

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 1

1934

Article 5

FEBRUAR 1934

Über die Zustandpezifität des Serumeiweißes (2. Mitteilung). Anaphylaxie-Versuche.

Sadamu Uwazumi*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Aus dem Hygienischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. M. Ogata.)

**Über die Zustandsspezifität des Serumeiweißes
(2. Mitteilung).
Anaphylaxie-Versuche.**

Von

Sadamu Uwazumi.

Eingegangen am 27. Oktober 1932.

Einleitung.

Wie in meiner ersten Mitteilung geschildert, stellte ich schon durch die Präzipitin- und Komplementbindungsreaktion fest, daß Jodeiweiß und Nitroeiweiß in Bezug auf ihre Spezifität sowohl als Antigene zu beiden Reaktionen wie auch als Antigene zur Immunisierung streng gesondert sind, d.h. daß beinahe eine absolute Zustandsspezifität nachweisbar ist, und weiter, daß die Iso- und Autoantikörperbildung durch Jod- und Nitroeiweiß nicht so schwer war. Weiterhin habe ich eingehende Anaphylaxieversuche mit diesen chemisch intensiv eingegriffenen Eiweißen angestellt. Wie bereits oben erwähnt, kann man durch Anaphylaxieversuche analog der Präzipitin- und Komplementbindungsreaktion feststellen, ob das mit chemisch vorbehandelten Serumeiweißen einer Tierart präparierte Meerschweinchen mit anaphylaktischen Erscheinungen auch auf die anderer gleich behandelte Tiersera in gleicher Weise reagieren kann. Über den Anaphylaxieversuch mittels dieser chemisch intensiv eingegriffenen Eiweiße haben bis jetzt nur wenige Forscher derartige Untersuchungen angestellt. *Gideon Wells*¹⁾, *Pick* und *Yamanouchi*²⁾ prüften den Einfluß der chemischen Substitution auf die Artspezifität mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion. Sie stellten die ersten Versuche mit jodierten und nitrierten Eiweißkörpern (Serumeiweiß, kristallisiertes Eiereiweiß) an, aber sie konnten die Artspezifität der chemisch vorbehandelten Antigene absolut nicht beseitigen, in sofern als immer, sowohl bei Sensibilisierung der Tiere mit diesen substituierten Derivaten und bei Reinjektion mit nicht substituierten nativen Eiweißkörpern, als auch bei Vorbehandlung

mit nativem Eiweiß und bei Nachbehandlung mit den substituierten Produkten ein anaphylaktischer Schock ausgelöst wurde. Diese Erscheinungen erklärten sie mit den folgenden Tatsachen: es genügt eine ungemein kleine Menge zur Sensibilisierung der Meerschweinchen und es bleibt unverändertes Eiweiß bei unvollständiger Jodierung oder Nitrierung zurück, wodurch die Tiere gegen natives Eiweiß überempfindlich werden. *Freund*³⁾ bestätigte dagegen die Abänderung der artspezifischen antigenen Gruppe durch chemische Eingriffe, sodaß bei dem durch genuines Eiweiß sensibilisierten Meerschweinchen durch Jodeiweiß (jodiertes Pferdeserum) kein anaphylaktischer Schock ausgelöst werden könnte. *Friedberger* und *Itoh*⁴⁾ fanden neuerdings, daß Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit Jodeiweiß, welches durch Jodieren von Meerschweinchenserum erhalten worden war, gegenüber Jodeiweiß überempfindlich und bei abermaliger Reinjektion antianaphylaktisch gemacht werden können; sie erhielten dagegen keine deutliche Überempfindlichkeit bei Nachbehandlung mit Jodeiweiß, welches durch Jodieren mit artfremdem Serum hergestellt worden war. Bei Präparierung der Meerschweinchen mit *Lugolscher* Lösung an Stelle von Jodeiweiß läßt sich zwar eine Überempfindlichkeit gegenüber Meerschweinchenjodeiweiß, aber keine gegenüber Jodnatrium und *Lugolscher* Lösung nachweisen. Endlich konnten *Schittenhelm* und *Stroebel* die von *Obermayer* und *Pick* für die Präzipitinreaktion als gültig erwiesenen Befunde durch Anaphylaxieversuche bestätigen. Aber sie haben keine genauere Untersuchungsmethode aufgestellt.

Ich machte mich an die Untersuchung der Spezifität von Jodeiweiß und Nitroeiweiß mittels des aktiven Anaphylaxieversuches unter Berücksichtigung der zur Reinjektion erforderlichen Antigenmenge, weil man immer das Mengenverhältnis zwischen Antigen und Antikörper sowohl bei der Präzipitinreaktion wie auch bei der anaphylaktischen Reaktion berücksichtigen muß.

Untersuchungsmethode.

Als Versuchstiere habe ich Meerschweinchen benützt, deren Gewicht zwischen 250 g und höchstens 300 g schwankte. Den Tieren wurde jeden vierten Tag bei 3 tägiger Pause 4-6 mal Jodeiweißlösung oder Nitroeiweißlösung subkutan an der Brustgegend injiziert. 5 cc Jodeiweißlösung, deren Eiweißgehalt ungefähr einer 100 fachen Verdünnung des normalen Rinderserums entspricht, und 5 cc Nitroeiweißlösung, deren Eiweißgehalt ungefähr einer 50 fachen Verdünnung des normalen Rinderserums entspricht, wurden beziehungsweise als einmalige Injektionsmenge benützt. Zwei Wochen nach der letzten Injektion erfolgte dann die Reinjektion. Vor der Reinjektion wurde das Blut aus der Carotis entnommen, und nach der

Immunkörperverdünnungsmethode wurden der Präzipitintiter und die Bindungszone festgestellt.

Bei der Reinjektion führte ich in die V. jugul. ext. diejenige Antigenmenge ein, die auf Grund der Bindungskraft des Immunkörpers berechnet wurde; d.h. man bestimmte diese nach Maßgabe der Konzentration des Antigens an der Bindungszone und des Blutgehaltes des Versuchstieres. Dabei ergab sich, daß die Blutmenge des Versuchstieres $1/13$ des Körpergewichtes betrug. Ist das Körpergewicht des sensibilisierten Meerschweinchens z.B. 260 g, so läßt sich als Blutmenge zirka 20 cc vermuten, und wenn die Bindungszone des Präzipitins 1:50 zeigt, so ist die der Bindungszone entsprechende Antigenmenge bei der Reinjektion 0.4 cc. Es wurde schon durch viele Arbeiten in unserem Institute (*Kageyama*⁶), *Sunouchi*, *Sugimoto*⁷), *Kuwana*⁸) usw.) bestätigt, daß bei aktiver Anaphylaxie die Antigenmenge dann den stärksten Schock erzeugen kann, wenn man die der Bindungszone entsprechende Menge einmal oder doppelt reinjiziert. Diese geeignete Antigenmenge stellt die minimale Dosis für einen starken Anaphylaxieschock bei aktiv sensibilisierten Tieren dar.

Aus diesem Grunde injizierte ich eine der Bindungszone entsprechende Antigenmenge, die bei Reinjektion den anaphylaktischen Schocktod herbeizuführen vermag, und beobachtete gleichzeitig den Allgemeinzustand bei anaphylaktischem Schock. Als Schockerscheinung wurden dabei folgende Symptome beobachtet: Temperatursturz, Angst, Kratzen, Haarsträuben, Harn- und Kotentleerung, Atemnot und Tod etc. (*Theobald Smith*⁹), *Otto*¹⁰), *Rosenau* u. *Anderson*¹¹), *Doerr* u. *Russ*¹²). Über dies beobachtete ich anatomische Veränderungen der Lungen.

Bei den verschiedenen Tieren nehmen die klinischen Symptomen der Anaphylaxie verschiedenen Formen an. Sie sind natürlich je nach der Reinjektionsantigenart und Reinjektionsmenge von variabler Intensität. Im folgenden klassifiziere ich einige Typen der klinischen Symptome.

- a) Typische Anaphylaxie (###), Schocktod in weniger als 5 Minuten.
- b) Starke Anaphylaxie (##) Schocktod nach mehr als 5 Minuten.
- c) Mittelschwere Anaphylaxie, (++) stärkere anaphylaktische Erscheinungen, das Tier bleibt am Leben.
- d) Leichte Anaphylaxie, (+) gesträubtes Haar, Unruhe, Abgang von Kot und Urin, Würgen, Dyspnoe, Kratzen der Nase, usw., aber keine deutlichen Krampfanfälle.

Experimente.

Versuch 1. Anaphylaktische Reaktion zwischen normalem Rinderserum und Rinderserum, Rinderjodeiweiß und Rindernitroeiweiß.

Es ist aus früheren Arbeiten unseres Institutes schon bekannt, daß bei der aktiven Anaphylaxie die Tiere durch die Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechenden Antigenmenge unter typischem anaphylaktischen Schocktode zugrunde gehen. Wie aus der

Tabelle 1 ersichtlich ist, kann man den anaphylaktischen Schocktod nicht herbeiführen, wenn eine geringere Reinjektionsmenge als die der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechende, z. B. eine der Bindungszone $\times 1/6$ entsprechende Antigenmenge, injiziert wird. Die Intensität des anaphylaktischen Schocksymptoms wird durch die nach der Bindungszone berechnete Reinjektionsmenge festgestellt. Den Tieren, die mit normalem Rinderserum vorbehandelt waren, und in deren Blutbahn Antirinderpräzipitin sicher positiv, aber Antirinderjod- und Antirindernitroeiweißpräzipitin keineswegs positiv nachgewiesen waren, wurden verschiedene Mengen von Rinderjod- und Rindernitroeiweiß reinjiziert. Dabei zeigte kein Tier anaphylaktische Symptome und die Antirinderpräzipitine blieben unverändert. Ein Stunde nach der Reinjektion von Jod- und Nitroeiweiß wurde die Reinjektion von normalem Rinderserum, dessen Menge der der Bindungszone $\times 1/4$ entsprach ausgeführt. Alle Tiere verendeten mit typischem anaphylaktischen Schocktode, Antirinderpräzipitin war nicht mehr nachweisbar. Die Reinjektion von Jod- und Nitroeiweiß konnte weder ein noch so geringes anaphylaktisches Symptom herbeiführen noch die Antirinderpräzipitine beeinflussen. Auch der anaphylaktische Zustand konnte keineswegs durch die Reinjektion von Jod- und Nitroeiweiß hervorgerufen werden. Die Reinjektionsmenge der Jod- und Nitroeiweißlösung wurde auf folgende Weise festgestellt. Der Eiweißgehalt der Jodeiweißlösung entspricht einer 100 fachen Verdünnung und der der Nitroeiweißlösung entspricht einer 50 fachen Verdünnung des normalen Rinderserums bei höchster Konzentration. Bei der Bindungszone = 1 : 100 wurde die Reinjektionsmenge der Jodeiweißlösung bestimmt. Die Reinjektion wurde folgendermaßen ausgeführt; beim Tier Nr. 4, $1 \times$ Bindungszone, bei Nr. 5, $2 \times$ Bindungszone, bei Nr. 6, $3 \times$ Bindungszone. Die Reinjektionsmenge der Nitroeiweißlösung wurde bei der Bindungszone = 1 : 50 bestimmt. Die Reinjektion wurde folgendermaßen ausgeführt; beim Tier Nr. 7, $1 \times$ Bindungszone, beim Nr. 8, $2 \times$ Bindungszone. Aus obigen Versuchen ist ersichtlich, daß 0.69 cc der Jodeiweißlösung und 0.98 cc der Nitroeiweißlösung keine toxische Wirkung ausübten.

Versuch 2. Anaphylaktische Reaktion zwischen jodiertem und nitriertem Eiweiß und nativen Eiweißen.

Wie die Tabelle 2 zeigt, wurden 3 Meerschweinchen mit Rinderjodeiweiß und 3 andere Meerschweinchen mit Rindernitroeiweiß vorbehandelt. *Pick* und *Yamanouchi* behaupteten, daß die Sensibilisierungsfähigkeit des Serums durch Jodierung und Nitrierung vermindert werde, und weiter, daß, wenn die Tiere gegen Jodeiweiß

Versuch 1. Anaphylaktische Reaktion zwischen normalem Rinder Serum,
und Rinder Serum, Rinderjodeiweiß und Rindernitroeiweiß.

Nr.	K.C. (g)	Rinder Serum Sensib. Menge (cc)	Int. (Tg)	Präzipitititer						Reinjektionsmenge			Zeit d. Blut- entnahme	Symptome	Ausgang	Bemerkungen
				für Rinder Serum		für Rinderjodeiweiß		für Rindernitroeiweiß		Rinder Serum	Rinderjodeiweiß	Rindernitroeiweiß				
		B.z.	V.t.	B.z.	V.t.	B.z.	V.t.	B.z.	V.t.							
1	280	0.1	17	50	16	0	/	/	/	0.22	/	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	###	tot in 5'	B.z. 1/2
2	315	"	"	100	8	0	/	/	/	0.06	/	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	##	tot in 6'	B.z. 1/4
3	290	"	"	100	16	4	/	/	/	0.037	/	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	++	lebt	B.z. 1/6
4	310	"	"	50	16	16	—	—	—	/	0.24	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj. n. d. Rereinj.	— ###	lebt tot in 4'	keine anaphylaktischen Symptome B.z. 1/4 Std. n. d. Reinjektion
5	270	"	15	50	8	8	—	—	—	/	0.42	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj. n. d. Rereinj.	— ##	lebt tot in 7'	keine anaphylaktischen Symptome B.z. 1/4 Std. n. d. Reinjektion
6	300	"	"	100	16	2	—	—	—	/	0.69	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj. n. d. Rereinj.	— ##	lebt tot in 8'	keine anaphylaktischen Symptome B.z. 1/4 Std. n. d. Reinjektion
7	280	"	"	50	8	8	/	—	—	/	0.43	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj. n. d. Rereinj.	— ###	lebt tot in 5'	keine anaphylaktischen Symptome B.z. 1/4 Std. n. d. Reinjektion
8	270	"	"	100	8	8	/	—	—	/	0.98	/	v. d. Reinj. n. d. Reinj. n. d. Rereinj.	— ##	lebt tot in 7'	keine anaphylaktischen Symptome B.z. 1/4 Std. n. d. Reinjektion

Versuch 2. Anaphylaktische Reaktion zwischen jodiertem und nitriertem Eiweiß und nativen Eiweißem.

Nr.	K.G. (g)	Rinderjod-nitroeiweiß Sensib. Zahl	Int. (Tg)	Präzipitintiter						Reinjektionsmenge			Zeit d. Blutentnahme	Symptome	Ausgang	Bemerkungen	
				für Rinderjod-eiweiß	für Rinder-serum	für Rinderjod-eiweiß	für Rinderjod-eiweiß	für Rinderjod-eiweiß	für Rinderjod-eiweiß	Rinderjod-eiweiß	Rinder-serum	Rinderjod-eiweiß					
				B.z.	V.t.	B.z.	V.t.	B.z.	V.t.	B.z.	V.t.	B.z.	V.t.				
9	250	4	14	250	4	—	0	—	—	—	—	0.088	—	—	lebt tot in 7'	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome B.z. X I	
10	270	5	15	250	8	—	0	—	—	—	—	0.084	—	—	lebt tot in 4'	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome B.z. X I	
11	290	5	15	500	4	—	—	—	0	—	—	—	0.045	—	lebt tot in 6'	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome B.z. X I	
12	260	4	14	—	—	—	0	100	8	—	—	0.2	—	—	lebt tot in 8'	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome B.z. X I	
13	310	"	"	—	—	—	0	100	4	—	—	0.24	—	—	lebt tot in 4'	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome B.z. X I	
14	290	"	"	—	0	—	—	250	4	—	—	0.089	—	—	lebt	vermutete B.z. X I keine anaphylak. Symptome Haarst. leichte Krämpfe, u. Atemfrqz. n. 25 Min. Temp. Abst. 3.5C. Erholt sich.	

und Nitroeiweiß Präzipitin zu bilden vermögen, dies ohne weiteres durch die bei der Jodierung und Nitrierung zurückgebliebenen nativen Eiweiße verursacht werde, weil eine geringere Menge zurückgebliebenes natives Eiweiß zur Sensibilisierung genüge. Daher war es sehr schwierig, Antijod- und Antinitroeiweißpräzipitin bei Meerschweinchen zu erzeugen. Wenigstens bedarf es bei gesunden Meerschweinchen 3-5 maliger Injektionen, weil von vornherein das Meerschweinchen zur Präzipitinbildung ungeeigneter ist als das Kaninchen.

a) Ms. Nr. 9, 285 g; mit Rinderjodeiweiß 4 mal vorbehandelt. Antirinderjodeiweißpräzipitine zeigten Bindungszone 1 : 250, Verdünnungstiter 1 : 4. Die Antirinderpräzipitine waren dabei keineswegs nachweisbar. Nach der Reinjektion von 0.088 cc Rinderserum zeigte sich kein anaphylaktisches Symptom. Eine Stunde nach der Reinjektion wurden noch einmal 0.088 cc Rinderjodeiweiß, die der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge reinjiziert. Das Tier verendete in 7 Minuten. Antirinderjodeiweißpräzipitin war nicht mehr nachweisbar.

b) Ms. Nr. 10, 270 g; mit Rinderjodeiweiß 5 mal vorbehandelt. Das Antirinderjodeiweißpräzipitin betrug: Bindungszone 1 : 250, Verdünnungstiter 1 : 8. Die Antirinderpräzipitine waren keineswegs nachweisbar. Nach der Reinjektion von 0.084 cc Rinderserum zeigte sich kein anaphylaktisches Symptom. Eine Stunde nach der Reinjektion wurden noch einmal 0.084 cc Rinderjodeiweiß, die der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge reinjiziert. 4 Minuten nach der letzten Injektion verendete das Tier unter typisch anaphylaktischen Symptomen; Antijodeiweißpräzipitin war nicht mehr nachweisbar.

c) Ms. Nr. 11, 290 g; Mit Rinderjodeiweiß 5 mal vorbehandelt. Antirinderjodeiweißpräzipitin betrug: Bindungszone 1 : 500, Verdünnungstiter 1 : 4. Die Präzipitine gegen Rindernitroeiweiß waren keineswegs nachweisbar. Nach der Reinjektion von 0.045 cc Rindernitroeiweiß konnte man kein anaphylaktisches Symptom bemerken. Eine Stunde nach der Reinjektion mit typischen Schocksymptomen, war Antirinderjodeiweißpräzipitin in der Blutbahn nicht mehr nachweisbar.

d) Ms. Nr. 12, 260 g und Ms. Nr. 13, 310 g. Mit Rindernitroeiweiß 4 mal vorbehandelt. Antirindernitroeiweißpräzipitine betragen: Bindungszone 1 : 100, Verdünnungstiter 1 : 8 bei Nr. 12, Bindungszone 1 : 100, Verdünnungstiter 1 : 4 beim Nr. 13. Die Präzipitine gegen normales Rinderserum waren keineswegs nachweisbar. Nach der Rinderseruminjektion von je 0.2 cc und 0.24 cc zeigten sich keine anaphylaktischen Symptome. Eine Stunde nach der Reinjektion wurden 0.2 cc und 0.24 cc Rindernitroeiweiße noch einmal injiziert. Die Tiere verendeten in einigen Minuten unter typischem anaphylaktischen Schockode; Antirindernitroeiweißpräzipitine waren nicht mehr nachweisbar.

e) Ms. Nr. 14, 290 g. Antirindernitroeiweißpräzipitin betrug: Bindungszone 1 : 250, Verdünnungstiter 1 : 4. Das Präzipitin gegen Rinderjodeiweiß war keineswegs nachweisbar. Nach der Rinderjodeiweißreinjektion zeigte sich kein anaphylaktisches Symptom. Eine Stunde nach der Reinjektion wurden 0.089 cc Rindernitroeiweiß noch einmal injiziert. Das Tier war unter schweren anaphylaktischen Symptomen dem Tode nahe, aber nach einigen Stunden erholte es sich. Die Tiere, die mit Jodeiweiß vorbehandelt waren, konnten gegen die Reinjektion von normalem Rinderserum

und Rindernitroeiweiß mit anaphylaktischer Überempfindlichkeit nicht reagieren. Erst nach der Injektion von entsprechenden Jodeiweißantigenen waren die Tiere zugrunde gegangen. Diese Tatsachen gelten auch für die mit Rindernitroeiweiß vorbehandelten Tiere.

Versuch 3. Die Reinjektionsmenge bei jodierten Antigenen.

In der Tabelle 3 waren alle Tiere mit Rinderjodeiweißen 4 oder 5 mal vorbehandelt. Nach den nötigen Intervallen wurden verschiedene Reinjektionsmengen je nach der Bindungszone injiziert, sobald die Antijodeiweißpräzipitine in der Blutbahn sicher nachweisbar waren. Sogar ein hoch immunisiertes Tier zeigte nur den Verdünnungstiter 1 : 8. Die Bindungszone lagen im allgemeinen in höheren Verdünnungen, wie 1 : 150, 1 : 500, seltener 1 : 1,000, weil die Jodeiweißlösung, deren Eiweißgehalt einer 100 fachen Verdünnung des normalen Rinderserums entspricht, als die Bindungszone = 100 benützt wurde. Durch die Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge wurde anaphylaktischer Schocktod herbeigeführt, unter dem die Tiere einige Minuten nach der Reinjektion verendeten. Bei der Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Antigenmenge ging eins von 3 Tieren zugrunde. Die anderen 2 Tiere erholten sich nach den schweren anaphylaktischen Symptomen. Man konnte mit der der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechenden Reinjektionsmenge keinen anaphylaktischen Schocktod herbeiführen. Bei allen Versuchen waren die Antijodeiweißpräzipitine ganz verschwunden oder doch vermindert, wenn die Tiere mit anaphylaktischen Symptomen reagieren konnten. Bei der Reinjektion des Jodeiweißes konnte man sicher mit einer größeren als der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge den anaphylaktischen Schocktod herbeiführen.

Versuch 4. Die Reinjektionsmenge bei nitrierten Antigenen.

Bei diesem Experiment wurden alle Tiere mit Rindernitroeiweiß 4 oder 5 mal vorbehandelt. Sobald die Antirindernitroeiweißpräzipitine in den Meerschweinchensera sicher nachweisbar waren, wurden verschiedene Mengen von Nitroeiweiß je nach der Bindungszone injiziert. Sogar ein hoch immunisiertes Tier zeigte nur den Verdünnungstiter 1 : 8. Die Nitroeiweißlösung, deren Eiweißgehalt einer 50 fachen Verdünnung des normalen Rinderserums entspricht, wurde als die Bindungszone = 50 benützt. Durch die Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Antigenmenge wurde der anaphylaktische Schocktod sicher herbeigeführt; die Tiere verendeten einige Minuten nach der Reinjektion. Dabei waren die Antinitro-

Versuch 3. Die Reinjektionsmenge bei jodierten Antigenen.

N ^o	K.G. (g)	Sensib.-zahl	Int. (Tg)	Reinj. menge (cc)	Zeit d. Blut-entnahme	Präzipitintiter		Symptome	Ausgang	Bemerkungen
						B.z.	V.t.			
15	300	4	14	0.092	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 250 —	1 : 8 0	##	tot in 4'	B.z. X 1/1
16	270	"	"	0.083	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 250 —	1 : 4 0	##	tot in 7'	B.z. X 1/1
17	280	5	15	0.043	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 500 —	1 : 4 0	##	tot in 6'	B.z. X 1/1
18	260	"	"	0.04	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 250 —	1 : 2 0	++	lebt	B.z. X 1/2 leichte Atemfrqz. u. Krämpfe, nach 15 Min. Temp. Abstieg 3.0 C. Erholt sich.
19	280	"	"	0.043	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 250 —	1 : 4 0	##	tot in 7'	B.z. X 1/2
20	300	"	"	0.023	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 500 1 : 500	1 : 8 1 : 2	++	lebt	B.z. X 1/2 leichte Atemfrqz. u. Krämpfe, nach 45 Min. Temp. Abstieg 3.5 C. Tier lebt.
21	290	4	16	0.044	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 250 1 : 250	1 : 4 1 : 1	++	lebt	B.z. X 1/2 Haarsträuben, Harn- u. Kotentleerung, leichte Dyspnoe u. Krämpfe, nach 15 Min. Temp. Abstieg 2.5 C. Tier lebt.
22	290	"	"	0.006	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 1,000 1 : 1,000	1 : 4 1 : 1	+	lebt	B.z. X 1/4 Haarsträuben, leichte Atemfrqz, nach 1 Std. Temp. Abstieg 3.0 C. Erholt sich.
23	270	"	"	0.01	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1 : 500 —	1 : 2 0	++	lebt	B.z. X 1/4 Harn- u. Kotentleerung, leichte Dyspnoe, nach 10 Min. Temp. Abstieg 1.5 C. Erholt sich.

Versuch 4. Die Reinjektionsmenge bei nitrierten Antigenen.

N ^o	K.G. Nitroweiß-Int. sensib. zahl (Tg) (g)	Reinj. menge (cc)	Zeit d. Blut-entnahme	Präzipitintiter		Symptome	Ausgang	Bemerkungen		
				B.z.	V.t.					
24	280	5	17	0.22	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:8 0	###	tot in 3'	B.z. X1/1
25	300	"	"	0.09	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 —	1:8 0	###	tot in 2'	B.z. X1/1
26	270	"	"	0.1	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:4 0	##	tot in 7'	B.z. X1/2
27	290	4	18	0.11	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:2 0	##	tot in 7'	B.z. X1/2
28	280	"	"	0.043	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 —	1:4 0	##	tot in 8'	B.z. X1/2
29	280	"	"	0.022	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 1:250	1:4 1:1	##	lebt	B.z. X1/4 Haarsträuben, leichte Dyspnoe u. Krämpfe, nach 30 Min. Temp. Abstieg 5 C. Erholt sich.
30	310	"	19	0.023	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 1:250	1:8 1:1	##	lebt	B.z. X1/4 Kratzen d. Nase, leichte Krämpfe u. Atemfrqz, nach 30 Min. Temp. Abstieg 4.0 C. Tier lebt.
31	260	"	"	0.05	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:2 0	+	lebt	B.z. X1/4 leichte Atemfrqz, sonst keine Symptome, nach 15 Min. Temp. Abstieg 1.5 C. Tier lebt.

eiweißpräzipitine nicht mehr nachweisbar, weil das reinjizierte Präzipitinogen sich mit dem Präzipitin fest verband, und so ein plötzliches Verschwinden des Präzipitins hervorgerufen wurde. Bei der Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechenden Antigenmenge wurde kein anaphylaktischer Schocktod herbeigeführt. Die Tiere erholten sich nach schweren anaphylaktischen Symptomen. Dabei blieben in den meisten Fällen noch Präzipitine zurück. Bei der Reinjektion des Nitroeiweißes konnte man sicher mit einer größeren als der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Antigenmenge den anaphylaktischen Schocktod herbeiführen.

Versuch 5. Anaphylaktische Reaktion zwischen jodiertem Rinder Serum und verschiedenen Jodeiweißantigenen.

Wie in der ersten Mitteilung geschildert, habe ich genau nach der Präzipitin- und Komplementbindungsreaktion die starke Zustandsspezifität des Jodeiweißes festgestellt. Nach U'scher Methode waren die jodierten Serumarten bei Säugetieren nicht unterscheidbar, ja sogar das Hühnerjodeiweiß zeigte eine gleiche Reaktionsfähigkeit wie die Säugetierjodeiweiße. Nach der Antikörperverdünnungsmethode konnte man jedoch die Serumarten bei jodierten Eiweißen unterscheiden und feststellen, daß die Jodeiweiße der Vogelarten abweichen von den Jodeiweißen der Säugetiere in Bezug auf den Präzipitintiter. Doch in den letzten Reaktionen war bei jodierten Eiweißen die Unterscheidung zwischen Säugetieren und Vögeln schwierig geworden. In diesem Experiment wurde die Reaktion ausgeführt um festzustellen, ob die Zustandsspezifität des Jodeiweißes auch durch Anaphylaxieversuche nachweisbar sei. Dabei ist es nötig, einen höheren Präzipitintiter bei den Tieren zu bekommen, wodurch die Bindungszone festgestellt werden kann. Das war für uns jedoch sehr schwierig, und die Anaphylaxie durch Jodeiweißantigene von anderen Tierarten konnte nur bei einigen Versuchen herbeigeführt werden, sobald in der Blutbahn die Präzipitine sicher nachgewiesen werden konnten. Das Meerschweinchen Nr. 32, das Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Rinderjodeiweiß und Ziegenjodeiweiß zeigte, wurde mit Ziegenjodeiweiß von der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge injiziert. Dann starb das Tier 6 Minuten nach der Reinjektion unter anaphylaktischem Schocktod; die Präzipitine gegen beide, Rinder- und Ziegenjodeiweißantigene, waren nicht mehr nachweisbar.

Ms. Nr. 33, 260 g. Das Tier zeigte den Verdünnungstiter 1 : 8, Bindungszone 1 : 250, gegen Rinderjodeiweiß und den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Ziegenjodeiweiß. 4 Minuten nach der Reinjektion der der Bindungszone

Versuch 5. Anaphylaktische Reaktion zwischen jodiertem Rinderserum und verschiedenen Jodeiweißantigenen.

Nr.	K.G. (g)	Rinderjodeiweiß-sensib. zahl	Int. Reinj. (Tg)	Reinj. menge (cc)	Arten der reinjizierten Jodeiweiß-antigene	Zeit d. Blut-entnahme	Präzipitintiter				Symptome	Ausgang	Bemerkungen
							für Rinder-jodeiweiß		für Neben-jodeiweiß				
							B.z.	V.t.	B.z.	V.t.			
32260	4	16	0.08	0.08	Ziegen	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 — 0	1: 4 — 0	1: 250 — 0	1: 4 — 0	### in 6'	tot	B.z. X 1/1
33280	"	"	0.086	0.086	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 — 0	1: 8 — 0	1: 250 — 0	1: 4 — 0	### in 4'	tot	B.z. X 1/1
34270	"	"	0.21	0.21	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 500 — 0	1: 8 — 0	1: 100 — 0	1: 4 — 0	### in 7'	tot	B.z. X 1/1
35280	5	14	0.043	0.043	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 — 0	1: 4 — 0	1: 250 — 0	1: 2 — 0	++	lebt	B.z. X 1/2 leichte Atemfrqz. u. Krämpfe, Kot- u. Harnentleerung, nach 40 Min. Temp. Abstieg 40C. Erholt sich.
36300	"	"	0.046	0.046	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 500 — 0	1: 8 — 0	1: 250 — 0	1: 4 — 0	++	lebt	B.z. X 1/2 Haarsträuben, Harn- u. Kotentleerung, nach 25 Min. Temp. Abstieg 2.6C. Erholt sich.
37260	4	17	0.08	0.08	Schwein	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 — 0	1: 4 — 0	1: 250 — 0	1: 1 — 0	++	lebt	B.z. X 1/2 leichte Krämpfe u. Atemfrqz, nach 30 Min. Temp. Abstieg 3.5C. Tier lebt.
38280	"	"	0.21	0.21	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 500 — 0	1: 8 — 0	1: 100 — 0	1: 4 — 0	### in 6'	tot	B.z. X 1/1
39300	"	"	0.092	0.092	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 1,000 — 0	1: 6 — 0	1: 250 — 0	1: 2 — 0	### in 8'	tot	B.z. X 1/1
40270	"	"	0.042	0.042	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 250 — 0	1: 4 — 0	1: 250 — 0	1: 2 — 0	++	lebt	B.z. X 1/2 leichte Atemfrqz. u. Krämpfe, nach 10 Min. Temp. Abstieg 1.5C. Tier lebt.
41280	5	16	0.086	0.086	Huhn	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 590 — 0	1: 4 — 0	1: 250 — 0	1: 1 — 0	++	lebt	B.z. X 1/1 leichte Atemfrqz. u. Krämpfe, nach 10 Min. Temp. Abstieg 2.0C. Erholt sich.
42290	"	"	0.045	0.045	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1: 1,000 — 0	1: 8 — 0	1: 500 — 0	1: 2 — 0	++	lebt	B.z. X 1/1 Kratzen an d. Nasengegend, leichte Krämpfe, nach 20 Min. Temp. Abstieg 1.5C.

entsprechenden Ziegenjodeiweißantigenmenge verendete es mit typischem anaphylaktischen Schocktod; die Präzipitine gegen beide Jodeiweißantigene waren nicht mehr nachweisbar.

Ms. Nr. 34, 270 g. Das Tier zeigte den Verdünnungstiter 1 : 8, Bindungszone 1 : 500 gegen Rinderjodeiweiß und Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 100 gegen Ziegenjodeiweiß. Es verendete 7 Minuten nach der Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Ziegenjodeiweißantigenmenge. Die Präzipitine gegen beide Antigene waren ganz verschwunden.

Ms. Nr. 35, 280 g und Ms. Nr. 36, 300 g. Den Tieren wurde die der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechende Ziegenjodeiweißantigenmenge injiziert. Vor der Reinjektion zeigte Tier Nr. 35 den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Rinderjodeiweiß und den Verdünnungstiter 1 : 2, Bindungszone 1 : 250 gegen Ziegenjodeiweiß. Tier Nr. 36 zeigte den Verdünnungstiter 1 : 8, Bindungszone 1 : 500 gegen Rinderjodeiweiß und den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Ziegenjodeiweiß. Nach der Reinjektion zeigten die Tiere nur mäßig starke anaphylaktische Symptome und erholten sich einige Stunden nach der Reinjektion. Dabei verschwanden die Präzipitine gegen Ziegenjodeiweiß ganz, aber die gegen Rinderjodeiweiß blieben in der Blutbahn zurück. Das Ms. Nr. 35 zeigte den Verdünnungstiter 1 : 1, Bindungszone 1 : 250 und das Ms. Nr. 36 zeigte den Verdünnungstiter 1 : 2, Bindungszone 1 : 500 nach der Ziegenjodeiweißinjektion.

Dem Tier Nr. 37, das den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Rinderjodeiweiß und den Verdünnungstiter 1 : 1, Bindungszone 1 : 250 gegen Schweinjodeiweiß zeigte, wurde Schweinjodeiweiß von der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge injiziert. Das Tier zeigte mäßige anaphylaktische Symptome und erholte sich 2 Stunden nach der Reinjektion. Beide Präzipitine gegen Rinder- und Schweinjodeiweiß verschwanden nach der Reinjektion.

Das Ms. Nr. 38 und das Ms. Nr. 39, in deren Blutbahn die Präzipitine gegen Rinder- und Schweinjodeiweiße positiv nachweisbar waren, verendeten nach der Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Schweinjodeiweißantigenmenge unter typischem anaphylaktischem Schocktod. Nur im Ms. Nr. 38 blieb das Präzipitin gegen Rinderjodeiweiß zurück, es zeigte sich eine 75%ige Herabsetzung des Präzipitintiters.

Das Ms. Nr. 40, das den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 250 gegen Rinderjodeiweiß und Verdünnungstiter 1 : 2, Bindungszone 1 : 250 gegen Schweinjodeiweiß zeigte, erlitt nur mäßige anaphylaktische Symptome und erholte sich 5 Stunden nach der Reinjektion.

Dem Ms. Nr. 41 und dem Ms. Nr. 42, deren Sera eine positive Reagierbarkeit auf Rinder-, und Hühnerjodeiweiß zeigten, wurde die der Bindungszone entsprechende Hühnerjodeiweißantigenmenge reinjiziert. Die Tiere waren unter schweren anaphylaktischen Schocksymptomen dem Tode nahe, aber erholten sich einige Stunden nach der Reinjektion. Das Präzipitin gegen Rinderjodeiweiß blieb bei dem Ms. Nr. 42 noch zurück. Bei der Reinjektion von Jodeiweiß der Ziege, das in naher Verwandtschaft mit dem der Rinder steht, kann man den typischen anaphylaktischen Schocktod mit der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge herbeiführen. Bei der Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Ziegenjodeiweißantigenmenge zeigten die Tiere mäßige anaphylaktische Symptome und erholten sich.

Bei der Reinjektion der der Bindungszone entsprechende Schweinjodeiweißantigenmenge verendeten zwei von drei Tieren unter typischem anaphylaktischen Schocktod. Das übrigbleibende Tier konnte dem Schocktode entgehen. So kann man meist die Tiere mit der der Bindungszone entsprechenden Schweinjodeiweißantigenmenge töten. Mit der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Schweinjodeiweißantigenmenge kann man den anaphylaktischen Schocktod nicht herbeiführen. Bei der Hühnerjodeiweißreinjektion der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge reagierten die Tiere mit starken anaphylaktischen Schocksymptomen, erholten sich aber wieder. Bei den Meerschweinchen, die mit Rinderjodeiweißantigenen vorbehandelt waren, konnten alle Jodeiweiße von Ziegen, Schwein, und Hühn anaphylaktische Empfindlichkeit herbeiführen. Je entfernter Spezies von der der Rinder ist, desto schwächer ist die Bindungskraft mit dem Antirinderjodeiweißpräzipitin, durch Hühnerjodeiweiß kann man den Schocktod nicht herbeiführen.

*Versuch 6. Anaphylaktische Reaktion zwischen nitriertem
Rinderserum und verschiedenen nitrierten
Eiweißantigenen.*

Nachdem ich über die Antirindernitroeiweißpräzipitine von den Tieren, die mit Rindernitroeiweiß mehrmals vorbehandelt waren, Sicherheit erlangt hatte, untersuchte ich auch die Reaktionsfähigkeit des Antikörpers gegen die Nebennitroeiweißantigene, d.i. Ziegen-, Schwein- und Hühnernitroeiweiß. Auf das Antirindernitroeiweiß-immunserum zeigten die Nebennitroeiweißantigene eine positive Reaktion, und man konnte die Bindungszone aller Nebenjodeiweißantigene feststellen. Die Tiere, denen die der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechende Ziegenjodeiweißantigenmenge reinjiziert wurde, verendeten unter typischem anaphylaktischen Schocktod. Die Präzipitine gegen beide, Rinder- und Ziegennitroeiweiß, waren nicht mehr nachweisbar.

Ms. Nr. 46 310 g. Das Tier zeigte den Verdünnungstiter 1 : 8, Bindungszone 1 : 250 gegen Rindernitroeiweiß und den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 100 gegen Ziegennitroeiweiß. Es zeigte nur mäßige anaphylaktische Symptome und konnte dem Schocktode entgehen, obwohl die der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechende Ziegennitroeiweißantigenmenge injiziert wurde. Nach der Reinjektion blieben die Präzipitine gegen beide Antigene zurück.

Das Ms. Nr. 47 ging bei der Reinjektion der der Bindungszone entsprechenden Schweinnitroeiweißantigenmenge unter typischen anaphylaktischen Symptomen zugrunde. Nach der Reinjektion waren die Präzipitine verschwunden. Bei der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Schweinnitroeiweißantigenmenge reagierte das eine von 3 Tieren mit Schocktod, die 2 anderen Tiere erholten sich von den schweren Schocksymptomen.

Das Ms. Nr. 51 und das Ms. Nr. 53 zeigten eine positive Reaktion gegen beide, Rindernitroeiweiß und Hühnernitroeiweiß, nach der Präzipitinreaktion.

Das Ms. Nr. 52, das den Verdünnungstiter 1 : 4, Bindungszone 1 : 100 gegen Rindernitroeiweiß und eine negative Präzipitinreaktion gegen Hühnernitroeiweiß

Versuch 6. Anaphylaktische Reaktion zwischen nitriertem Rinderserum und verschiedenen nitrierten Eiweißantigenen.

Nr.	K.C. (g)	Rindernitroeiweißsensib. zahl	Int. (Tg)	Reinj. menge (cc)	Arten der reinjizierten Nitroeiweißantigene	Zeit d. Blutentnahme	Präzipitintiter				Symptome	Ausgang	Bemerkungen
							für Rinder- nitroeiweiß		für Neben- nitroeiweiß				
							B.z.	V.t.	B.z.	V.t.			
43310	4	14	0.095	Ziegen	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:500 —	1:8 0	1:250 —	1:8 0	tot in 4'	##	B.z. X 1/1	
44260	"	"	0.1	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 —	1:8 0	1:100 —	1:4 0	tot in 6'	##	B.z. X 1/2	
45300	"	"	0.23	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:4 0	1:50 —	1:2 0	tot in 3'	##	B.z. X 1/2	
46310	"	"	0.06	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 1:250	1:8 1:2	1:100 1:100	1:4 1:1	lebt	##	B.z. X 1/4 30 Min. Temp. Abstieg 3.5 C. Erholt sich.	
47280	3	16	0.22	Schwein	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 —	1:8 0	1:100 —	1:4 0	tot in 7'	##	B.z. X 1/1	
48280	"	"	0.22	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:4 0	1:50 —	1:2 0	lebt	##	B.z. X 1/2 Kratzen d. Nase, leichte Krämpfe, nach 15 Min. Temp. Abstieg 3.3 C. Tier lebt.	
49290	4	14	0.12	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 —	1:8 0	1:100 —	1:4 0	tot in 8'	##	B.z. X 1/2	
50300	"	"	0.12	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 1:250	1:4 1:1	1:100 —	1:2 0	lebt	##	B.z. X 1/2 leichte Atemfrqz u. Krämpfe, nach 40 Min. Temp. Abstieg 4.0 C. Erholt sich.	
51270	"	"	0.21	Huhn	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:250 1:250	1:8 1:2	1:100 —	1:2 0	lebt	##	B.z. X 1/1 30 Min. Temp. Abstieg 5.0 C. Tier lebt.	
52280	"	"	0.22	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 1:100	1:4 1:1	— —	0 0	lebt	+	B.z. X 1/1 Haarsträuben, Harn- u. Kotentleerung, leichte Atemfrqz, nach 15 Min. Temp. Abstieg 2.0 C. Tier lebt.	
53310	"	"	0.48	"	v. d. Reinj. n. d. Reinj.	1:100 —	1:8 0	1:50 —	1:2 0	lebt	##	B.z. X 1/1 30 Min. Temp. Abstieg 3.5 C. Tier lebt.	

zeigte, zeigte schwache anaphylaktische Symptome nach der Hühnereitweißreinjektion. Bei der Reinjektion von Hühnereitweiß konnten bei Nr. 51 und bei Nr. 53 anaphylaktische Symptome entstehen, doch man konnte mit der der Bindungszone entsprechenden Reinjektionsmenge den Schocktod nicht herbeiführen. Die anaphylaktische Überempfindlichkeit wurde durch Reinjektion von Ziegen-, Schwein- und Hühnereitweiß bei allen Tieren beobachtet, die mit Rindereitweiß mehrmals vorbehandelt waren, wenn man die Reinjektionsmenge nach der Bindungszone zu berechnen vermochte.

Zusammenfassung.

Mehrere Autoren haben über die anaphylaktische Reaktion und die sich an der Reaktion beteiligenden Substanzen von verschiedenen Seiten her geforscht, noch bevor das Wesen des anaphylaktischen Mechanismus klar war.

Rosenau und *Anderson* gaben an, daß die Erwärmung auf 60°C 6 Stunden lang, das Serum keineswegs seiner Giftigkeit beraube, sondern daß dazu erst eine 25 Minuten lange Erhitzung auf 100°C nötig sei. *Besredka* dagegen fand die toxische Wirkung des Pferdeserums bereits durch wiederholtes Erwärmen auf 60°C bedeutend herabgesetzt und bei 100°C völlig erloschen, im Gegensatz zu den sensibilisierenden Wirkungen des Serums, die sich als thermostabil erwiesen, da *Vaughan* und *Wheeler*¹³⁾ mittels der Alkoholbehandlung und *Gay* und *Adler*¹⁴⁾ mittels der fraktionierten Fällung mit Ammonsulfat eine Trennung der sensibilisierenden und toxischen Wirkung nicht erzielen konnten. Die Experimente von *Pick* und *Yamanouchi* an Wittepepton ergaben keinen Unterschied zwischen sensibilisierender und toxischer Wirkung der Derivate, und es erscheint ihnen daher nicht unmöglich, daß die von *Besredka* beobachteten Differenzen weniger einen prinzipiellen als nur einen quantitative Unterschied zwischen beiden Substraten ausdrücken. Es scheint *Pick* und *Yamanouchi* vorläufig nicht genügend begründet zu sein, in allen Fällen, in denen der anaphylaktische Symptomenkomplex ausgelöst worden ist, auch die Wirkung zweier verschiedener Reagene in den Sera anzunehmen. Daß in manchen Fällen jedoch durch die Mitwirkung zweier verschiedener Substanzen, die allerdings aufeinander streng spezifisch eingestellt sind, das anaphylaktische Bild ausgelöst wird, zeigen sehr deutlich Versuche von *Pick* und *Yamanouchi*, in denen es gelungen ist, durch Nachbehandlung mit Immunsorum, welches spezifisch eingestellt war auf ein zur Vorbehandlung verwendetes Normalserum, typische Anaphylaxie zu erzeugen. Dieses Phänomen gibt auch einen Hinweis auf den möglicherweise bestehenden Mechanismus der Auslösung der Giftwirkungen; denn, wie das Kaninchenimmunsorum auf ein beliebiges Normalserum, mit dem es erzeugt wurde, spezifisch eingestellt ist, so dürften wohl auch dort, wo ein und dasselbe Normalserum die sensibilisierende und toxische Wirkung gleichzeitig auslöst, beide Komponente zueinander ebenfalls in sehr nahen biologischen Beziehungen stehen, wenn sie nicht überhaupt, was und für viele Fälle am wahrscheinlichsten scheint, miteinander identisch sind. Weiterhin behaupteten sie, daß in dem Maße, in dem die Eiweißkörper aufgespalten wurden, sei es durch Pepsin-Salzsäure, durch Trypsinverdauung und ferner durch Anwendung

des nitrirten und jodierten Eiweißes, die sensibilisierenden und toxischen Wirkungen abgeschwächt wurden. Zum Schluß berichteten sie, daß es sich keineswegs um eine chemisch zu charakterisierende einheitliche Substanz handelt, die sich an der anaphylaktischen Reaktion beteiligt, sondern um die Wirkung von größeren kolloidalen Komplexen, welche der Zerlegung durch proteolytische Fermente, durch Nitrierung und Jodierung zugänglich und höchst wahrscheinlich eiweißartiger Natur sind, aber unter Umständen auch kolloidaler oder Fettverbindung verdächtig sind.

Seit *Friedberger*¹⁵⁾ im Jahre 1906 die Identität der anaphylaktischen Antikörper und der Präzipitine veröffentlichte, haben mehrer Gelehrte ihre Aufmerksamkeit auf diese Frage gelenkt. *Dörr* und *Russ*¹⁶⁾, *Friedemann*¹⁷⁾, *Hartoch*¹⁸⁾, *Braun*¹⁹⁾, *Burchardt*²⁰⁾, *Urabe*²¹⁾ usw. stimmen, auf eigene experimentelle Ergebnisse sich stützend, mit ihm überein. Andererseits stellen sich *Hintze*²²⁾, *Kraus* u. *Novotony*²³⁾, *Armit*²⁴⁾, *Sugita*²⁵⁾, *Sakamoto*²⁶⁾ usw. dieser Theorie entgegen mit der Begründung, daß Präzipitin und anaphylaktischer Antikörper zu verschiedenen Zeiten ins Blut treten, daß es somit unter Umständen ein Immuneserum gibt, das kein Präzipitin enthält, jedoch eine anaphylaktische Erscheinung hervorrufen kann, daß ferner die physikalische Resistenz beider Antikörper ungleich ist, daß nach aktivem und passivem Anaphylaxieschock der Präzipitintiter unverändert bleibt, und daß bei Immuneserum ein Parallelismus zwischen dem Gehalt an Präzipitin und dem anaphylaktischen Antikörper nicht besteht.

Obermayer u. *Pick* haben festgestellt, daß eine neue künstliche Veränderung der Spezifität durch die chemisch-physikalische Behandlung des Serumeiweißes hervorgerufen wurde. Auf Grund einer Bedeckung der Artspezifität durch die künstliche neuauftretene Spezifität vermuteten sie, daß die Artspezifität mit dem aromatischen Kern des Eiweißes eng zusammenhängt. *Pick* u. *Yamanouchi* wollten erreichen, teils auf chemischem, teils auf experimentellem Wege, einiges über die chemische Natur der reagierenden Körper festzustellen und auch einen Einblick in den Zusammenhang der anaphylaktischen Reaktion mit dem bekannten Immunphänomen zu gewinnen. Sie verwandten neben nativem Serum, Pepsin- und Trypsin-Verdauungsprodukte dieser Sera, ferner jodierte und nitrirte Spaltungsprodukte, dem durch Trypsin-Soda-Verdauung aufgespaltenen Rinderserumeiweiß und mit Nitroeiweiß und Jodeiweiß, die alle die Fähigkeit des Präzipitinogens verloren haben. Dabei waren die Erscheinungen der Anaphylaxie sehr unregelmäßig, und sie konnten die schweren anaphylaktischen Symptome durch Nachbehandlung mit normalem Rinderserum erhalten. Sie erklärten diese Erscheinungen folgendermaßen. Diese chemisch-physikalisch vorbehandelten Eiweiße können die Kaninchen sensibilisieren, haben aber die toxischen Wirkungen verloren. Sie berichteten, daß zwischen dem Präzipitinogen der Eiweißkörper und dem die Anaphylaxie erregenden und auslösenden Körper ein direkter Zusammenhang nicht besteht, und beide Körper mit Hilfe der chemischen intensiven Vorbehandlungen von einander getrennt werden können. Bei der äußerst geringen Eiweißmenge, welche zur Sensibilisierung der Versuchstiere ausreichte, war die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß irgendwelche durch die Vorbehandlung unverändert gebliebenen Eiweißreste die Ursache der Sensibilisierung abgaben, während die Zustandsspezifität keinen nennenswerten Einfluß auf die Reaktion ausübte. Der Umstand, daß mit den Vorbehandlungsprodukten selbst die Vergiftungssymptome nicht erzielt werden konnten, während die Sensibilisierung gelang, könnte

wohl damit leicht zu erklären sein, daß für die Sensibilisierung äußerst geringe Substanzen genügen, während zur Auslösung des anaphylaktischen Vergiftungsbildes die plötzliche Überschwemmung des Organismus mit einer großen Menge des betreffenden spezifisch wirkenden Stoffes nötig ist. Der letztere dürfte nicht in der entsprechenden Konzentration unter den vorbehandelten Produkten mehr zu finden sein, dagegen ist diese Menge hinreichend, um Tiere zu sensibilisieren. So würden sie der Ansicht zuneigen, daß vielmehr die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber diesen zweifellos in ihrer Wirkung abgeschwächten Präparaten eine wechselnde ist, abgesehen davon, daß, wie übereinstimmend alle Autoren beobachteten, bei der Anaphylaxie der individuellen Schwankung in der Empfindlichkeit der Versuchstiere überhaupt eine große Bedeutung zukommt, daß bei den jodierten und nitrierten Eiweißkörpern auch ins Auge gefaßt werden muß, daß durch den Eintritt der Jod- resp. der Nitrogruppe in den aromatischen Kern des Eiweißes pharmakodynamische Prozesse im Tierkörper ausgelöst werden können, welche möglicherweise die Erscheinungen der Anaphylaxie zu beeinflussen imstande sind. Nach ihrer Meinung ist es kaum zu erwarten, daß die anaphylaktische Reaktion die ungemein unempfindliche, jede physikalische und chemische Veränderung des Eiweißes wiedergebende Präzipitinreaktion wird ersetzen können; da jedoch die Anaphylaxie anscheinend imstande ist, ganz andere Organsysteme zu beeinflussen als die anderen Immunreaktion, so ist die Möglichkeit gegeben, diese ungemein merkwürdige Reaktion des Organismus in anderer Weise als die bisher bekannten Immunreaktion für die Physiologie und Pathologie nutzbar zu machen.

Aus den obigen Ergebnisse ist es ersichtlich, daß bei den Experimenten von *Pick* u. *Yamanouchi* der Zusammenhang des anaphylaktischen Antikörpers und des Präzipitins bei diesem chemisch intensiv eingegriffenen Eiweiß genau und bestimmt konstatieren zu können, nicht gelingt. Wie in der ersten Mitteilung geschildert, habe ich schon nach der Antikörperverdünnungsmethode festgestellt, daß alle Jodeiweiße und Nitroeiweiße von verschiedenen Tieren eine starke Zustandsspezifität haben. Durch die Anwendung dieser Eiweiße bei der anaphylaktischen Reaktion habe ich systematisch den Zusammenhang des anaphylaktischen Antikörpers und des Präzipitins untersucht. Die Tiere, die mit nativem Rinderserum vorbehandelt waren, wurden durch die verschiedenen Mengen von Rinderjod- und Rindernitroeiweiß nicht beeinflusst, da nach der Reinjektion die Tiere keine anaphylaktischen Symptome zeigten, und da die Antirinderpräzipitine durch die Reinjektion von diesen Eiweiß gar nicht beeinflusst wurden, kann man wohl schließen, daß der mit dem Antirinderpräzipitin reagierende Eiweißkörper in Jodeiweiß und Nitroeiweiß nicht nachweisbar ist. Durch die Reinjektion der der Bindungszone $\times 1/4$ entsprechenden Rinderserumantigenmenge waren die Tiere mit typischem anaphylaktischen Schocktod ohne Rücksicht auf die Rinderjod- und Rindernitroeiweißen verendet. Adererseits sensibilisierte ich die Tiere mit Rinderjod- und Nitroeiweiß und behandelte sie mit nativem

Rinderserum, Rindernitroeiweiß und Rinderjodeiweiß nach. Dabei waren die Präzipitine gegen Reinjektionsantigene nicht nachweisbar und anaphylaktische Schocksymptome wurden nicht erzeugt. Erst durch die Reinjektion von korrespondierenden Antigenen gingen alle Tiere in einigen Minuten zugrunde, und die Präzipitine waren nicht mehr nachweisbar. Bei diesen Experimenten konnten die Jodeiweiße und Nitroeiweiße in den Tieren bei der Reinjektion von nativem Serum keine Schockerscheinungen erzeugen. Die mit Rinderjodeiweißen sensibilisierten Meerschweinchen reagierten nach Reinjektion einer geeigneten Menge von Rinderjodeiweißen mit typischer anaphylaktischer Reaktion. Jodeiweiß reagiert stark zustandsspezifisch, und bei der Jodeiweißreinjektion kann man sicher mit der der Bindungszone entsprechenden Antigenmenge den Schocktod herbeiführen. Die mit Rindernitroeiweißen sensibilisierten Meerschweinchen reagierten nach der Reinjektion einer geeigneten Menge von Rindernitroeiweißen mit typischen anaphylaktischen Symptomen. Nitroeiweiß reagiert stark zustandsspezifisch, und man kann sicher mit der der Bindungszone $\times 1/2$ entsprechenden Antigenmenge den Schocktod herbeiführen. Aus den folgenden Tatsachen, daß Antijod- und Antinitroeiweißpräzipitine nach dem Schocktod ganz verschwanden oder sich verminderten, daß die Verminderung des Präzipitins durch die reinjizierten Präzipitinogene mit der Intensität des anaphylaktischen Symptoms parallel geht, und daß je geringer die Reinjektionsmenge je nach der Bindungszone ist, desto milder das anaphylaktische Symptom wird, kann man die Identität der anaphylaktischen Antikörper und der Präzipitine durch Jodeiweiß und Nitroeiweiß sicher feststellen. Alle Jodeiweiße und Nitroeiweiße von Ziege, Schwein und Huhn können auf das Antirinderjod- und Antirindernitroserum von Meerschweinchen positiv reagieren, und wenn man die Reinjektion je nach der Bindungszone von allen Antigenen ausführt, dann reagieren alle Tiere mit typischen Schocksymptomen.

Schluß.

1. Das mit nativem Serum aktiv sensibilisierte Meerschweinchen reagiert nicht mit typischer Anaphylaxie bei Reinjektion von Jodeiweiß und Nitroeiweiß. Dabei wird der Schocktod immer herbeigeführt, wenn die minimale tödliche Dosis von nativem Serum injiziert wird.

2. Umgekehrt wird der Schocktod bei mit Jodeiweiß oder Nitroeiweiß sensibilisierten Tieren hervorgerufen, wenn man in gleicher

124 S. Uwazumi: Über die Zustandsspezifität des Serumeiweißes (2).

Weise vorbehandelte Antigene reinjiziert. Dabei zeigt sich die Reaktion auch negativ, wenn man die Reinjektion mit nativem Serum ausführt.

3. Jodeiweiß oder Nitroeiweiß zeigten sich stark spezifisch bei aktiver Anaphylaxie, weil der Schocktod bei Reinjektion von in gleicher Weise vorbehandelten, speziesverschiedenen Tiersera oder Vogelsera herbeigeführt wird.

4. Ich konnte jedoch im letzten Falle wie bei der Präzipitin- oder Komplementbindungsreaktion die zurückbleibende Artspezifität bei darüberliegender Zustandsspezifität nachweisen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Ogata für seine mir gewährte Untersuchung bei Veröffentlichung meiner Arbeit.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Gideon Wells*, Journ. of infec. diseases Vol. 5, P. 467, 1908. — ² *Pick* u. *Yamanouchi*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 1, S. 676, 1909. — ³ *H. Freund*, Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 510, 1909. — ⁴ *Friedberger* u. *Itoh*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 12, S. 241, 1912. — ⁵ *Obermayer* u. *Pick*, Wien. kl. W. Nr. 12, S. 646, 1906. — ⁶ *Kageyama*, Okayama Igakkai Zasshi Nr. 2, S. 392, 1929 (Japanisch). — ⁷ *Sugimoto*, ebenda Nr. 11, S. 2562, 1929 (Japanisch). — ⁸ *Kuwana*, Arbeiten aus d. Med. Universität Okayama Bd. 2, Heft 3, S. 436, 1931. — ⁹ *Theobald Smith*, Journ. of med. res. Vol. 12, P. 385, 1904. — ¹⁰ *Otto*, Kolle-Wassermann: Handbuch d. path. Mikroorg. 2 Erg., 1908. — ¹¹ *Rosenau* u. *Anderson*, Hyg. Labor. Washington Bull. No. 45, 1908. — ¹² *Doerr* u. *Russ*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 3, S. 706, 1909. — ¹³ *Vaughan* u. *Wheeler*, Journ. of infec. diseases Vol. 4, P. 476, 1907. — ¹⁴ *Gay* u. *Adler*, Journ. of med. res. Vol. 18, P. 433, 1908. — ¹⁵ *Friedberger*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 2, S. 208, 1909. — ¹⁶ *Doerr* u. *Russ*, ebenda Bd. 2, S. 109, 1909. — ¹⁷ *Doerr* u. *Russ*, ebenda Bd. 3, S. 181, 1909. — ¹⁸ *Hartoch*, ebenda Bd. 6, S. 153, 1910. — ¹⁹ *Braun*, ebenda Bd. 4, S. 590, 1910. — ²⁰ *Burchardt*, ebenda Bd. 8, S. 87, 1911. — ²¹ *Urabe*, Nisshinigaku Bd. 17, S. 532, 1927 (Japanisch). — ²² *Hintze*, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 6, S. 703, 1910. — ²³ *Kraus* u. *Novotony*, ebenda Bd. 3, S. 683, 1909. — ²⁴ *Armit*, ebenda Bd. 6, S. 703, 1910. — ²⁵ *Sug'ita*, Saikingaku Zasshi S. 721, 1924 (Japanisch). — ²⁶ *Sakamoto*, Jika Zasshi Nr. 325, S. 56, 1927 (Japanisch).