasien gegen jene Eiweißverbindungen, deren anaphylaktogene Funktion sichergestellt oder wahrscheinlich gemacht werden konnte. Es hat sich ergeben, daß fundamentale Unterschiede zwischen dieser Gruppe und der ex-

perimentellen Eiweißüberempfindlichkeit, der Anaphylaxie, nicht vorhanden sind, und daß wir für beide den gleichen Mechanismus, nämlich eine das Endothel und die glatte Muskulatur reizende Antigen-Antikörper-Reaktion, annehmen dürfen. Da zu den hier in Betracht kommenden Proteinen auch solche gehören, welche wie die Globuline des Pferdeserums oder das Ovalbumin in hoher chemischer und biologischer Reinheit dargestellt werden können, besteht kein Anlaß, derartigen Substanzen eine doppelte Antigenfunktion zuzuschreiben und sie bald als Allergene (nach COCA als Atopene) oder als Anaphylaktogene zu bezeichnen, je nachdem wir sie zur Auslösung eines idiosynkrasischen Anfalles beim Menschen oder eines anaphylaktischen Schockes beim künstlich präparierten Tier benutzen. Nach der allgemein herrschenden, wenn auch vielfach angefochtenen (BORDET, DOERR) Lehre soll zwar auch ein chemisch einheitliches Antigen imstande sein, im Organismus die Produktion mehrerer differentier Antikörper hervorzurufen; aber dieses Dogma kann auf den vorliegenden Fall keine Anwendung finden, da wir von den idiosynkrasischen und den anaphylaktischen Reaktionskörpern nur die eine übereinstimmende Eigenschaft kennen, daß ihr Vorhandensein im Körper bestimmter Tierspezies Überempfindlichkeit bedingt.

Außer den Idiosynkrasien gegen Eiweißantigene existieren aber auch Formen, die gegen Substanzen gerichtet sind, von denen man keine Antigenfunktion im Sinne der Immunitätslehre kennt und die auch nicht zu den Proteinen gehören; in allen anderen Beziehungen gleichen diese Formen völlig den Eiweißidiosynkrasien, und es erwächst daher die Aufgabe, die Ursache der Gleichartigkeit zu untersuchen bzw. das trennende Merkmal genauer auf seine Bedeutung zu prüfen. Um irgendeinen Stoff als Antigen anzuerkennen, müssen nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Dieser Stoff muß im Organismus die Bildung von Reaktionskörpern hervorrufen. Diese Reaktionskörper entstehen in Zellen und werden sekundär an das Blutplasma gegeben; nur im letzten Zustande sind sie uns näher bekannt. Sie wurden sukzessive entdeckt und mit besonderen Namen bezeichnet; daß es außer den bereits festgestellten Reaktionskörpern noch andere gibt, von denen man bis jetzt nichts wußte, liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit.

2. Jedes Antigen wird durch seinen Antikörper gebunden und dadurch neutralisiert, d. h. seiner Reaktionsfähigkeit beraubt.

3. Jedes Antigen ist auf seinen Antikörper spezifisch eingestellt und umgekehrt.

Ergänzend kann man noch hinzufügen, daß die Antigenfunktion nur bei blutfremden Stoffen in Erscheinung tritt.

Fassen wir nun die Arzneidiosynkrasien, den Typus der Überempfindlichkeit gegen sogenannte Nichtantigene schärfer ins Auge, so müssen wir zugeben, daß sie dem wesentlichen Inhalt dieser

Prämissen weitgehend entsprechen. Denn sie können durch Kontakt mit den betreffenden Stoffen erworben werden, also durch vorausgehende Sensibilisierung entstehen (JADASSOHN, CURSCHMANN u. v. a.), sie lassen sich durch Desensibilisierung aufheben (Neutralisation) und zeigen einen oft ausgesprochenen spezifischen Charakter. Die Substanzen, welche idiosynkrasische Symptome auslösen, sind endlich blutsfremd. So hat B. BLOCH gefunden (briefliche Mitteilung), daß die Haut des idiosynkrasischen Ekzematikers nur auf Substanzen reagiert, welche im Körperhaushalt nicht vorkommen, nie aber auf Stoffe wie Zucker, Adrenalin, Harnsäure, und im selben Sinne läßt sich die Beobachtung von WALKER verwerten, daß die Abbauprodukte von Nahrungsmitteln bei alimentärer Idiosynkrasie um so schwächere Cutanreaktionen liefern, je weiter der Abbau vorgeschritten ist; im selben Maße nimmt eben auch die Blutsfremdheit dieser Spaltprodukte ab.

Die Spezifität der Arzneidiosynkrasien dürfen wir ohne weiteres zu der Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktionen in Parallele setzen. Die Schwierigkeiten, welche sich dieser Auffassung entgegenstellten, entsprangen der Überzeugung, daß die Spezifität der Eiweißantigene von dem Gesamtaufbau des großen Eiweißmoleküls abhängt und infolgedessen an den Eiweißcharakter dieser Substanzen unauflöslich gekettet sei. Da die chemische Konstitution der antigenen Proteine noch nicht festgestellt werden konnte, konstruierte man sogar einen recht primitiven Gegensatz zwischen den chemisch nicht definierbaren Antigenen und den chemisch bekannten Nichtantigenen, eine Antithese, der man in der neuesten Literatur noch begegnet. Oder man erwog die Möglichkeit, daß Antigenfunktion und Spezifität überhaupt nicht auf der chemischen, sondern auf der physikalischen Beschaffenheit der Eiweißstoffe beruhen könnten. Seit den Arbeiten von OBERMAYER und E. P. PICK, FREUND, WELLS und OSBORNE, DALE und insbesondere LANDSTEINER sind wir aber zur Einsicht gelangt, daß es nur eine Chemospezifität gibt, daß sie von der Eiweißnatur des betreffenden Stoffes nicht notwendig dependiert und daß sie von ganz einfachen chemischen Verbindungen, die wir in das Eiweißmolekül einführen, entscheidend beeinflusst wird.

LANDSTEINER ist aber noch einen Schritt weiter gegangen. Er immunisierte Kaninchen mit Azoproteinen d. h. mit Substanzen, die er sich durch Kuppelung eines Azofarbstoffes von bekannter chemischer Konstitution mit einem Eiweißantigen hergestellt hatte, und erhielt Antikörper, welche mit dem zur Immunisierung benutzten Antigen eine Flockung, eine azospezifische Präzipitation gaben. Diese Flockungsreaktion konnte nun durch die reine, nicht mehr mit Eiweiß verbundene Azoverbindung spezifisch gehemmt werden, der Antikörper wurde durch den nichtproteiden, chemisch bekannten und relativ einfach gebauten Träger der Spezifität abgesättigt.

WOLFF-EISNER hat zuerst versucht, die Konzeption der Chemospezifität, wie sie durch OBERMAYER und E. P. PICK entwickelt worden war, auf die Arzneidiosynkrasien zu übertragen. Er nahm an, daß sich Stoffe wie etwa Jod mit dem Körper-eiweiß verbinden und daß dieses im Organismus gebildete Jodeiweiß infolge seiner Blutfremdheit zum Antigen, und zwar zum jodspezifischen Antigen, wird. Diese Idee wurde in vielfach modifizierter Form fortgesponnen, bekam aber doch erst vor kurzem eine solidere Basis. LANDSTEINER und etwa zu gleicher Zeit K. MEYER und M. E. ALEXANDER konnten beim Meerschweinchen eine spezifische Atoxylüberempfindlichkeit erzeugen. Eigentlich handelte es sich um eine Hypersensibilität gegen Atoxyleiweiß, da diese Substanz und nicht das reine Atoxyl zur Sensibilisierung der Tiere und zur Auslösung der Schocksymptome benutzt wurde. Aber die Atoxylspezifität stand ebensowenig in Zweifel wie der typisch anaphylaktische Charakter der durch die Reinjektion hervorgerufenen Erscheinungen. LANDSTEINER vermochte sogar die durch Atoxyleiweiß präparierten Meerschweinchen durch Injektion von reinem Atoxyl zu desensibilisieren, genau so wie der Aspirin-Idiosynkrasiker durch Aspirin normergisch gemacht werden kann. Daß der Schock ausblieb, wenn reines Atoxyl injiziert wurde, erscheint mir in Anbetracht dessen, was über die Bewertung dieses Indicators bei der Beurteilung eines überempfindlichen Zustandes gesagt wurde, von minderer Bedeutung.

Nur in einer einzigen Hinsicht läßt uns das Tierexperiment im Stich; wenn wir das Eiweiß auch bei der Sensibilisierung ausschalten und durch Behandlung mit Chinin, Aspirin, Atoxyl usw. spezifische Überempfindlichkeit erzielen wollen, werden die Resultate negativ oder unsicher. LANDSTEINER hat daher für Substanzen, welche wie das Atoxyl oder gewisse Lipoide (K. MEYER), welche zwar an sich nicht immunisieren, die Antikörperbildung nicht anregen, die aber diese Fähigkeit durch Anlehnung an ein Eiweißantigen erwerben, den Begriff der „Haptene“ eingeführt; die Antigenfunktion des vom Eiweiß losgelösten Haptens soll sich auf die spezifische Absättigung des bereits vorhandenen, durch Zuhilfenahme eines Eiweiß-trägers entstandenen Antikörpers beschränken. Ob aber solche Haptene nicht doch für einzelne Individuen einer Spezies zum Vollantigen werden können, wäre eines weiteren, an das Vorbild der Idiosynkrasien enger angelehnten experimentellen Studiums wert. Vielleicht läßt sich dann die Reihe der Anaphylaktogene mit abgestufter Wirkungsintensität bis in das Bereich chemisch bekannter und einfacher aufgebauter Verbindungen verlängern.

Einstweilen ist diese letzte Schranke, die die Arzneidiosynkrasie von der experimentellen Eiweißüberempfindlichkeit trennt, noch nicht gefallen. Aber es liegen Anzeichen vor, daß die Proteine de facto nicht die einzigen Substanzen sind, gegen welche sich Zellen durch die Produktion besonderer neutralisierender Reaktionskörper zur

Wehr setzen. So hat SCHNABEL gezeigt, daß Bakterien, die man der Einwirkung von Optochin, Trypflavin und ähnlichen Stoffen aussetzt, zunächst überempfindlich und dann unterempfindlich (hypergisch) werden; einer dieser Zustände, die Giftigkeit, ließ sich passiv durch bakterienfreie Bouillonkulturfiltrate auf Normalbakterien übertragen, also durch Reaktionskörper, welche die immun gewordenen Bakterien nach außen abgegeben hatten.

Eine andere Theorie, welche die identischen Merkmale sämtlicher Idiosynkrasien und ihre unverkennbare Beziehung zur Anaphylaxie in einer auch nur annähernd befriedigenden Weise aufzuklären vermag, wurde bis jetzt nicht aufgestellt. STORM VAN LEEUWEN will die Überempfindlichkeit der Idiosynkrasiker auf eine geringere bindende Kraft ihres Blutserums und ihrer Gewebe für die auslösenden Stoffe beziehen; die Tatsache, daß verschiedene Substanzen bei Idiosynkrasikern die gleichen Symptome auslösen, soll hingegen darauf beruhen, daß sie lediglich als Verstärker (Augmentatoren) der Wirkung von Capillargiften fungieren, die im normalen oder pathologisch geänderten Stoffwechsel entstehen. Der erste Teil dieser Hypothese konnte — wenn man von quantitativen Unstimmigkeiten absieht — für die Idiosynkrasie der Asthmatiker gegen Aspirin, und zwar nur für diese eine Form bestätigt werden; der zweite Teil ließ sich — wie STORM VAN LEEUWEN selbst anerkennt — nur an Einzelfakten wahrscheinlich machen, aber nicht direkt beweisen. Ein weiterer Ausbau der Stormschen Hypothese wurde — soweit dies aus der zugänglichen Literatur zu ersehen — weder von ihrem Autor noch von anderer Seite versucht; sie läßt sich überdies mit den Ansichten, welche STORM neuerdings hinsichtlich der Erwerbbarkeit der Idiosynkrasien und der experimentellen Erzeugung derartiger Zustände an Tieren vertritt, nicht recht vereinigen.

Es erscheint daher auch aus diesem Grunde rationell, die Bahn, auf welche uns Beobachtung und Experiment von allem Anfang an verwiesen haben, weiter zu verfolgen und die Beziehungen zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie zu vertiefen, statt einseitig das Trennende in möglichst scharfer Form zu betonen. In ähnlichen Erscheinungen das gemeinsame Naturgesetz zu erkennen, ist der Zweck der Wissenschaft. Wenn die Unterordnung der Anaphylaxie und der Idiosynkrasie unter das dominierende Prinzip der in vivo ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktion noch nicht in allen Belangen durchführbar ist, so muß berücksichtigt werden, daß wir vom Mechanismus der Anaphylaxie nur den Anfang und das Ende, die Antigen-Antikörper-Reaktion und die Zellschädigung, besser kennen; über die Bindeglieder ist derzeit jede bestimmte Aussage unmöglich. Durch Ausfüllung dieser Lücke werden sich die Schleier, die das Idiosynkrasieproblem jetzt noch verhüllen, lüften.

Die Ausbeute wird sich aber nicht auf dieses enge Gebiet beschränken. Man wird Einblicke gewinnen in die normalen und pathologischen Funk-