

367 287

Auhinnatöö

Anaphylaxie u. Gehirn.

Auhinnatöö (1 aukind.)

Weinberg, Ernst

stud. med.

1. deto. 1922a. *cornea murina*  
wärmeliebes Immunität?

Autos: *Hand. med. Ernst Sternberg*

Anaphylaxie u. Gehirn,

Knowledge is power.  
Newton.

367 287

I. Literaturuebersicht,  
Historische Einleitung.

Im Jahre 1893 machte v Behring <sup>1)</sup> (Dr med. W. 1893) die Beobachtung, dass die zur Herstellung antitoxischer Heilsera verwendeten Pferde, unter dem Einflusse der Giftbehandlung zuweilen statt der Immunität eine spezifische Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber dem entsprechenden Toxin aufweisen.

Es kam vor, dass die mit Diphtherietoxin geimpften Pferde, stark auf die Injektion einer Dosis von Toxin reagierten, während bei normalen Pferden eine noch viel höhere Dosis des Toxins gar keine Erscheinungen hervorrief. Diese Erscheinung erklärte sich v Behring damals dadurch, dass durch die Impfung die Zellen der lebenswichtigen Organe mit einer noch stärkeren Affinität, als zuvor, dem Toxin gegenüber ausgestattet werden. Bei der weiteren Impfung bindet sich letzteres nicht an die freien Antitoxine des Blutes, sondern an diese Zellen. Ein Jahr darauf konstatierte Flexner die Tatsache, dass Tiere, denen Hundeserum injiziert war, durch eine nach einiger Zeit wiederholte Injektion desselben Serums getoetet wurden. Bei den nicht vorbehandelten Tieren rief die Injektion der gleichen Serummengenge keine besonderen Erscheinungen hervor. Weiter fanden im Jahre 1898 Fichet und Hericourt <sup>2)</sup>, dass bei Hunden durch wiederholte Injektionen von giftigem Aalserum zuweilen statt der erwarteten Immunität, eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanz eintrat. Alle diese Beobachtungen gerieten aber in Vergessenheit und gaben keine Anregung zu weiteren Untersuchungen.

Im Jahre 1902 erschienen die Arbeiten von Ch. Richet u, Portier <sup>3)</sup>, die zu weiteren Forschungen veranlassten. Die Autoren

<sup>1)</sup> Dr med. W, 1893

<sup>2)</sup> Conte rendue de la Soc biol, 29. I. 1898;

<sup>3)</sup> C. rendue soc biol, 1902., "De l'action anaphylactique de certains venins".

322179

injizierten Hunden intravenoes schwach toxische Dosen (0,1 g) von Antikongestin (eine von ihnen so genannte Substanz eiweissartiger Natur, gewonnen aus den Tentakeln der Seerose - Actinia equina). Bei den Tieren traten darauf nach einer bestimmten Zeit nur maessige und bald voruebergehende Vergiftungserscheinungen auf. Eine nach einigen Wochen wiederholte intravenoese Injektion der gleichen Menge dieser Substanz hatte dagegen stuermische Vergiftungserscheinungen zur Folge: unter Erbrechen, Dyspnoe, blutigen Diarrhoen und Laehmungszustaenden gingen die Tiere meist innerhalb 12 - 24 Stunden zugrunde. Es hatte sich bei den Versuchstieren nach der ersten Injektion ein Zustand von hochgradig gesteigerter Empfindlichkeit gegenueber dem Aktinokongestin eingestellt. Anstatt Immunitaet war Schutzlosigkeit eingetreten. Die erste Injektion hatte also keine Schutzwirkung, sondern eine hochgradig gesteigerte Empfindlichkeit gegenueber dem Aktiniengift zur Folge". Diesen Zustand der Ueberempfindlichkeit, in den die Tiere durch diese erste Injektion versetzt wurden, bezeichnet Ch. Richet als "Anaphylaxie" (Schutzlosigkeit, im Gegensatze zur Immunitaet ("Prophylaxie").

Nach einem Jahr erschien die Arbeit von Arthus u, Bréton: Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum 1) In der Arbeit wurde ueber die anaphylaktisirende Wirkung wiederholter Pferdeseruminjektionen bei Kaninchen berichtet. Waehrend die Versuchstiere auf die erste Injektion in keiner Weise reagierten, erzeugte die wiederholte Injektion derselben Substanz eine oertliche Infiltration an der Injektionsstelle. Arthus 2) (Injections repetées de sérum de cheval chez le lapin. Bull d. l. soc. biol., 1909) erkannte weiter als erster die strenge spezifitaet der anaphylaktischen reaction. Die mit Pferdeserum vorbehandelten Tiere reagierten nur auf Pferdeserum, nicht z. B. auf Kuhmilch und umgekehrt.

Im Jahre 1905 zeigten Pirquet u, Schick (Die Serumkrankheit, 1905. Wien), dass man mit anaphylaktischem Serum normale Tiere

=====

1) Conte rendue de la soc biol., 1903] .



D322179

ueberempfindlich machen kann. Er injizierte ~~3~~<sup>3</sup> Kaninchen subkutan 10 cc Pferdeserum. Nach 24 Stunden erhielten dann 2 Antipferdeserum vom Kaninchen, eines 2 cen. normales Kaninchenserum in's Ohr. Waehrend letzteres keine anormalen Erscheinungen zeigte, hatten die 2 ersten Erscheinungen von Ueberempfindlichkeit. Dieses Phaenomen der sogenannten passiven Anaphylaxie wurde spaeter von vielen anderen Autoren bestaetigt. Otto (Zur Frage der Serumueberempfindlichkeit; M. u. W. 1907, 34) stellte fest, dass die Uebertragung der Ueberempfindlichkeit nicht nur innerhalb derselben Spezies, sondern auch von einer Tierart auf die andere moeglich ist. Er konnte z. B. durch Uebertragung ueberempfindlichen Meerschweinchenserums auf Kaninchen bei letzteren den anaphylaktischen Zustand erzeugen.

Die Frage der Anaphylaxie erregte nun weiteres Interesse und veranlasste zu einer Reihe von Forschungen, die eine Menge neuer Tatsachen zutage foerderten, welche allmaehlich mehr Klarheit in dieses, auf den ersten Blick paradox erscheinende Phaenomen brachten. Es schien, als befinde sich die Anaphylaxie in voelligem Widerspruch mit den bis dahin bekannten Tatsachen und Theorien der Immunitaetslehre.

Im Jahre 1904 zeigte Wolff-Eisner<sup>2)</sup>, dass die anaphylaktische Reaktion mit artfremden Blutkoerperchen und menschlichen Spermatozoen bei Meerschweinchen hervorgerufen werden kann. Panzi<sup>3)</sup> gelang es 1909 die Anaphylaxie mit Extrakten artfremder Organe zu erzeugen. Salus<sup>4)</sup> erzielte eine Ueberempfindlichkeit durch Eidotter und Weichardt<sup>5)</sup> mit Pflanzeneiweiss. Die neuen Laboratoriumsbeobachtungen wurden zur Aufklaerung vieler biologischer Probleme angewandt; auch erschienen nun viele klinische Tatsachen in einer neuen Beleuchtung.

Auf Grund zahlreicher Versuche zeigten Doerr u Russ,<sup>6)</sup>

=====

- 1) Zur Frage der Serum Ueberempfindlichkeit. M. und W. 1907. 34.
- 2) Untersuchungen ueber einige Immunitaetsfragen. Berl kl W 1904.
- 3) Ueber Anaph durch Organ- u Tamosextrakte. Ztschr f Imm 1909. Bd II h. 1.
- 4) Versuche ueber Serumueberempfindlichkeit u Anaphy. Med, kl, 1909, 14.
- 5) Ueber Heufieberserum, 1905.
- 6) Zeitschrift f Imm, Forsch, 1909, Bd, 241.

dass die anaphylaktische Reaktion unter Berücksichtigung gewisser <sup>nt</sup>quantitativer Verhältnisse beim Meerschweinchen mit einer fast absoluten Sicherheit eintritt, so dass auch hier ein zum mindesten ebenso exaktes Arbeiten, wie auf einem jeglichen andern biologischen Gebiet, ermöglicht ist. Nach den Untersuchungen Friedbergers ist das Kaninchen zu diesen Zwecken weniger geeignet, da es etwa 400 mal weniger empfindlich ist. Bei anderen Tieren z. B. Hunden, Katzen, Ratten, Mäusen u. s. w. kommt es oft vor dass die Reaktion sehr undeutlich erfolgt oder ganz ausbleibt.

#### Die Symptomatologie des anaphylaktischen Shocks.

Das klinische Bild des anaphylaktischen Shocks gestaltet sich nach R. Otto folgendermassen: (zitiert nach Moro): "Einige Minuten nach der Reinjektion werden die Tiere unruhig; sie fangen an heftig und lebhaft an ihren Pfoten zu knabbern und sich an der Nase zu kratzen, wie wenn sie an dieser Stelle einen unausstehlichen Juckreiz spürten. Dieses krankhafte Jucken dauert in der Regel nur kurze Zeit, dann beginnt das Tier meist plötzlich unter gesteigerter Unruhe eigentümlich zu würgen und sich im Käfig bald hier bald dort hinzulegen, um schliesslich an einer Stelle ermattet liegen zu bleiben. Wenn man es nun aufrichtet, ist es nicht mehr imstande sich aufrecht zu halten. Meist erfolgt jetzt gleich unter Erbrechen und Abgang von Kot und Urin eine Reihe schwerster, stoss- und ruckweise auftretender Krampfanfälle, bei denen es häufig durch den ganzen Käfig geschleudert wird. Manchmal fehlen aber diese Krämpfe und das Meerschweinchen bleibt in seinem Lähmungsartigen Schwächezustand unter stark beschleunigter Herztaetigkeit und angestrengtesten Atembewegungen ohnmächtig auf der Seite liegen. Oft gehen die beiden genannten Krankheitsbilder in einander über und es schliessen sich dann die paralytischen Erscheinungen meist den Krampfanfällen an.. Friedemann hat ferner darauf aufmerksam gemacht, dass bei den kranken Tieren scheinbar eine ausserordentlich starke Hyperalgesie der Haut besteht. Bei genügender Serumdosis tritt in einem hohen Prozentsatz der Tiere in kürzester Zeit der Tod durch Atemlähmung ein. Diejenigen Tiere, die nicht untergehen, sitzen zwar noch

einige Zeit mit gestraubten Haaren da, befinden sich aber sehr bald wieder munter und zeigen am naechsten Tage meist ein voellig normales Aussehen". Die Cornealreflexe fehlen auf der Hoehe des Shocks. Der Tod ist nach Gay und Southard (Journ of med research 1908) ein Erstickungstod durch Atemstillstand.

Das oben geschilderte klinische Bild ergibt sich bei der intravenoesen Reinjektion von grossen Dosen. Weniger akut gestaltet sich das Symptomenbild bei der intraperitonealen oder subkutanen Reinjektionsweise. Nach Pfeiffer und Mita (Ztschr f. Imm., 1909, IV. H.6) tritt hier beim Meerschweinchen eine kurze Zeit nach der Reinjektion eine Erregung ein, die sich im Hin- und Herlaufen, Kratzen, Raespern, einzelnen klonischen Zuckungen aeussert. Die Erregung geht langsam in einen Laehmungszustand ueber.

Segale fand waehrend des anaphylaktischen Shocks eine Steigerung des Blutgehalts an H- Ionen und Amino-saeuren. Die Quantitaet des Urinstickstoffs war vermindert. Unmittelbar nach dem Shock war der N- Gehalt des Urins gesteigert.

Friedberger u Groeber (Ztschr f Imm, 1911, IX) sahen am Anfange des Shocks eine geringe Blutdruckssteigerung, die von einer kurzen Dauer war und der eine bedeutende Senkung folgte.

Ferner fanden Friedberger und Hattoch (Ueber das Verhalten des Komplements bei passiver und aktiver Anaphylaxie, Ztschr f Imm, 1909, III. H.6) eine unmittelbar nach der Reinjektion eintretende Verarmung des Bluts an Komplement. Waehrend der Komplementtiter bei normalen Tieren, wie auch bei sensibilisier- ten vor der Reinjektion 0,01 - 0,008 betrug, sank er nach der Reinjektion auf 0,02 - 0,04, <sup>das</sup> ist 50 - 70 % der Norm. bei den passiv anaphylaktischen Tieren sank der Komplementtiter noch mehr (von 0,01 auf 0,04 - 0,08). Eine reichliche Zufuhr von frischem Komplement sogleich nach der Reinjektion konnte den Eintritt des Shocks nicht verhindern.

Die Autoren schlossen daraus, dass die Giftigkeit der Eiweiss-Antiweiessverbindung durch den Zutritt des Komplements bedingt sei.

Weiter zeigten Friedberger und Hattoch (Berl. klin. Woch. 1909, 36, 1) den Einfluss intravenoeser Salzinjektionen auf die

aktive und passive Anaphylaxie), dass durch eine der Reinjektion unmittelbar vorhergehende Infusion von hypertotonischer Kochsalzloesung die Anaphylaxie bei aktiv und passiv anaphylaktisirten Tieren vermieden werden kann. Bei den nicht mit Salz behandelten Kontrolltieren trat die Anaphylaxie regelmaessig ein.. Da aber eine konzentrierte Kochsalzloesung in vitro die Komplementbindung verhindert, wie das durch die Versuche von Hektoen, Ruediger u a bewiesen ist, folgerten die Autoren, dass durch die Kochsalzinfusion auch im Organismus die Komplementverankerung verhindert oder verzoeigert wird.

Im Jahre 1909 wurde von Pfeiffer (Wien, klin Woch, 1909) konstatiert, dass waehrend des anaphylaktischen Shocks regelmaessig ein betraechtlicher Temperatursturz eintritt. Unmittelbar nach der zweiten Injektion faengt die Temperatur zu sinken an und erreicht innerhalb der ersten 2 Stunden ihr Minimum. Zuweilen kann die Temperatur um 5 - 6 ° Grad heruntergehen. Nach Braun, Friedberger und anderen ist dieser Temperatursturz eines der konstantesten anaphylaktischen Symptome und kann als das sicherste Kriterium des anaphylaktischen Shocks angesehen werden.

Otto (Zur Frage der Serumueberempfindlichkeit, Muench, med Wochen, 34. 1900) zeigte als erster, dass Meerschweinchen, die bei der Reinjektion einer grossen Serumdosis am Leben blieben, auf eine dritte, nach einiger Zeit ausgefuehrte Injektion, keinerlei krankhafte Erscheinungen aufwiesen. Diese Tatsache wurde spaeter von vielen anderen Autoren bestaetigt. Benedka und Steinhardt (de l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis - a - vis de sérum du cheval, Ann, de l'inst, Pasteur, 1907, 21) bezeichnen diesen Zustand der Unempfindlichkeit als "antianaphylaxie". Die Autoren fanden, dass man die Antianaphylaxie durch eine waehrend der ~~Injektion~~ Inkubation, also in der Zeit bis zum 9 Tage nach der ersten Injektion, ausgefuehrte einmalige Injektion grosser, oder mehrmaliger Injektion kleinerer Dosen erzeugen kann. Der Zustand folgt fast unmittelbar nach der Einspritzung, ist jedoch voruebergegender

Natur, indem sich solche Tiere wieder ueberempfindlich machen lassen. Nach Pfeifer soll die Antianaphylaxie auch dann eintreten, wenn sehr grosse Dosen eines andern Serums injiziert werden. Rosenau und Anderson mischten das Serum antianaphylaktischer Tiere mit pferdeserum in vitro und liessen dies Gemisch einige Zeit stehen. Die Injektion des Gemisches normalen Meerschweinchen erzeugt bei ihnen den Ueberempfindlichkeitszustand. Demnach hat das antianaphylaktische Serum keine neutralisierende Wirkung gegenueber dem Antigen.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der  
Anaphylaxie.

Der Sektionsbefund bei den Faellen mit akuterem Verlauf unterscheidet sich von jenen mit weniger akutem. In ersterem Falle steht bei den Meerschweinchen nach Auer und Lewis (La cause de la mort dans l'anaphylaxie aigue du cobaye; C. r. soc. biol., 1910, LXVIII) im Vordergrund des Befundes eine beträchtliche emphysematoese Bläehung der Lunge. Mikroskopisch erscheinen die Alveolar-raeume erweitert, ihre Waende sind oft zerrissen. Daneben findet sich eine Verengerung der Bronchien und Faltung ihrer Schleimhaut. Die Muskulatur der Bronchien zeigt eine wachserne Degeneration und scholligen Zerfall. Was nun die weniger akuten Faelle betrifft, so fehlt hier nach Pfeiffer (Aus Friedberger, Die Anaphylaxie, Kraus u Bresth, Hdb der Path u Ther im Krankh., II B. I. T. S. 925) die Lungenbläehung. Dagegen sind bei hochgradiger Hyperaemie zuweilen auch Ekchymosen der seroesen Haeute und eine intensive Roetung der Darmschleimhaut zu beobachten. Ucke fand bei den im Shock gestorbenen Meerschweinchen Veraenderungen im Nebennierenmark, naemlich eine im Giemsa praeparat hervortretende diffuse Gruenfaerbung des ~~Meerschweinchen~~<sup>Markzellen</sup>protoplasmas und zum Teil der Kerne. Er nimmt an, dass waehrend des Shocks das Adrenalin von den pleochromen Zellen fixiert wird, wodurch die Blutdrucksenkung und der Temperatursturz zustande kommen. Ueber den anatomischen Befund im Gehirn wird weiter die Rede sein.

---

1) Aus Friedberger, Die Anaphylaxie, Kraus u Bresth Hdb der Path u Therap im Krankh., II B. I. T. S. 925.

Das Wesen des anaphylaktischen Shocks,

Nach der Auffassung Friedbergers (Die Anaphylaxie, in Kraus u. Reusch, Hdb der spez. Path., II B. 1 T.) ist die Anaphylaxie eine Folge der Intoxikation durch giftige Eiweisspaltprodukte bei einer "excessiv beschleunigten parenteralen Verdauung". Unter dem Einfluss des, durch die erste Injektion dem Körper zugeführten Eiweisses - "Antigen" - (in an sich ungiftigen Dosen, bilden sich im Organismus im Laufe einer bestimmten Zeit spezifische Antikörper. Die Antikörper sind gerade auf das betreffende Antigen eingestellt. Bei der zweiten Injektion spaltet der Antikörper, unter Zuhilfenahme des Komplements, aus dem Antigen stark toxische Spaltprodukte ab, die, je nach der Dosis, die verschiedenen Erscheinungen hervorrufen. Nach Untersuchungen von Friedberger und Mita enthält nämlich das anaphylatoxinhaltige Serum regelmäßig Eiweisspaltprodukte, mit denen sich eine positive Biuretreaktion erzielen lässt.

Rusznyski (Die Änderung des antiphylaktischen Titers des Ser. bei der Anaph. D. med. Woch., 1912, 4) fand, dass der anaphylaktische Seruntiter während der anaphylaktischen Reaktion regelmäßig im Vergleiche zu den Kontrollversuchen deutlich gesteigert ist, was auch auf die Anwesenheit von Eiweisspaltprodukten im Serum zu dieser Zeit hinweist. - Ausserdem haben Schmidt und Fano durch parenterale Peptonzufuhr beim normalen Tier Vergiftungserscheinungen hervorgerufen, die denen der Anaphylaxie völlig gleich sind. Demnach steht die Anaphylaxie bei weitem nicht im Widerspruch mit der Immunität, wie man es ursprünglich ansah und schon durch den Namen andeutete. Beide Erscheinungen stellen, im Grunde genommen, einen durchaus identischen Prozess dar; die äussere Verschiedenheit ist nur durch die besonderen quantitativen Verhältnisse bedingt. Bei einer gewöhnlichen Infektion erfolgt die parenterale Eiweisseinverleibung allmählich und in äusserst kleinen Dosen, so dass die Infektion, im Vergleich zur Anaphylaxie, gewissermassen eine chronische Intoxikation mit Eiweisspaltprodukten darstellt. Friedberger nennt daher auch die Infektion eine "milde, protrahierte Form der Anaphylaxie, und die Anaphylaxie "eine extreme und akute Form der Infektion". Friedberger und Mita

(Ztschr, f Imm, 1911, X) ist es gelungen durch fortgesetzte Eiweissinjektionen bei Meerschweinchen das Bild einer typischen Infektionskrankheit hervorzurufen. Je nach der Dosis, dem Intervall zwischen den einzelnen Injektionen und Art der Zufuhr (subkutan, intraperitoneal oder intravenoes) - liessen sich die verschiedensten Fiebertypen erzeugen. Die Natur des Eiweisses spielt dabei keine Rolle. Die Einfuehrung von Serum-eiweiss und Bakterien verursacht immer die gleichen Symptome. Friedberger vermutet daher, dass jede Infektion durch ein und dasselbe Gift, das auch bei der Anaphylaxie das Bild beherrscht (das "Anaphylatoxin") hervorgerufen wird. Die Differenzen, zwischen den einzelnen Krankheiten werden nun durch folgendes erzeugt: 1) durch die Lokalisation des Erregers, 2) durch ~~ihre~~ biologische Verhalten, 3) durch das Verhalten des betreffenden Tieres. Zur weiteren Begrueundung dieser Auffassung hebt Friedberger den Umstand hervor, dass verschiedene Krankheitserreger, an ein und derselben Stelle lokalisiert, ein vollstaendig aehnliches Krankheitsbild zur Folge haben (z B pneumobacillus Friedlaenderi und Pneumococcus bei der croupoesen Pneumonie). Andererseits aber verursacht ein und derselbe Erreger, in verschiedenem Gewebe lokalisiert, eine ganz andere Krankheitserscheinung (Lupus, Lungentuberkulose, Miliartuberkulose u s w). Friedberger stellt aber durchaus nicht die Moeglichkeit des Vorkommens weiterer spezifischer Gifte bei den einzelnen Infektionskrankheiten in Abrede. Die Natur dieses gemeinschaftlichen Giftes ist noch nicht bekannt.

Richey (~~de la~~ De la réaction anaphylactique in vitro. C. r, soc biolog, 1909) mischte im Reagenzglas Krepitin mit Antikreplitinserum und injizierte das Gemisch Hunden. Dabei traten bei letzteren die typischen anaphylaktischen Erscheinungen ein.

Biedl und Kraus (Ztschr f Imm, Forsch, Bd, 4, H, 5) behandelten Meerschweinchen mit Pferdeserum, und fanden, dass gewisse Mengen von dem Serum eines so behandelten Meerschweinchen, gemischt in vitro mit Pferdeserum, normalen Tieren eingespritzt, den typischen anaphylaktischen Shock hervorriefen.

Friedberger (Weitere Unters. ueber Eiweissanaphylaxie, Zeitschr. f. Imm., Forschg., Bd 4. v.5) stellte fest, dass zur Erzeugung des anaphylaktischen Giftes die Gegenwart dreier Komponenten (Antigen, Antikoerper u. Komplement) notwendig sei. Er benutzte 1) als Antigen - Hammelserum, 2) als Antikoerper - gegen Hammelserum eingestelltes Kaninchenserum, 3) als Komplement - frisches Meerschweinchenserum. Die durch die Einwirkung von Hammelserum auf Kaninchenserum entstandenen Praezipitate wurden abzentrifugiert, mehrmals gewaschen und auf 18 - 24 Stunden mit dem Komplement in Kontakt gebracht. Das nun vom Praezipitat voellig befreite Meerschweinchenserum wurde normalen Meerschweinchen intravenoes injiziert. Es ergab sich, dass das Serum so toxisch geworden war, dass die Tiere akut, unter schweren anaphylaktischen Erscheinungen, innerhalb weniger Minuten, zugrunde gingen. Die Verarmung des Bluts an Komplement war dabei sehr gering. Die Giftwirkung der Abgusses wurde durch ein 20 Minuten dauerndes Erhitzen bei 65 aufgehoben. Wurde bei den Kontrollversuchen eine der Komponenten durch physiologische **NaCl**-Loesung ersetzt, so trat keine Reaktion ein.

Pfeifer und Mita (Exper, Beitrage zur Kenntniss der Eiweiss-Antieiweiss-reaktion. ztschr. f. Imm., 1910. VI) haben nachgewiesen, dass ein Gemisch von Serum eines anaphylaktischen Tieres mit dem entsprechenden Antigen regelmaessig biurete Reaktion gebende Eiweisspaltprodukte enthaelt; wobei die Faehigkeit des Serums mit dem Antigen Spaltprodukte zu bilden, mit dem Ueberempfindlichkeitszustande parallel geht: den hoechsten Gehalt an solchen Stoffen erreicht das Serum-Antigengemisch zur Zeit, wo die Ueberempfindlichkeit am schaerfsten ausgepraegt ist.

Pesci (La nouvelle théorie de l'anaphylaxie. Jour. de physiologie et path. gen., XIX) bestreitet die Auffassung Friedbergers: er fuehrt den ganzen Vorgang auf kolloid-chemische Prozesse zurueck. Nach dem Autor besteht der anaphylaktische Shock aus 3 Phasen: 1) das eingefuehrte Antigen verursacht eine Modifikation der Serum-kolloide, indem es mit diesen eine besondere Verbindung bildet, die sich durch eine besondere Affinitaet gegenueber dem Antigen auszeichnet. 2) die Gewebszellen

werden durch dieses neue Produkt zur Bildung identischer Substanzen stimuliert, die dieselbe Beschaffenheit und dieselbe Affinität dem primären Antigen gegenüber besitzen.

3) bei der zweiten Injektion reagiert das Antigen mit den veränderten Kolloiden. Es bildet sich eine Flockung, die zur Trombenbildung in den Kapillaren führt: beim Meerschweinchen in den Lungenkapillaren, beim Menschen in der Haut, beim Hunde im Darm und in den Nieren. Diese Trombenbildung ist es, die das ganze Bild des Anaphylaktischen Shocks verursacht. Der Autor fügt keine neuen Tatsachen zur Begründung seiner Theorie hinzu; er versucht nur die schon bekannten Tatsachen durch seine Theorie zu erklären. Die von Besredka erzeugte Hemmung des anaphylaktischen Shocks durch Narkose erklärt Pesci dadurch, dass während der Narcose eine Bereicherung des Bluts, der Lungen und Leber an Lipoiden stattfindet, die aus den Nervenzellen des Gehirns stammen, und die Flockung durch bessere Wasseraufnahme der Kolloide verhindert die. Durch diese Auffassung sei die Verhinderung des Shocks durch Lipoidinjektionen, die von Achard und ~~Handin~~ nachgewiesen wurde, ebenfalls erklärt.

Pesci führt somit den ganzen Vorgang auf das physikalische Verhalten der Kolloide des Bluts zurück. W.H. Schultz und Dale nehmen an, dass es nicht die Veränderungen des ~~Bluts~~ im Blute, sondern in den Zellen anderer Gewebe sind, die das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks verursachen. Der erste von den Autoren führt als Beweis für diese Annahme die Ergebnisse seiner Versuche mit isolierten Organen an; er fand, dass die Muskelfasern der Blase und des Darms vom Meerschweinchen auf die Wirkung eines artfremden Serums mit einer Kontraktion reagieren. Die Muskelfasern oder Peptons eines sensibilisierten Tieres reagieren intensiver auf das entsprechende Antigen als die eines nicht sensibilisierten. Dale (zitiert nach Kritschew und Euerger. Wratschewnoje Obosrenije №2. 1922) ~~versetzte die Uteri der Meerschweinchen und befreite~~ *von Blut* durch Auswaschen des Bluts von der a. abdominalis aus die Uteri von normalen und sensibilisierten Meerschweinchen und stellte sie in ein Gefäß mit 250 cc. Ringerscher Flüssigkeit. Die Organe wurden dann unter die Einwirkung von artfremdem Serum ~~versetzt~~.

versetzt.. es stellte sich heraus, dass der Uterus eines aktiv oder passiv sensibilisirten Meerschweinchens sofort auf die Zufuhr von 0,1, 0,025 oder sogar 0,0025 ccm des entsprechenden Antigens in 250 ccm Ringerscher Loesung mit starken Kontraktionen reagirt. Bei normalen Tieren hatte sogar die Anwesenheit von 1 ccm artfremden Eiweisses keine Kontraktionen zur Folge. Coca (Ztschr. f. Imm, Bd, 20), Menwaring (Ztschr f Imm, 1911, Bd, 8), Fennyversy und Freund (Ztschr, f. Imm, 1914, Bd, 22) ersetzten das Blut von aktiv und passiv sensibilisirten Meerschweinchchen durch defibriniertes Blut von normalen Tieren; (die Tiere behielten dabei ungefaehr 1,5 % des eigenen Bluts) und injizierten ihnen das entsprechende Antigen . Die Tiere reagierten trotzdem mit deutlich anaphylaktischen Erscheinungen. Die Autoren nehmen an, dass es ausschliesslich die Veraenderungen des Dispersitaetsgrades der Zellcolloide, nicht des Bluts, ist, die den anaphylaktischen Shock verursachen . Writschewsky und Buerger (Wratschebnoje Obosrenije N°2, 1922, 5, 73) injizierten Froeschen, die mit Ringerscher oder Ringer-Loekscher Fluessigkeit durchspuelt waren, Substanzen, die eine Veraenderung des Dispersitaetgrades der Kolloide hervorrufen, wie Salvarsan, Serum von Warmbluetern u s w. Sie fanden, dass bei solchen Froeschen dieselben Vergiftungserscheinungen eintraten wie bei normalen, nur war die Lebensdauer der letzteren nach der Iniektion eine bedeutend laengere als der ersteren. Die Wirkung des operativen Eingriffs bei den ersteren, den sogenannten "Salz-froeschen", wurde dabei genau beruecksichtigt, indem Vorversuche an 53 Froeschen gemacht wurden um ihre Lebensdauer zu studieren. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Colloide des Bluts eine schuetzende Wirkung gegenueber dem Zellprotoplasma haben, indem sie einen Teil des Gifts absorbieren . Bei der Anaphylaxie haben die Veraenderungen des Dispersitaetgrades gerade der Kolloide des Bluts, wie auch diejenigen der Gewebszellen, eine Bedeutung. Das Blut wirkt ablenkend, antitoxisch und schuetzt somit die Zellkolloide vor den giftigen Substanzen.

#### Die Pathogenese des anaphylaktischen Shocks.

Die zahlreichen Theorien ueber die Pathogenese der anaphylaktischen Reaktion, bzw ueber die Angriffsstelle des anaphy-

laktischen Gifts, kann man in zwei grosse Gruppen zusammenfassen. In die eine gehoeren alle die Theorien, die einen zentralen Ursprung der anaphylaktischen Reaktion annehmen, waehrend die andern die spezifische Wirkung des Gifts in den Vordergrund stellen. Die meisten dieser Theorien haben als Arbeitshypothesen zur Entdeckung einer Reihe von Tatsachen gefuehrt. Die ersteren Theorien fuehren die bei der anaphylaktischen Reaktion eintretenden Erscheinungen auf die Wirkung des Gifts auf die nervoesen Zentralorgane zurueck, waehrend die anderen auf die peripheren Nervenendigungen, glatte Muskulatur, Lunge, Leber u s w aufmerksam machten.

Ein Anhaenger der zentralen Theorie war schon Ch. Richet (De l'anaphylaxie et de toxogénèse, Ann. de l'inst Pasteur 1908). Er stellte sich die Sache in folgender Weise vor: die unter dem Einfluss der ersten Injektion neugebildete Substanz, das sogenannte Toxogenin, wird vorwiegend am Nervengewebe des Gehirns fixirt; seine Bindung mit dem reinjizierten Antigen fuehrt zur Bildung des anaphylaktischen Gifts ("Apotoxin"), das, da es im Hirngewebe gebildet wird, letzteres vor allen Dingen angreift und solcherweise die schweren Erscheinungen zustande bringt. Der Autor spritzte Hunden ein Gemisch von Krepitin (eine eiweissartige Substanz), gewonnen aus der Pflanze *Hura crepitans*) und dem Gehirnextrakt eines an krepitinanaphylaxie untergegangenen Hundes. Die bei der Injektion dieses Gemisches eintretenden Erscheinungen waren schwerer als die bei der Injektion des Gemisches von Krepitin und Serum desselben Hundes. Weiter zeigte Richet (Mesure de l'anaphylaxie par le dose émétisante, C;r soc, biol, 1907), dass waehrend des anaphylaktischen Zustandes die Tiere nicht nur gegen spezifische Antigene, sondern auch gegen Nervenschaedlichkeiten ueberhaupt, sensibilisirt sind. So war die Brechdosis (dose émétisante) von Apomorphin bei anaphylaktisirten Hunden viel niedriger als bei normalen. Der Autor schloss daraus, dass die betreffenden Zellen des verlaengerten Marks (Brechzentrum) wohl durch die Einfloessung des Toxigenins leichter fuer Gifte angreifbar geworden waren.

Abelous & Pardier, die frueher eine besondere Affinitaet der Gehirnsubstanz gegenueber Urohypotensin gefunden

hatten, machten folgende Versuche (Affinité de l'urohypotensin pour la substance cerebrale; le cerveau comme source principale de la substance anaphylactigène. C. r. d. l. soc. biol. 1910): Einem an Urohypotensinvergiftung zugrunde gegangenen Kaninchen entnahmen sie Gehirn, Nieren, Leber und Muskeln. Als sie nun die Extrakte dieser Organe normalen Kaninchen injizierten, traten Vergiftungserscheinungen nur bei der Injektion des Gehirnextrakts ein, waehrend die andern Organextrakte und Sera keine Erscheinungen hervorriefen. Weiter injizierten die Autoren Kaninchen den Gehirnextrakt eines mit Urohypotensin vergifteten Kaninchens in eine Vene und nach 20 Minuten eine fuer ein normales Kaninchen nicht toedliche Dosis Urohypotensin. Der Tod trat ein unter anaphylaktischen Erscheinungen. Die Obduktion ergab unter anderem eine starke Hyperaemie des Gehirns, besonders der Gehirnbasis.. Diejenigen Tiere aber, die mit einem andern Organextrakt (Leber, Muskeln u. s. w) vorbehandelt waren, zeigten viel schwaechere Erscheinungen und blieben am Leben. Daraus zogen die Autoren den Schluss, dass das Gehirn allein das Urohypotensin fixiere. In einem viel hoeheren Grade als die andern Organe stapelt das Gehirn, das "Toxogenin" oder "Anaphylaktogen" auf. Die anaphylaktischen Erscheinungen werden hauptsaechlich durch die Affinitaet des Gehirns gegenueber dem Anaphylaktogen zustande gebracht.

Achard & Flandin (Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique. C. r. d. l. soc. biol. 1910) injizierten normalen Tieren Extrakte verschiedener Organe von Tieren, die an Anaphylaxie zugrunde gegangen waren. Dabei ergab sich, dass die Injektion des Gehirnextrakts (besonders des verlaengerten Marks) bestaendig einen typischen anaphylaktischen Shock zur Folge hatte, waehrend dieses mit den Extrakten anderer Organe nicht der Fall war. Ihre Folgerung war, dass das toxische Prinzip der Anaphylaxie, wenigstens zum groessten Teil, vonden Nervenzentren gebunden wird.

Besredka (Du mécanisme de l'anaphylaxie vis à vis du sérum de cheval; Ann. de l'inst. Pasteur, 63, 1908) fasste urspruenglich den Mechanismus der Anaphylaxie in folgender Weise:

auf: Die anaphylaktische Substanz besteht eigentlich aus zwei koerpern - 1) dem Sensibilisinogen, einer thermostabilen, bei einer halbstuendigen Erhitzung bei 100° unveraenderlichen Substanz, die die entstehung der Sensibilisine, der eigentlichen anaphylaktischen Reaktionskoerper, bedingt, und 2) dem Antisensibilisin, das sich bei der Reinjection mit dem Sensibilisin vereinigt. Das Sensibilisin kreist frei im Blute (was durch die Moeglichkeit der passiven Anaphylaxie bewiesen ist), fixiert sich aber in gleichem Maasse, als es sich bildet, an gewisse Zellelemente des Zentralnervensystems. Der Autor erhielt bei der Reinjektion der anaphylaktischen Substanz unter die dura mater der sensibilisirten Tiere schwere erscheinungen, mit bei weitem niedrigeren Dosen als bei irgendwelcher andern Injektionsweise. Wenn aber die Tiere waehrend der Probeinjektion und nachdem narkotisiert werden, trat der anaphylaktische Shock nicht ein, . Analog dem, wie ein chloroformirtes Tier nicht mehr durch Kokain, Strychnin oder Ammoniaksalze, den spizifischen Nervengiften angegriffen werden kann, scheint die Narkose auch gegen Anaphylaxie zu schuetzen. Nach der Auffassung Besredka's geschieht dieses in folgender Weise: die Aethernarkose verhindert nicht die Vereinigung des Antigens mit dem betreffenden Antikoerper, dafuer spricht der Zustand der Antianaphylaxie, der auch durch die Reinjektion unter Narkose bewirkt wird; es wird aber durch die Narkose eine gewisse Unempfindlichkeit der Nervenzellen gegen das anaphylaktische Gift erzielt (Besredka: Comment empêcher l'anaphylaxie? C. r. soc, biolog, 1907, 62); ; Comment peut on combattre l'anaphylaxie? Ann, d l'inst, Pasteur, 1907, 21; Des moyens d'empêcher la mort subite produite par injection repetées du sang ou des microbes dans la circulation générale, C,r, soc biol, 1909; 67; De l'anaphylaxie, Ann, Past, 1909, 23; Des moyens d'empêcher les troubles anaphylactique, C, r soc, biol 1909, 3; Du mécanisme de l'antianaphylaxie, Ann, de l'ins Pasteur, 1907; 21).

Von der Auffassung Besredka's ausgehend, versuchte Nadejde (Recherches experimentales sur l'antianaphylaxie sérique

A

C, r soc, biolog, 1910) durch die Mischung von Sensibilisin (erhalten aus der Gehirnemulsion des mit dem betreffenden Antigen sensibilisirten Tieres) und Antisensibilisin (dem betreffenden Antigen) eine Substanz zu erhalten, die keine Anaphylaxie bei den mit dem entsprechenden Antigen sensibilisirten Tieren hervorrufen sollte. Das Antisensibilisin sollte demnach von dem in der Gehirnemulsion enthaltenen Sensibilisin gebunden und dadurch in seiner Wirkung neutralisirt werden. Seine Versuche verliefen positiv in dem Sinne, dass die Injektion des Gemisches von Antigen und Gehirnemulsion tatsaechlich keine anaphylaktischen Erscheinungen hervorbrachte, waehrend bei der Injektion des Gemisches von Antigen und Serum die Reaktion ungestoert eintrat.

Achard & Flandin (Variations de la toxicité des centres nerveux dans l'anaphylaxie. Action préservative de la lécithine. C. r. soc, biol, 1911) injizierten unmittelbar vor der Probeinjektion den Versuchstieren intramusculaer oder intraperitoneal Lipoidsubstanzen (Ovolezithin). Der Effekt der Injektion war, dass der anaphylaktische Shock bei der zweiten Injektion des Antigens nicht eintrat. Eine vorbergehende Lipoidinjektion schuetzt also das Gehirn, - wie es auch mit einigen anderen Giften des Zentralnervensystems der Fall ist, - vor dem anaphylaktischen Gifte.

Friedberger und Groeber (Der Einfluss der Trepanation und der Vagusdurchschneidung auf die Anaphylaxie beim praeparirten Meerschweinchen; Ztschr f Imm, 1913, XIX) fanden, dass der anaphylaktische Shock nicht eintritt, wenn der zweiten Injektion eine Trepanation oder Durchschneidung der beiden N. Vagi bei den praeparirten Meerschweinchen vorausgeht. Die Autoren weisen darauf hin, dass durch die Trepanation der vermehrte Hirndruck mit konsekutiver Reizung des Atemzentrums verhindert wird, wie es auch bei einer Reihe von chemischen Giften der Fall ist, bei denen der Tod durch Erstickung infolge Reizung des Atemzentrums erfolgt.

Abelous & Bardier (C. r, de l'acad, des sciences, 3, VI; 1912) machten folgende Versuche: das Extrakt eines normalen

Kaninchengehirns, das 18 Stunden einer Autolyse unter aseptischen Bedingungen ausgesetzt war, wurde in geringen Dosen normalen Kaninchen injiziert. Schon 20 Stunden nach der Injektion war bei letzteren eine starke Ueberempfindlichkeit gegenueber Urohypotensin eingetreten. Die Injektion von normalem, nicht antolysirtem Kaninchengehirn hatte keine solche Ueberempfindlichkeit zur Folge. Das Extrakt einer der Autolyse ausgesetzten Leber hatte ebenfalls viel leichtere Erscheinungen hervorgerufen. Eine antolysirte Muskelsubstanz hatte wohl eine staerkere sensibilisirende Wirkung, als die der Leber, jedoch war auch sie schwaecher als beim Nervengewebe. Nach der Meinung der Autoren erzeugt beim anaphylaktischen Versuch die erste Injektion eine Degeneration der Nervenzellen, die eine Autolyse des Nervengewebes zur Folge hat. Die Produkte der Autolyse werden in den Zellen des Organismus, besonders in denen des Nervensystems aufgespeichert und bilden die von Richet als Toxogenin bezeichnete Substanz. Bei der zweiten Injektion verbindet sich das Toxogenin mit dem betreffenden Antigen; es entsteht das anaphylaktische Gift: "Apotoxin" -, das den anaphylaktischen Shock verursacht.

Von dieser Voraussetzung ausgehend machte Soula (Sur le mécanisme de l'anaphylaxie; Modifications du coefficient d'autoproteolyse dans les centres nerveux et modifications des urines après l'injection d'un antigène, C. r., soc, biol, 1 1913) folgende Versuche: 1) er bestimmte den Koeffizienten der Autoproteolyse (das Verhaeltnis der Amine zum Gesamtstickstoff  $N_2 \cdot N_3 : N_4$ ) des Gehirns von Kaninchen, die 23 - 25 Tage vorher eine Einspritzung eines Antigens erhalten hatten; in dieser Zeit befinden sich naemlich die Kaninchen in einem am meisten sensibilisirten Zustande. Es stellte sich dabei heraus, dass der Koeffizient der Autoproteolyse des Gehirns und Rueckenmarks gegenueber der Norm gesteigert war. Im sensibilisirten Zustande betrug der Koeffizient der Autoproteolyse 8 - 9 (normal 6). Der hoechste Koeffizient der Autoproteolyse war bei denjenigen Kaninchen zu konstatiren, die am 17 - 20 Tage nach der ersten Injektion getoetet wurden; also zu einer Zeit, in der der Sensibilisationsgrad des Kaninchens sein Maximum erreicht.

Es fand also tatsaechlich ein Abbau der Nervensubstanz statt.

Weiter bestimmte der Autor den Gesamtstickstoff des Urins waehrend des anaphylaktischen Zustandes und fand, dass die N<sub>2</sub>-Ausscheidung zu dieser Zeit (10 - 20 Tage nach der ersten Injektion) gesteigert war. Weiter fand Soula (Sur le mécanisme de l'anaphylaxie. Anaphylaxie et savons. c. r. d. l. soc biolog. 1913)†, dass der Gehalt des Gehirn und Bluts an Fetten und Lipoiden waehrend des anaphylaktischen Zustandes abnimmt, der Gehalt an Seifen ist dagegen gesteigert. Er bestimmte 1) den Seifen- Fett- und Lipoidgehalt in Gehirnen, die einer aseptischen Autolyse ausgesetzt waren. Es stellte sich heraus, dass der Gehalt an Seifen proportional der Dauer der Autolyse steigt; 2) den Seifen - Fett- und Lipoidgehalt in Gehirnen und Blut von Tieren, die mit Urohypotensin sensibilisirt waren. Dabei konnte er beobachten, dass waehrend des anaphylaktischen Zustandes der Gehalt an Seifen im Blut und Gehirn zunimmt, der Lipoidgehalt aber abnimmt. Soula zieht dabei in Betracht die von Abelous und Bardier festgestellte Tatsache, dass die Decalcification der Nervenzentren diese besonders empfindlich mache und nimmt an, dass die Saponification als Ursache der anaphylaktischen Ueberempfindlichkeit aufzufassen sei, da Seifen energische decalcificirende Agentien sind.

Abelous und Soula (sur la répartition de l'azote et du phosphore dans le cerveau des lapins normaux et anaphylactisés. Deductions sur le mécanisme de l'anaphylaxie, C. r, d l soc, biol, 1914) untersuchten die Verteilung des Stickstoffs und Phosphors im Gehirn normaler und anaphylaktisierter Kaninchen. Antigen - Urohypotensin .. Sie beobachteten 1) eine Steigerung der Quantitaet der Lipoide im Gehirn sensibilisierter Tiere. Dabei war das Quantum der Stickstoff- und Phosphor-enthaltenden Lipoide nicht vergroessert; sie gehoerten also zu der N- und Ph- freien Gruppe, das heisst hauptsaechlich das Cholesterin, die neutralen Fette, Seifen und Fettsaeuren.. Das Cholesterin und die neutralen Fette kommen dabei aber in einer sehr geringen Quantitaet vor; hauptsaechlich sind es die Seifen und Fettsaeuren, die im Gehirn anaphylaktisierter Tiere angehaeuft sind. 2) eine Bereicherung der Nervensubstanz an Phosphor-enthaltenden Proteiden (Nucleoproteiden), was fuer

Zellneubildungen zu sprechen scheint. Nach der Auffassung der Autoren kommt unter dem Einfluss des Antigens, das sich an die Nervenzentren fixiert, eine Reihe von Alterationen der Nervenzellen zustande - eine Autolyse; letztere hat ihrerseits ein Freiwerden von Polypeptiden Fettsauren und Seifen in abnormer Quantitaet zur Folge. Die decalificirenden Seifen und Fettsauren entnehmen den Nervenzentren das Calcium, wodurch eine Ueberempfindlichkeit gegenueber toxischen Substanzen zustande kommt. Die Ueberempfindlichkeit koenne aber auch durch die Anwesenheit von jungen, weniger resistenten Zellen bedingt sein. Ausserdem haben Abelous und Bardier (L'autolyse des centres nerveux dans la période de sensibilité anaphylactique démontrée par la réaction d'Abderhalden, C.r, soc, biolog, 1914) das Serum von Kaninchen, die mit Urohypotensin sensibilisirt waren, auf Gehirnabbauprodukte nach der Abderhaldenschen Methode untersucht. Es zeigte sich ein Abbau von Gehirnssubstanz, der am 20. Tage nach der ersten Injektion sein Maximum erreichte; vom 20. Tage an begann die Reaktion schwaecher zu werden; am 35. Tage nach der ersten Injektion war sie negativ.

Unter den Autoren, die einen peripheren Ursprung der anaphylaktischen Reaktion annehmen, sind in erster Linie Biedl und Kraus zu nennen. Sie haben (Exper, Studien ueber Anaphyl, W. kl, Woch, 1909) den Blutdruck bei Hunden waehrend des anaphylaktischen Shocks gemessen und fanden, dass im Vordergrunde der Symptome eine starke Blutdrucksenkung steht. Die Hunde wurden mit 3 - 5 ccm Pferdeserum vorbehandelt; die intravenoese Reinjektionsdosis betrug 10 ccm. Unmittelbar an die zweite Injektion schloss sich konstant eine Senkung des arteriellen Blutdrucks (von 120 - 150 mm, Hg auf 80 - 40 mm) an. Mit dem Abklingen der uebrigen Symptome stieg auch der Blutdruck allmaehlich innerhalb 24 Stunden wieder zur Norm. Unter der Narkose blieben wohl die groeberen anaphylaktischen Erscheinungen (Exaltationszustand, Brechbewegungen, Harn- und Kotentleerungen) aus, die Blutdrucksenkungskurve zeigte dabei jedoch ihren typischen Verlauf. Die Narkose sollte, nach der Meinung der Autoren, nur die groeberen, sinnlich leichter wahrnehmbaren Erscheinungen markieren, waehrend der Ablauf der Reaktion selbst unbeeinflusst bleibt.

Die cerebralen Erscheinungen werden als von einer Gehirn-anaemie bedingt angesehen. Die Blutdrucksenkung ist nicht auf die Schaedigung des Herzens zurueckzufuehren; denn seine Taetigkeit ist waehrend des Shocks kraeftig und regelmaessig; auch ist dabei die Reizung des Vasomotorenzentrums ohne Einfluss, ebenso die Reizung der peripheren Splanchnicusenden und die Zufuhr von Adrenalin. Dagegen beseitigt die Zufuhr von Chlorbarium die Blutdrucksenkung und verhindert sogar bei einer der Reinjektion vorhergehenden Zufuhr ihr Eintreten. Nach den Untersuchungen von Boehm wirkt aber das Chlorbarium direkt erregend auf die glatte Musculatur. Deshalb schlossen Biedl und Kraus, dass alle klinischen Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks auf einer Laehmung des peripheren vasomotorischen Apparats beruhen.

Auer und Lewis (La cause de la mort dans l'anaphylaxie aigue du cobaye. C. r. Soc, biolog, 1910) fuehren auch das anaphylaktische Symptombild auf eine periphere Ursache zurueck, und zwar auf einen tetanischen Krampf der glatten Muskulatur der Bronchialen. Sie weisen darauf hin, dass waehrend des anaphylaktischen Shocks die Lungenblaehung mit maximal geblaekten Alveolen und krampfhaft verengten Bronchialen beim Meerschweinchen das Bild beherrscht. Die Injektion von 0,5 - 1,0 mg Atropin soll beim Meerschweinchen die schweren Erscheinungen zum Teil beseitigen. Die Autoren nehmen auf Grund dessen eine direkte Einwirkung des Giftes auf die glatte Muskulatur der Bronchiolen des Meerschweinchens an.

Spaeter ist jedoch von Friedberger und Mita nachgewiesen worden, dass unter der Einwirkung von Atropin die Lungenblaehung wohl ausbleibt, die betreffenden Versuchstiere aber doch zugrunde gehen. Die Autoren nehmen an, dass der Bronchialmuskelerkrampf nicht als die alleinige Ursache des anaphylaktischen Todes anzusehen sei.

Bealieu & Villaret (Note sur l'examen anatomo-pathologique de quelque chien en intoxication anaphylactique. C. r, soc, biolog, 1911) untersuchten die Gehirne von 4 Hunden, die mit Krepitin und Congestin anaphylactisirt waren und am Shock zugrunde gingen. Sie fanden weder im Gehirn, noch im Bulbus,

noch im Rueckenmark irgend welche Veraenderungen der Nervenzellen oder Nervenfasern (Faerbung nach Nissl und Cajal). Die Meningen, die Blutgefasse und die Neuraglia zeigten keine Abweichungen vom normalen Bilde.

A. Rachmanow (Lésions nerveuses dans l'anaphylaxie vermineuse et sérique, C, r., soc, biolog, 1913. 25, X) untersuchte das Gehirn und Rueckenmark von Meerschweinchen, die entweder dem Shock unterlegen waren oder sofort, als sie sich von den schweren Erscheinungen zu erholen anfangen, getoetet wurden. Die Meerschweinchen wurden mit Hydatiden- und Ascariden-Fluessigkeit sowie mit Pferdeserum behandelt. Rachmanow konnte folgendes konstatiren: bei Tieren, die sehr schnell (innerhalb 3 - 10 Minuten) am anaphylaktischen Shock zugrunde gingen, war es unmoeglich mit den Methoden der modernen histologischen Technik irgendwelche Veraenderungen am Nervensystem nachzuweisen. Diejenigen Meerschweinchen aber, die dem anaphylaktischen Shock 20 Minuten und laenger ausgesetzt waren, zeigten sehr markante Laesionen am Nervensystem. Im Rueckenmark liessen sich schwerere Veraenderungen feststellen als im Gehirn. Sie waren um so markanter, je schwerer und von laengerer Dauer die anaphylaktischen Erscheinungen waren. Der Autor fand Veraenderungen in den Nervenzellen, der Neuraglia und den Nervenfasern. Bei leichteren anaphylaktischen Erscheinungen war in den Zellen in gewissem Grade eine Chromatolyse zu beobachten: an Stelle der Nissl'schen Koerperchen befanden sich eine grosse Menge sehr feiner Granulationen (granulations très fines), die sich mit Methylenblau faerbten. Zuweilen waren die Granulationen in solche Gruppen geordnet, dass sie in der Dichte des Protoplasmas eine Art von Netz bildeten; an einigen Stellen waren sie <sup>so</sup> zusammengehaeuft, dass sie die Zelle undurchsichtig machten. Zuweilen waren in den Zellen besondere intraprotoplasmatische Bildungen zu finden, die an die Holmgrenschens Kanaelchen erinnerten. Sie waren zuweilen gerade, zuweilen eingebuchtet; und man konnte sie an einem Ende der Zelle sowie durch's ganze Protoplasma disseminirt, ~~sehen~~ <sup>sehen</sup> Bildungen lassen sich mit den verschiedensten Fixations- und Faerbemethoden nachweisen; sie koennen deshalb nicht als kuenstliche Produkte angesehen werden. Bei leichteren Graden des Shocks behielt der Kern seine Stellung und Form, waehrend er in schwereren Faellen an die

Peripherie gedraengt und geschrumpft war; der Nucleolus erschien deformiert. Auch waren in schwereren Faellen die Neurofibrillen verschwunden, in leichteren waren sie erhalten. Die Nervenfasern erschienen zuweilen gequollen und zwar in unregelmässiger Weise. Auch waren in schwereren Faellen die von Alzheimer beschriebenen amoeboiden Elemente der Neuraglia im Gehirn und Rueckenmark nachzuweisen. Ebenfalls war ein leichter Grad von Neuronophagie zu konstatieren; die Zellen der Neuraglia zeigten an diesen Stellen jedoch keine Granulationen. Die Veraenderungen treten deutlicher zum Vorschein bei der Serumanaphylaxie; weniger deutlich sind sie bei der Behandlung der Tiere mit Hydatilenfluessigkeit. Sobald sich das Tier vom Shock zu erholen anfaengt, beginnt sogleich die Wiederherstellung der Nervenzelle.

Friedberger und Groeber (Ztschr f d ges exp Med, Bd 21, 43/6) machten folgende Beobachtungen: Bei intravenoesen Injektionen von Antihammelkaninchenserum gehen Meerschweinchen akut unter dem Bilde der Anaphylaxie zugrunde. Wenn man hingegen in die Carotis dem Herzen zu injiziert, entstehen Manege- und Rollbewegungen und Stoerungen von Augenbewegungen. In dem nach Nissl untersuchten Gehirne von 6 Meerschweinchen, die nach carotal-zentraler Injektion die letztgenannten Erscheinungen gezeigt hatten, waren auch anatomische Veraenderungen nachweisbar, deren Sitz ausnahmslos die Medulla oblongata, nicht das Kleinhirn und auch nicht das Grosshirn war. Die Veraenderungen wurden von den Autoren als necrotische aufgefasst. An den Ganglienzellen begegnet man Nissls "Inkrustation der Golginetze". Wiederholt finden sich Lichtungsbezirke und Ansammlung von Leukozyten, sowohl intravaskulaer als auch extravaskulaer, die in den Gefaessscheiden und im Gewebe zerstreut liegen. Die histologischen Veraenderungen waren, dem Halbseitencharakter der klinischen Erscheinungen entsprechend, teils rein, teils ueberwiegend einseitig. Dieselben klinischen Symptome und auch entsprechende anatomische Veraenderungen traten bei einem Meerschweinchen auf, das 1 ccm normales Rinderserum carotal-zentral erhalten hatte.

Die weiteren Versuche mit Kaninchen ergaben dieselben Resultate. Ferner zeigten die Autoren, dass der gewöhnliche anaphylaktische Shok ähnliche Veränderungen im Gehirn der Versuchstiere zur Folge hat.

## II. Eigene Versuche.

Meine eigenen Untersuchungen beschränkten sich auf die histologische Untersuchung von Gehirnen an Anaphylaxie zu Grunde gegangener oder während des Shokes getöteter Tiere. Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen und Kaninchen benutzt. Als Antigen diente Rinderserum. <sup>Die</sup> Versuche zerfallen demnach in zwei Abschnitte

- 1) Erzeugung der Anaphylaxie.
- 2) Mikroskopische Untersuchung.

### Methodik des anaphylaktischen Versuches.

Der anaphylaktische Versuch besteht aus zwei Teilen:

- 1) Aus der Vorbehandlung und
- 2) der Probe, die sich in der anaphylaktischer Reaktion äussert.

Die Vorbehandlung besteht in der Sensibilisierung des Versuchstieres mit dem entsprechenden Antigen. Es kann die Sensibilisierung in verschiedener Art und auf verschiedenem Wege erfolgen. Die Dosis der sensibilisierenden Substanz hängt von der betreffenden Tierspecies ab.

Für Meerschweinchen empfiehlt OTTO <sup>1)</sup> eine einmalige ~~sub~~ subcutane oder intraperitoneale Injektion. Auch kann man nach ROSENAU u. ANDERSON <sup>2)</sup> eine intrakardiale oder intravenöse Einspritzung anwenden. Letzere Autoren schreiben eine sensibilisierende Wirkung <sup>auch</sup> der intracerebralen Injektion zu. Die Injektionsdosis ist ausserdem von der Natur des Angewandten Antigens abhängig. Nach DOERR u. RUSS <sup>3)</sup> genügen zur Sensibilisierung 0,00001 cem. Rinderserum einmal intravenös injiziert. Die mit

1) Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. M.med.Woch. 34. 1900.  
2) Aus MORO Exp. u. klin. An..  
3) Studien über Anaph. II.Ztsch.f.Imm.Forschg. Bd.II. H.I.

Toxinen oder Antitoxinen beladenen Sera können in kleineren Dosen angewandt werden. Nach ROSENAU u. ANDERSON soll die Sensibilisierung bei subkutaner Injektionsweise mit 0,001 ccm. Rinderserum regelmässig gelingen. MORO<sup>1)</sup> empfiehlt jedoch der Sicherheit halber 0,01 ccm. anzuwenden. Nach FRIEDBERGER hat bei dieser Dosierung die sichersten und gleichmässigsten Resultate erhalten. Einige Autoren (OTTO, BRIOT u. AYNAUD, WEIL) haben bei wiederholter Zufuhr kleiner Dosen subkutan, eine wirksame Sensibilisierung erhalten.

Bei Kaninchen, die nach FRIEDBERGER ungefähr 400 mal weniger empfänglich, als Meerschweinchen, sind, ist eine entsprechend viel grössere Dosis zur Vorbehandlung erforderlich. Er empfiehlt eine einmalige intravenöse Injektion von 1,0 ccm. Serum pro 1 klgr., während FRIEDEMANN<sup>2)</sup> für eine zweimalige intravenöse Injektion derselben Mengen mit einem 4 wöchentlichen Intervall, eintritt.

Bei meinen Versuchen verwendete ich bei Meerschweinchen eine einmalige subkutane Vorbehandlung mit 0,01 ccm. Rinderserum; bei Kaninchen-eine einmalige intravenöse mit 1 ccm. Rinderserum pro 1 klgr.

Bei der Probeinjektion müssen grössere Serummengen verwendet werden, auch ist hier, ebenfalls, wie bei der Erstinjektion, die Menge von der Injektionsweise bedingt.

FRIEDBERGER u. MITA haben, ausser der tödlichen Eiweissmenge, hier noch vier Werte bestimmt: 1) Grenzdosis für den Temperatursturz, 2) Grenzdosis, die gerade noch eine geringe Erhöhung der Temperatur zur Folge hat, 3) Dosis, bei der durch gegenseitige Aufhebung der temperatursteigernden und temperaturerniedrigenden Wirkung die Temperatur unbeeinflusst bleibt, 4) Dosis, die an und für sich keine Veränderungen der Temperatur hervorruft ("untere Konstanzgrenze"). Man kann also durch entsprechende Dosierung bei der Zweitinjektion klinische Erscheinungen von

1) Exp. u. klin. Ueb..

2) Weitere Untersuch. über den Mech. der Anaph. Ztsch. f. Inn.F. Bd.2 H.5.

verschiedener Schwere zum Vorschein bringen. Um einen tödlichen Shok zu erhalten, verwendeten DOERR und RUSS bei Meerschweinchen bei einer intravenösen Injektionsweise 0,01ccm. Rinderserum, während für intraperitoneale oder subkutane Behandlung 5-6ccm. erforderlich sind. Die intracerebrale Applikation erfordert nach BESREDKA dieselbe Dosis, wie die intravenöse. Bei Kaninchen beträgt die tödliche Reinjektionsdosis nach FRIEDBERGER 1 ccm intravenös pro 1 Klg.

Ausser der Erst- und Probeinjektion ist für den anaphylaktischen Versuch von einer grossen Bedeutung der Zeitraum zwischen der Erst- und Probeinjektion ("Inkubation", "Latenzperiode", "präanaphylaktisches Stadium"). Die Dauer der Inkubation hängt nach MORO ab:

1. von der Höhe der bei der Vorbehandlung verwendeten Dosis;
2. von der Zahl der Injektionen, die während der Vorbehandlung ausgeführt waren;
3. von der Reinjektionsweise (subkutan, intravenös usw.);
4. von der Natur des betreffenden Antigens.

Je mehr Eiweiss man bei der Vorbehandlung zugeführt hat, desto länger muss man mit der Zweitinjektion warten. Bei Verwendung einer kleinen Dosis beträgt die Inkubationszeit mindestens 12 Tage. Die besten Resultate erhielt DOERR bei der Reinjektion nach 3 Wochen bei subkutaner oder intraperitonealer Reinjektionsweise. Wenn die Reinjektion in die Blutbahn geschieht, kann die Inkubationsdauer nach einigen Autoren (ROSENAU und ANDERSON, DOERR und RUSS) auf 6-9 Tage reduziert werden. DOERR und RAUBITSCHKEK<sup>1)</sup> fanden, dass bei Anwendung gewisser Serumanteile die Inkubation kürzer sein kann, als bei Verwendung von nativem Serum.

Bei meinen Versuchen diente als Antigen Rinderserum. Die Vorbehandlung bestand bei Meerschweinchen in einer einmaligen subkutanen Injektion von 0,01 ccm. Rinderserum (1 ccm. einer 1%igen Lösung von Serum in 0,85%ger NaCl-Lösung). Die Kaninchen erhielten bei der Vorbehandlung 1 ccm.  $\frac{1}{100}$  Rinderserum pro 1 Klg. Körpergewicht.

1) Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums.

Die Reinjektion erfolgte nach 10-15 Tagen, wobei die Meerschweinchen 5 ccm. intraperitoneal oder 0,5 ccm. intravenös erhielten. Den Kaninchen wurde 1 ccm. pro 1 Klg. intravenös reinjiziert. Im ganzen wurden 20 Versuche gemacht: 14 an Meerschweinchen und 6 an Kaninchen.

Während der Inkubation und des Shokes wurde die Temperatur per rectum gemessen.

#### Versuchsprotokolle.

##### Versuch №1.

Meerschweinchen. Männchen. Über 2 Jahre alt. Gew. 600g.

T. 37,9. Erhält am 28.V. subkutan 0,01 ccm Rinderserum.

Vom 29.V. bis 12.VI. schwankt die Temperatur zwischen 38,0 und 38,9.

Am 12.VI. werden 5 ccm. Rinderserum intraperitoneal injiziert.

4 Minuten nach der Injektion sinkt die Temperatur bis auf 35,7. Das Tier wird unruhig. Reagiert sehr lebhaft auf äussere Reize, macht Schnupperbewegungen und kratzt sich mit den Pfoten an der Schnauze. Der Cornealreflex ist vorhanden.

12 Minuten nach der Injektion fängt das Haar an sich zu sträuben; die Atmung ist beschleunigt; das Tier wird träger.

30 Minuten nach der Injektion legt sich das Tier bald auf die eine, bald auf die andere Seite; es tritt eine ausgesprochene Parese der hinteren Extremitäten ein. Die Augen sind geschlossen; das Haar gesträubt. Reagiert nicht auf Stiche. Cornealreflex erloschen.

In diesem Zustand bleibt das Tier 2 Stunden, dann fängt es an sich etwas zu erholen. Die Temperatur steigt auf 36,1. Durch Durchschneidung der Carotiden wird das Tier getötet.

Gehirn und Rückenmark weisen makroskopisch keine Veränderungen auf. Der Darm ist stark gebläht, es finden sich dort zahlreiche Ekchymosen. An anderen Organen makroskopisch keine Besonderheiten zu konstatieren.

Gehirn und Rückenmark werden zerschnitten. Die Stücke in Carnoy'scher Flüssigkeit fixiert. Einbettung in Paraffin. Färbung mit Thionin, Differenzierung - Aurantia, oder nach van Gieson.

Die Gefässe erscheinen mit Blut gefüllt. Die perivaskulären Räume sind erweitert. Rundzelleninfiltration in den Gefässwandungen,

perivaskulären Räumen und um die Zellen herum. In den Zellen lässt sich eine Auflösung der Nisslsubstanz, periphere Kernlagerung, z.T. diffuse Färbung des Protoplasmas mit basischem Farbstoff konstatieren. Die Zellen erscheinen abgerundet, die Zellfortsätze wie abgebrochen. In einigen Zellen ist der Kern eckig.

#### Versuch №2.

Meerschweinchen. Männchen. Über 2 Jahre alt. Gew. 640g.

28.V. T. 38,1. Erhält subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

Vom 29.V. bis 13.VI. schwankt die Temperatur zwischen 37,9 und 38,7.

Am 13.VI. erhält das Tier 5 ccm. Rinderserum intraperitoneal.

2 Minuten nach der Injektion springt das Tier lebhaft auf, reagiert sehr lebhaft auf äussere Reize. Cornealreflex vorhanden.

10 Minuten nach der Injektion Harn- und Kotentleerung; Schnupperbewegungen; lebhaftes Kratzen an der Schnauze; Cheyne-Stokes'sches Atmen; Zittern; das Haar sträubt sich.

20 Minuten nach der Injektion verhält sich das Tier träge. Lähmung aller vier Extremitäten. Das Tier legt sich auf den Bauch und wälzt sich träge von einer Seite auf die andere. Reagiert nicht auf Stiche. Cornealreflex geschwunden.

Nach 45 Minuten derselbe Zustand. Die Carotiden werden durchschnitten.

Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

#### Versuch №3.

Meerschweinchen. Männchen. 10 Monate alt. Gew. 360 g.

7.VI. T. 38,9. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

Vom 8.VI. bis 19.VI. schwankt die Temperatur zwischen 38,5-38,9.

19.VI. intraperitoneal 5 ccm. Rinderserum.

Nach 2 Minuten T. 37,3. Sonst keine Erscheinungen.

Nach 10 Minuten T. 36,3. Das Tier wird unruhig, wälzt sich von einer Seite auf die andere, schnuppert umher und kratzt sich an der Schnauze. Atem beschleunigt. Lebhaftige Reaktion auf Stiche. Das Haar etwas gesträubt. Cornealreflex vorhanden.

25 Minuten nach der Injektion T. 35,7. Das Tier liegt bewegungslos auf der Seite mit geschlossenen Augen; reagiert nicht auf

Stiche.

2 Stunden nach der Injektion T. 35,7; derselbe Zustand. Das Tier wird durch Durchscheidung der Carotiden getötet.

Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

Versuch №4.

Meerschweinchen. Männchen . 10 Monate alt. Gew. 330 g.

6.VI. T. 38,7. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

Vom 7.VI. bis 20.VI. T. 38,7 - 38,9.

20.VI. intraperitoneal 5 ccm. Rindersepum.

6 Minuten nach der Injektion T. 37,0, sonst keine besonderen Erscheinungen.

10 Minuten nach der Injektion T. 36,4. Das Tier wird unruhig. Krämpfe in allen Extremitäten.

15 Minuten nach der Injektion : das Haar gestäubt, Abwehrbewegungen, Reflexe lebhaft, Atem beschleunigt.

30 Minuten nach der Injektion T. 36,0. Das Tier ist ~~starr~~ träge, liegt reaktionslos auf der einen Seite. Lähmung aller Extremitäten.

1½ Stunden nach der Injektion derselbe Zustand. Das Tier wird getötet wie №1.

Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

Versuch №5.

Meerschweinchen. Männchen. 10 Monate alt. Gew. 350 g.

20.VI. T.38,7. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

21.VI. - 4.VII. T. 38,6 - 39,9.

4.VII. 5 ccm. Rinderserum intraperitoneal.

10 Minuten nach der Injektion T. 37,6. Das Tier reagiert lebhafter als vorher auf Stiche; sonst keine besonderen Erscheinungen.

25 Minuten nach der Injektion T. 36,1. Krämpfe, Zittern, Schnuppegbewegungen, Kratzen an der Schnauze. Atem beschleunigt. Das Haar etwas gestäubt.

Nach 2½ Stunden T. 38,1; das Tier hat sich erholt; wird getötet (wie №1).

Gehirn und Rückenmark weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Versuch №6.

Meerschweinchen. Männchen. 10 Monate alt. Gew. 380 g.

20.VI. T. 38,5. 0,01 ccm. Rinderserum subkutan.

21.VI. - 4.VII. T. 38,3 - 38,6.

4.VII. 5 ccm. Rinderserum intraperitoneal.

Nach 10 Minuten wird das Tier unruhig, macht Schnupperbewegungen, reagiert lebhaft auf Stiche, das Haar sträubt sich. T. 37,1.

Nach 40 Minuten reagiert das Tier träge auf Stichreize, schliesst die Augen. Zittern. Erschwertes Atmen.

Nach 2 Stunden legt das Tier sich bald auf die eine, bald auf die andere Seite. Ausgesprochene Parese aller Extremitäten.

Nach 3 Stunden beginnt das Tier sich zu erholen. Durchschneidung der Carotiden.

Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

Versuch №7.

Meerschweinchen. Männchen. 1 Jahr alt. Gew. 400 g.

20.VI. T. 38,8. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

21.VI. - 4.VII. T. 38,5 - 38,9.

4.VII. 5 ccm. Rinderserum subkutan.

Nach 15 Minuten T. 36,6; sonst keine Erscheinungen.

Nach 1½ Stunden T. 38,0. Das Tier wird getötet (wie №1).

Gehirn und Rückenmark wie bei №5.

Versuch №8.

Meerschweinchen. Männchen. 1 Jahr alt. Gew. 360 g.

20.VI. T. 38,7. 0,01 ccm. Rinderserum subkutan.

21.VI. - 4.VII. T. 38,4 - 38,7.

4.VII. 5 ccm. Rinderserum subkutan.

Nach 2 Minuten Springkrämpfe, Würgebewegungen.

Nach 10 Minuten T. 36,1; das Tier reagiert sehr lebhaft auf Stichreize. Das Haar sträubt sich; Atem beschleunigt.

Nach 1 Stunde T. 35,4; das Tier ist träge, macht jedoch Abwehrbewegungen. Das Tier wird getötet (wie №1).

Gehirn und Rückenmark wie №1.

Versuch №9.

Meerschweinchen. Weibchen. 1 Jahr alt. Gew. 400 g.

20.VI. T. 38,6. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

20.VI. - 4.VII. T. 38,6 - 38,9.

4.VII. 5 ccm. Rinderserum intraperitoneal.

Nach 5 Minuten wird das Tier unruhig, läuft umher, reagiert lebhafter als vorher auf Stiche. Schnupperbewegungen, Kratzen an der Schnauze, beschleunigtes Atmen. Urin- und Kotentleerung. T. 36,5.

Nach 20 Minuten sträubt sich das Haar, das Tier wird träge und legt sich auf die Seite. T. 35,9.

Nach 1 Stunde derselbe Zustand. Carotidendurchschneidung. Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

#### Versuch №10.

Meerschweinchen. Weibchen. Über 1 Jahr alt. Gew. 400 g.

21.IX. T. 38,7. Subkutan 0,02 ccm. Rinderserum.

21.IX. - 2.X. T. - 38,6 - 38,7.

2.X. 0,5 ccm. Rinderserum intravenös (v.jugularis int.).

Nach 2 Minuten ist das Tier stark erregt, läuft und springt herum. Atem stark beschleunigt.

Nach 5 Minuten ist das Tier bewegungslos, reagiert garnicht auf äussere Reize und liegt auf der Seite. Cornealreflex aufgehoben. T. 36,6.

Nach 10 Minuten Tod.

Gehirn stark hyperämisch. Lungen gebläht. In den anderen Organen makroskopisch keine Besonderheiten.

Gehirn und Rückenmark bearbeitet wie №1.

Mikroskopisch weisen Gehirn und Rückenmark keine Abweichungen von der Norm auf.

#### Versuch №11.

Meerschweinchen. Männchen. 10 Monate alt. Gew. 350 g.

21.IX. T. 38,9. Subkutan 0,01 ccm. Rinderserum.

22.IX. - 4.X. T. 38,7 - 38,9.

4.X. 0,5 ccm. Rinderserum intravenös (vena jugularis int.).

Nach 2 Minuten Krämpfe, Atemnot.

Nach 3 Minuten Tod.

Gehirn und Rückenmark makroskopisch ohne Besonderheiten.

Mikroskopisch - wie bei №10.

Versuch №12.

Meerschweinchen. Männchen. 10 Monate alt. Gew. 340 g.

21.IX. T. 38,7. Subkutan 0,02 ccm. Rinderserum.

22.IX. - 4.X. T. 38,6 - 38,8.

4.X. getötet wie №1.

Gehirn und Rückenmark wie №11.

Versuch №13.

Kaninchen. Männchen. 6 Monate alt. Gew. 1400 g.

6.IX. T. 39,5. Intravenös (in die Ohrvene) 1,4 ccm. Rinderserum.

6.IX. - 21.IX. Temperatur normal.

21.IX. 1,4 ccm. Rinderserum intravenös. L

Nach 3 Minuten Urin- und Kotentleerung. Beschleunigtes Atmen. Patellar-, Achillessehnen- und Cornealreflexe lebhaft. T. 39,5.

Nach 30 Minuten keine Erscheinungen. T. 39,5. Getötet durch Carotidendurchschneidung wie №1.

Gehirn und Rückenmark wie №11.

Versuch №14.

Kaninchen, schwarz. Männchen. Gew. 1540 g.

11.IX. t. 39,0. intravenös 1,5 ccm. Rinderserum.

11.IX. - 21.IX. Temperatur normal.

21.IX. 2 ccm. Rinderserum intravenös.

Nach 10 Minuten liegt das Tier bewegungslos auf der Seite. Reflexe erhalten. Beschleunigtes Atmen. Urin- und Kotentleerung. Das Tier macht Versuche sich aufzurichten, fällt jedoch wieder hin.

Nach 25 Minuten Tod.

Gehirn stark hyperämisch. Makroskopisch keine Besonderheiten.

Mikroskopische Präparate von Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

Die Gefäße des Gehirns und der Hirnhäute erscheinen mit Blut gefüllt, erweitert; die perivaskulären Räume erweitert. Rundzelleninfiltration um die Gefäße und Zellen. In den Zellen ausser den bei №1 konstatierten Veränderungen noch Nissls "Inkrustation der Golginetze", Blutungen in die Gehirnsubstanz.

## Versuch №15.

Kaninchen. Männchen. Gew. 1500 g.

9.IX. T. 39,6. Intravenös 1,5 g. Rinderserum.

9.IX. - 21.IX. T. 39,5 u. 39,6.

21.IX. Intravenös 1,5 g. Rinderserum.

Nach 15 Minuten T. 39,5; keine besonderen Erscheinungen.

Nach 1 Stunde T. 39,5. Keine besonderen Erscheinungen.

Tötung des Tieres.

Gehirn und Rückenmark wie in №11.

## Versuch №16.

Kaninchen. Männchen, schwarz. Gew. 1600 g.

9.IX. T. 39,6. Erhält 1,6 g. Rinderserum intravenös.

9.IX. - 21.IX. Temperatur normal.

21.IX. intravenös 1,6 g. Rinderserum.

Nach 5 Minuten wird das Tier unruhig. Atem beschleunigt.

Reflexe lebhaft. T. 39,5.

Nach 10 Minuten Urin- und Kotentleerung.

Nach 20 Minuten keine Besonderheiten. Tötung wie bei №1.

Gehirn und Rückenmark wie №11.

## Versuch №17.

Kaninchen, grau-schwarz. Männchen. Gew. 1100 g.

16.IX. T. 39,5 1,1 g. Rinderserum intravenös.

16.IX. - 28.IX. Temperatur normal.

28.IX. 1,1 g. Rinderserum intravenös.

Nach 5 Minuten Urin- und Kotentleerung; beschleunigtes Atmen; Reflexe lebhaft.

Nach 15 Minuten ist das Tier träge. Reflexe schwach ausgesprochen.

Nach 25 Minuten legt sich das Tier auf die Seite, hebt zuweilen den Kopf, wie um sich aufzurichten, fällt jedoch wieder hin. Reagiert fast garnicht auf Stiche.

Nach 40 Minuten derselbe Zustand.

Nach 1 Stunde Tötung.

Gehirn und Rückenmark wie bei №1.

Versuch №18.

Braunes Kaninchen. Männchen. Gew. 2200 gr.

16.IX. T. 39,6. 2,2 ccm. Rinderserum intravenös.

Vom 16.IX. - 28.IX. Temperatur normal.

28.IX. 2,2 ccm. Rinderserum intravenös.

Nach 15 Minuten keine besondere Erscheinungen. T. 39,6.

Nach 40 Minuten abgeschlachtet.

Gehirn u. Rückenmark wie №11.

Versuch №19.

Kaninchen. Braun. Männchen. Ueber ein Jahr alt. Gew. 2000 gr.

16.IX. T. 39,5. 2 ccm. Rinderserum intravenös.

Vom 16.IX. bis 29.IX. Temperatur normal.

Am 29.IX. abgeschlachtet.

Gehirn und Rückenmark wie №11.

Versuch №20.

Kaninchen. Schwarz. Weibchen. 1 Jahr alt. Gew. 1500 gr.

16.IX. T. 39,5. 1,5 ccm. Rinderserum intravenös.

Vom 16.IX. 29.IX. Temperatur normal.

29.IX. 1,5 ccm. Rinderserum intravenös.

Nach 10 Minuten T. 38,4. Atem stark beschleunigt. Zittern im ganzen Körper. Urin- und Kotentleerung. Lebhaft Reflexe.

Herztätigkeit kräftig. Unruhe.

Nach 25 Minuten. Kein Zittern mehr. Sonst derselbe Zustand.

Nach 40 Minuten sitzt das Tier mit beschleunigtem Atem.

Reflexe lebhaft. Das Tier ist etwas ruhiger. T. 38,4. Nach

1 Stunde fängt sich das Tier an zu erholen. Abgeschlachtet.

Im Gehirn und Rückenmark dieselben Erscheinungen, wie №1, nur

in einer weniger ausgesprochenen Form: die perivaskulären

Spalträume nicht erweitert, hier findet sich auf einigen Stellen

Leukocytenaustritt in die Gefäßwandungen und Spalträume hinein.

In den Zellen nur sehr mässige Chromatolyse.

Mikroskopische Veränderungen im Zentralnervensystem  
während des anaphylaktischen Schokes.

Bei der Mikroskopischen Untersuchung des zentralen Nervensystems waren es hauptsächlich zwei Fragen, deren Beantwortung ich zu erlangen suchte:

1) Veränderungen in den Gefässen, Gefässscheidern und perivascularären Räumen (Färbung nach v.Gieson).

2) Veränderungen in den Nervenzellen festzustellen (Färbung mit Thionin).

Die Bearbeitung geschah in folgender Weise: kleine, serienweise geschnittene Stücke von Gehirn und Rückenmark wurden zunächst in der Carnoy'schen (van Gehuchten) Flüssigkeit (Alk. abs. 6 T., Eisessig 1 T., Chlorof. 3 Teile) 3 Stunden fixiert und danach auf 7-8 Tage in absoluten Alkohol übergeführt. Aus dem abs. Alk. wurden die Objekte durch Cedernoel geführt, wonach sie in Paraffin eingebettet wurden. Ausserdem wurde ein Teil der Stücke in abs. Alk. und ein anderer - im Formalin fixiert.

Veränderungen in den Gefässen.

Die Arterien des Gehirns bestehen aus vier Schichten:

1) dem Endothel, einem zarten Häutchen, das aus einer einfachen Lage länglicher Zellen gebildet wird, deren ovale oder wetzsteinförmige Kerne sämtlich mit ihrer Längsachse nach der Verlaufsrichtung der Gefässe gestellt sind; 2) der membrana fenestrata, einer derben elastischen Membran, welche sich oft in Längsfalten legt und somit im Querschnitt ein wellig gestaltetes Band bildet. Sie enthält keine Kerne oder zellige Bestandteile und erscheint bei starker Vergrösserung mit hellen Pünktchen besetzt. Diese Schicht ist in den kleineren Arterien kaum nachweisbar, da sie mit deren Kaliber an Dicke rasch abnimmt; 3) der tunica muscularis oder media, einer aus spindelförmigen, glatten, ausnahmslos zirculär gelagerten Muskerfasern bestehenden Muskelschicht. Die länglichen, spindelförmigen Kerne dieser Fasern sind senkrecht zur Längsachse der Gefässe gestellt; 4) der Adventitia, einem bindegewebigen zarten Häutchen, mit zerstreuten runden

oder ovalen Keränen. Ausser diesen Schichten wird von den meisten Autoren noch eine besondere Begrenzungsmembran, *membrana limitans vascularis*, angenommen, die aussen von der Adventitia gelagert und mit der Gehirns substanz eng verbunden ist. Sie besteht aus Gliazellen und bildet die biologische Grenzscheide zwischen ektodermalem und mesodermalem Gewebe. Zwischen der Muscularis und Adventitia befindet sich ein Hohlraum, der an jeder Arterie leicht nachweisbar ist - der adventitielle Lymphraum (Virchow-Robinscher Raum). Nach aussen von der Adventitia ist ebenfalls ein Hohlraum vorhanden, der bis zur Begrenzungsmembran reicht, der perivasculäre oder His'sche Lymphraum. Diese Spalträume, die als Wurzeln der Lymphgefässe angesehen werden, vermitteln den Säfteaustausch der nervösen Elemente. Das Lumen dieser Räume ist schon unter normalen Verhältnissen von verschiedener Breite, jedoch hat ihr Inhalt in der Pathologie eine sehr grosse Bedeutung. Die **Venen** haben eine analoge Struktur, nur ist bei ihnen die Muskelschicht weniger entwickelt.

Bei meinen pathologisch-histologischen Untersuchungen, habe ich an den Gefässen auf Folgendes ~~zu~~ geachtet:

1) Ob nicht vielleicht eine Vergrösserung der Zahl der geformten Bestandteile in den adventitiellen oder perivasculären Lymphräumen anzutreffen ist? Allerdings können auch unter normalen Verhältnissen einzelne lymphoide Körperchen nachgewiesen werden; Die Anwesenheit zahlreicher solcher Körperchen lässt jedoch einen pathologischen Zustand vermuten.

2) Ob nicht etwa der Inhalt der Gefässe einige Veränderungen aufweist?

3) Ob nicht Blutungen in dies Nachbargewebe zu konstatieren ~~lässt~~ sind?

Zum Vergleich dienten die Gehirne von normalen Tieren, die unter ganz denselben Bedingungen untersucht wurden.

Die Schnitte wurden zunächst 20-30 Minuten in folgendem Gemisch gefärbt: 1) 1% Lösung von Haematoxylin in 96% Alkohol, 2) Liqu. ferri sesquichlorati 4,0, Aq. dest. 95,0, Acid. hydrochlor. officin. 1,0. Lösung 1 und 2 zu gleichen Teilen genommen.

Darnach wurden die Schnitte im Leitungswasser ausgewaschen und differenziert in van-Gieson'schen Gemisch (3-4 Minuten):

Gesättigte wässrige Pikrinsäurelösung 100 ccm.

1% wässrige Säurefuchsinlösung 10 ccm..

Danach wurden die Schnitte nach kurzem Abspülen im Wasser und absoluten durch 96% Alkohol geführt, in Carbol-Xylol und Xylol aufgeheilt und in Canadabalsam eingeschlossen.

Die Kerne erscheinen bei dieser Färbung schwarz, das Bindegewebe intensiv rot; Markscheiden gelb, die Gliafasern gelblich-rötlich.

Bei den Tieren, die einem leichten Schok (Vers. MM5, 7, 15, 16) ausgesetzt waren, oder die rasch innerhalb 10 Minuten (Vers. MM 10 u. 11) dem Schok unterlagen, oder denen nur die Erstinjektion gemacht war (Vers. M12), waren keine besonderen Abweichungen von der Norm nachzuweisen. Makroskopisch war nur bei dem Meerschweinchen (M10), das im Laufe von 10 Minuten starb, das Gehirn stark hyperämisiert.

An denjenigen Tieren, die einem schweren Schok ausgesetzt waren, jedoch demselben nicht unterlagen, sondern während desselben getötet wurden (Vers. MM1, 2, 3, 4, 6, 8, 9), waren regelmässig folgende Besonderheiten anzutreffen:

Die Zahl der Rundzellen (lymphoiden Körperchen) im adventitiellen und perivascularären Lymphraum war stark vergrössert gegenüber der Norm. Ausserdem fanden sich zahlreiche Rundzellen in der Muskularis, der Adventitia und im Nervengewebe in der Nähe der Gefässe. Die stärkste Infiltration war in den oben erwähnten Spalträumen anzutreffen, denen folgte dann die den Gefässen anliegende Nervensubstanz und schliesslich die Gefässwänden selbst. Die Zellen waren von verschiedener Grösse, prävalierend war jedoch ein mittlerer Typus. Besonders stark infiltriert erschienen die Gefässgebiete der basalen Gegend des Grosshirns, der Meningen und der subkortikalen Kerne. Weniger ausgesprochen, jedoch auch vollständig eindeutig, war die Infiltration an den Gefässen der Grosshirnrinde, der medulla

oblongata und des Rückenmarks. Der adventitielle Lymphraum erschien dabei stark vergrößert; es fanden sich recht beträchtliche Einbuchtungen, sackförmige Dilatationen. Gewisse Veränderungen des Lumens der Lymphräume können auch, wie oben erwähnt, unter normalen Verhältnissen vorkommen. In den Präparaten von normalen Tieren, die unter völlig gleichen Bedingungen bearbeitet wurden, waren die Veränderungen jedoch in einem solchen Umfange nie nachzuweisen.

Die Gefäße selbst waren teilweise mit Blut gefüllt. Die Fibrinfasern bildeten ein netzförmiges Gerüst, wobei das Gerüst mit seiner Basis an den Gefäßwänden anlag. Es schien eine Thrombenbildung angedeutet zu sein. Im normalen Präparat erschien der Inhalt der Gefäße homogen.

Fast dasselbe mikroskopische Bild war auch beim Tiere zu beobachten, das im Laufe von 25 Minuten am Schlag zu Grunde ging (V. №14). Nur war hier das Gehirn makroskopisch stark hyperämisch. Die Gefäße erschienen stark mit Blut angefüllt und ausserdem waren hier einige Blutungen in die Gehirnssubstanz aus den Kapillaren nachzuweisen. Die Wände der Kapillaren erschienen wie auseinander getrieben, ihr Inhalt war im Nachbargewebe zu finden (Abb.1).

#### Veränderungen in den Nervenzellen.

Zur Untersuchung der Nervenzellen wurde die Fixierung und Einbettung gleich den oben beschriebenen Methoden vorgenommen. Die Färbung geschah in folgender Weise: Die Schnitte kamen zunächst auf 5-15 Minuten in eine 1% wässrige Lösung von Thionin, danach 5-15 Minuten in Aq. dest. und 2-3 Minuten zur Differenzierung unter der Kontrolle des Mikroskops in eine alkoholische  $\frac{1}{2}$ % Aurantia Lösung. Das Plasma der Zellen erschien bei dieser Färbung schwach violett, die Tigroïdsubstanz stark violett, der Kernsaft oft hell und das Chromatin dunkelviolett.

Es seien einige Worte über das mikroskopische Bild eines normalen Präparats gesagt.

Der normale Zellkörper erscheint in einer fast runden oder

spindelförmigen Gestalt, die dadurch meist alteriert wird, dass von der Zelle ein oder mehrere Fortsätze (Achsenzylinderfortsatz und Protoplasmafortsätze) ausgehen (kegel- oder pyramidenförmig usw.). Im Inneren der Zelle befindet sich ein runder oder ovaler, zuweilen auch abgerundeteckiger, ziemlich grosser, deutlich granulierter Kern (Nucleus), der ein dunkler erscheinendes Kernkörperchen (Nucleolus) enthält. Fast in allen normalen Zellen liegt der Kern nahezu zentral. In Bezug ihrer relativen Grösse im Verhältniss zur Grösse der Zelle und ihrer Färbbarkeit mit basischen Farbstoffen (Methylenblau, Thionin usw.) zeigen die Kerne grosse Differenzen. Die Pyramidenzellen der Grosshirnrinde, die motorischen Vorderhornzellen, Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns unterscheiden sich, zum Beispiel, durch die auffallende Helligkeit ihrer Kerne bei Färbung mit basischen Farbstoffen, von den mit dunklen Kernen versehenen Körnerzellen des Kleinhirns. Das Plasma der Nervenzellen weist eine Art von Körnelung auf, die sich noch eine Strecke weit in die Fortsätze hinein verfolgen lässt. Wenn man ein mit basischen Farbstoffen bearbeitetes Präparat (Nissl's Methylenblaufärbung, Kresylviolett, Toluidinblau, Thionin) betrachtet, so fällt es auf, dass sich der Zellinhalt in zwei Substanzen scheidet, von denen die eine ungefärbt bleibt, während die andere intensiv mit dem Farbstoff imprägniert wird. Diese gefärbte Substanz, die von HELD, HEIDENHAIN und einigen anderen Autoren als ein Nucleoproteid aufgefasst wird, findet sich in verschiedener Form (Körnchen, Stäbchen, Schollen usw.) angeordnet, die man mit verschiedenen Namen - Nissl-Körperchen, Tygroid, chromophile Substanz, Cytochromatin, -belegt hat. In der Pathologie der Nervenzelle haben diese Nisslkörperchen eine grosse Bedeutung. Die Grösse, Form, Anordnung und Anzahl dieser färbbaren Körperchen sind zwar sehr variabel, lassen aber für die Nervenzellen derselben Art eine gewisse Uebereinstimmung erkennen. NISSL hat versucht eine Einteilung der Nervenzellen <sup>nach</sup> ihrem <sup>Verhalten</sup> gegenüber den basischen Farbstoffen ~~Verhalten nach~~ aufzustellen. Er unterscheidet: 1) Nervenzellen, wo der Kern sich am intensivsten

färbt: die kleineren von ihnen nennt er cytochrome, die grösseren - karyochrome Zellen. 2) Nervenzellen, bei denen sich der Zelleib intensiver färbt - somatochrome Zellen. Je nachdem, ob letztere sehr hell oder sehr dunkel gefärbt sind, werden sie als pyknomorphe oder apyknomorphe Zellen bezeichnet; eine Zwischenstufe bilden die parapyknomorphen Zellen.

Eine andere Gruppierung der somatochromen Zellen basiert auf der wechselnden Anordnung der gefärbten Zellbestandteile; man unterscheidet hier: a) arkyochrome Zellen - mit netzförmiger Anordnung der gefärbten Zellbestandteile, b) stichochrome - mit streifenförmiger Anordnung, meist parallel zu der Zell- und Kernoberfläche, c) arkyostichochrome Zellen, die eine Verbindung der Typen a. u. b darstellen; d) gryochrome Zellen, in denen sich nur kleine, zu Reihen oder Gruppen angeordnete Körnchen finden.

Weiter unterscheidet NISSL Zellen mit feineren und Zellen mit grösseren Nisslkörperchen. Grössere Nisslkörperchen können rundlich oder dreieckig, unregelmässig oder langgestreckt stabchenförmig sein; letztere Form findet sich an der Basis der Protoplasmafortsätze. Nicht selten sind die Körperchen grösser und dichter konzentrisch um den kern gelagert (normaler Perinuclearring) oder an die Peripherie gerückt (normaler Randschollenring). Dem Kern liegt oft halbmondförmig ein dunkelgefärbtes Schüsselchen an. Ist dieses zur Peripherie hin zugespitzt, so nennt man es eine Kernkappe. An der Teilungsstelle eines dickeren Protoplasmafortsatzes sitzt oft ein dreieckiges, mit der Basis nach dem Teilungswinkel gerichtetes Nisslkörperchen (Verzweigungskegel); Zuweilen lässt sich auch in der feineren Körnelung eine radiäre Anordnung erkennen. Es ist von einigen Autoren (HELD u. A.) die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Nisslkörperchen nur als Kunstprodukte anzusehen seien, die infolge der Fixierung entstanden sind. Von den meisten Autoren wird aber diese Annahme für wenig wahrscheinlich gehalten.

Durch die verschiedenen Fixierungsmittel und Färbemethoden, kann das Verhalten der färbbaren Substanz gewisse Modifikationen erleiden. Deshalb ist es wichtig, bei einer pathologischen Untersuchung in den Vergleichspräparaten genau dieselben

Behandlungsmethoden anzuwenden, um eine sichere Deutung der Resultate zu haben. Der auf solche Art für bestimmte Zellarten erhaltene Typus, der dann als Grundlage bei der Bestimmung pathologischer Verhältnisse dienen kann, nennt NISSL Aequivalent. Durch die Aufstellung des Aequivalents verliert auch die Frage, ob die Nisslkörperchen als Kunstprodukte anzusehen sind, ihre Bedeutung für die Pathologie, da doch ein verändertes Aussehen der Zelle bei gleichen Untersuchungsweise einen veränderten Zustand andeutet.

Ausser den Nisslkörperchen befinden sich im Zelleib noch die Neurofibrillen und die Interfibrillärsubstanz, die in einem mit basischen Farbstoffen behandelten Präparat hell erscheinen. APATHY, BETHE, CAJAL u.A. haben mit Hilfe besonderer Methoden die fibrilläre Struktur der Nervenzelle bewiesen. Für die Pathologie sind diese Zellbestandteile noch von keiner besonderen Bedeutung gewesen, da ihre Struktur in der Norm noch nicht genügend erforscht ist.

Bei meinen Untersuchungen der Nervenzellen während des anaphylaktischen Shokes bearbeitete ich, wie schon oben angeführt, die Präparate mit einem basischen Farbstoff (Thionin). Dabei richtete ich meine Aufmerksamkeit auf folgende Punkte:

- 1) Gestalt und Färbbarkeit der Zellenfortsätze.
- 2) Das Verhalten der Nisslkörperchen.
- 3) Form und Umfang der Zelle.
- 4) Das Verhalten des Zellplasmas.
- 5) Die Form, Färbbarkeit und Lage des Kernes.

Bei den Tieren (5, 7, 15), die einem leichteren Shok ausgesetzt waren, sowie auch bei den sehr schnell (innerhalb 10 Minuten) am Shok zugrunde gegangenen (10 u. 11) waren keine Abweichungen von der Norm nachzuweisen.

An den Tieren aber, die eine längere Zeit unter der Wirkung des Shokes standen, jedoch an ihm nicht zugrunde gingen (MM 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9) waren ausgesprochene Veränderungen an den Nervenzellen zu beobachten.

Die Konturen der Zellen erschienen hier <sup>40</sup>regelmässig, eckig.

Die Fortsätze machten den Eindruck, als ob sie unmittelbar am Zelleibe aufhören, abgebrochen wären. In einigen Fällen hatte sich ausser dem Zelleibe und den Protoplasmafortsätzen auch der Achsenzylinderfortsatz gefärbt. Die Zellen <sup>weisen</sup> ausserdem Einbuchtungen auf, in denen Rundzellen zu sehen waren. Die Rundzellen befanden sich auch im Zelleibe und oft in einer grösseren Anzahl um einzelne Zellen herum. Die färbbare Substanz war entweder an der Peripherie (periphere Chromatolyse) oder um den Kern herum (zentrale Chromatolyse) aufgelöst. In einigen Zellen, besonders denen der subkortikalen Kerne und der medulla oblongata, war überhaupt keine Nisslsubstanz zu erkennen. Dagegen hatte sich der ganze Zelleib mit basischem Farbstoff diffus dunkel gefärbt. Um die in den Zellen sich befindenden Rundzellen hatte sich innerhalb des Zelleibes ein heller Ring gebildet, während der übrige Zelleib diffus violett gefärbt erschien.

Der Kern der Zelle war oft an die Peripherie gerückt und war von einer ungleichmässigen eckigen Form.

Weniger ausgesprochen im Vergleich mit den Gefässveränderungen waren die Zellveränderungen beim Tier (Vers. №14), das im Laufe von 25 Minuten am anaphylaktischen Shok einging. Jedoch war hier eine besondere Veränderung zu beobachten; es waren, nämlich, einige Zellen von besonderen Körnchen besetzt, die sich mit Thionin dunkler als die Nisslsubstanz färbten, und die kokkenartig aneinander gereiht waren. Die Körnchen befanden sich um den Zelleib herum und an den Fortsätzen. Es handelt sich hier, aller Wahrscheinlich nach, um die von Nissl als "Inkrustation der Golginetze" oder "Sichtbarwerden der perizellulären Hosen" bezeichnete Erscheinung.\*)

Auch die Fasern der weissen Substanz weisen einige Veränderungen auf: sie erscheinen gequollen, ihre Konturen sind oft eckig und von einer unregelmässigen Gestalt, als ob sie zerfressen wären.

\*) Es wird angenommen, dass diese Bildungen das perizelluläre Golginetz darstellen, das sich unter einigen pathologischen Bedingungen mit basischen Farbstoffen imprägniert.

## Schlussfolgerungen.

Die Ergebnisse eigener Versuche kurz zusammenfassend, komme ich zu folgenden Schlüssen:

1) Das klinische Bild der anaphylaktischen Reaktion weist auf ausgesprochene zentralnervöse Erscheinungen hin.

2) In den Gefäßen des Gehirnes und Rückenmarkes der während des Shokes getöteten, oder am Shok zugrunde gegangenen Tiere, sind deutliche pathologische Veränderungen nachzuweisen. Es kommen vor: a) perivasculäre Rundzelleninfiltration, b) Infiltration in die Gefäßwandungen, c) Blutungen und d) Thrombenbildungen.

3) Die Nervenzellen unterliegen während des Shokes gewissen Veränderungen, wie zentraler und peripherer Chromatolyse, peripherer Kernlagerung, diffuser Zellfärbung und Neuronophagie. Die Nervenfasern sind gequollen.

4) In den klinisch leicht verlaufenden Fällen sind keine Veränderungen am Zentralnervensystem nachzuweisen. Dasselbe gilt für die klinisch sehr schweren, innerhalb 10 Minuten zu Tode führenden, Fälle.

5) Bei dem im Laufe von 25 Minuten eingegangenen Kaninchen, waren die Gefäßveränderungen im Vergleich zu den Zellveränderungen schwerer Natur, als bei länger andauerndem Shok, was auf primäre Veränderungen der Gefäße hindeutet.

## Abbildungen.

Abb. 1. Oc. 1. Obj. 6. Leitz. Blutung aus einer Kapillare in der Gegend der subkortikalen Kerne eines Kaninchens, das 25 Minuten nach der Zweitinjektion am anaphylaktischen Shok zugrunde ging. (Vers. №14). In den Nervenzellen ist eine Auflösung des Tigroids zu sehen. *Färbung mit Thionin.*

Abb. 2. Oc. Obj. 1/12. Leitz. Querschnitt eines Gefäßes der basalen Gegend des Grosshirns von einem Meerschweinchen, das 3 Stunden dem Shok ausgesetzt war. Erweiterte perivasculäre Räume. Rundzelleninfiltration in die Gefäßwandungen, perivasculäre Räume und das Nachbargewebe. Thrombenbildung. *Färbung nach v. Gierón.*

Abb.3. Oc.1. Obj.1/12. Leitz. Längsschnitt eines Gefäßes der Gegend der subkorticalen Kerne desselben Kaninchens wie auf Abb.2. *Färbung nach v. Gieson.*

Abb.4. Rundzelleninfiltration der basila~~den~~ Meningen desselben Kaninchens wie auf Abb.2 u.3. *Färbung nach v. Gieson.*

Abb.5. Nervenzelle aus der Gegend der subkorticalen Kerne desselben Kaninchens wie auf Abb.2,3,u.4. Auflösung des Tigroids. Diffuse Färbung des Zelleibes. *Färbung mit Thionin.*

Abb.6. Nervenzelle derselben Gegend wie auf Abb.5. Die Zellerkrankung ist von einer schweren Natur. Das Tigroid ist fast geschwunden. *Färbung mit Thionin.*

Abb.7. Nervenzelle aus der Gegend der subkorticalen Kerne eines Kaninchens, das 25 Minuten nach der Zweitinjektion zugrunde ging. Auflösung des Tigroids im Zentrum der Zelle. "Incrustation der Golginetze". *Färbung mit Thionin.*

Abb.8. Microphotogramm eines Gehirnspräparates von demselben Kaninchen, wie Abb.7. Neuronophagie. Zentrale Chromatolyse. *Färbung mit Thionin.*

367 287

Auhinnstou

^ Weinberg Ernst.  
Anaphylaxie u. Ge-  
hirn.

1922