

# ACTA MEDICA

## ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABITS, A. HAVAS, G. ILLYÉS, Ö. KERPEL-FRÓNIUSZ, Ö. RAJKA,  
I. RUSZNYÁK, K. SÁNTHA

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS I.

FASCICULUS I.



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
BUDAPEST, 1950

ACTA MED. HUNG.

# ACTA MEDICA HUNGARICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

SZERKESZTŐSÉG ÉS KIADÓHIVATAL: BUDAPEST VI, SZTÁLIN-ÚT 31

Az Acta Medica orosz, francia, angol és német nyelven közöl értekezéseket az orvostudományok köréből.

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg: 20—30 ív terjedelemben, több füzet alkot egy kötetet. Évenként általában egy kötet jelenik meg.

A közlésre szánt kéziratok, lehetőleg géppel írva, a következő címre küldendők:

*Acta Medica Budapest 62, Postafiók 440.*

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi és kiadóhivatali levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként 60 forint. Megrendelhető a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest V, Akadémia-u. 10. Bankszámla: 929040 sz.), vagy külföldi képviselőinél és bizományosainál.

---

»Acta Medica« издает трактаты из области медицинской науки на русском, французском, английском и немецком языках.

»Acta Medica« выходит в брошюрах переменного объема (20—30 печатных листов); несколько выпусков объединяются в одном томе.

Ежегодно предвидено издание одного тома.

Предназначенные для публикации авторские рукописи следует направлять, по возможности машинописью, по следующему адресу:

*Acta Medica, Budapest 62, Postafiók 440.*

По этому же адресу направляется всякая корреспонденция для редакции и администрации.

Подписная цена »Acta Medica« — 60 форинтов за том. Заказы принимает Предприятие по внешней торговле книг и газет »Kultúra« (Budapest V., Akadémia utca 10. Счет Банка № 929040) или его заграничные представительства и уполномоченные.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Обновление Венгерской Академии Наук открыло новую главу в истории венгерской науки. Ученые Венгрии всеми силами стремятся служить делу народа и своими исследованиями способствовать созидательному труду построения социализма. Венгерская Народная Республика оказывает развитию научной жизни нашей страны громадную материальную и моральную помощь и наука пользуется в нашей родине таким уважением и такой под держкой, как еще никогда в нашей истории. Одной из характерных черт нашей обновленной науки является связь между научной теории и практической жизнью. Это взаимодействие оказывает серьезное, плодотворное влияние на развитие нашей науки.

Венгерская Академия Наук поставила себя целью изданием новой серии *Acta Medica* способствовать углублению международных связей прогрессивной науки, дальнейшему развитию науки, делу мира и прогресса и дружбы народов.

## INTRODUCTION

La renaissance de l'Académie des Sciences de Hongrie ouvre un nouveau chapitre dans l'histoire des sciences hongroises. Les savants hongrois font tous leurs efforts pour servir la cause du peuple travailleur et aider par leurs travaux de recherche le travail créateur de l'édification du socialisme. La République Populaire Hongroise contribue largement, matériellement et moralement, au développement de la vie scientifique de notre pays. Dans notre pays, le travail scientifique jouit d'une estime et d'un soutien tels qu'il n'en a encore jamais jouit au cours de notre histoire. Une des caractéristiques de notre vie scientifique renaissante est le contact entre la vie scientifique et la vie pratique de notre pays. Cette influence réciproque se fait fructueusement sentir dans le développement de notre vie scientifique.

Le but de l'Académie des Sciences de Hongrie, en publiant la nouvelle série des Acta Medica, est de contribuer par là au développement des relations internationales de la science progressiste, au développement de la science, à la défense de la Paix et du progrès, et au développement de l'amitié entre les peuples.

## INTRODUCTION

The rebirth of the Hungarian Academy of Science has opened a new chapter in the history of Hungarian science. The scientists of Hungary endeavour in every way to serve the cause of the working people and with their research work to help in the creative task of building socialism. The Hungarian People's Republic affords vast help and encouragement to the development of the scientific life of our country and scientific work in Hungary today is honoured and aided to an extent that is unparalleled in the history of the land. One of the characteristic features of our reborn science is the connection between scientific theory and the practical life of the country. This inter-relation has a profound stimulative effect on the development of our scientific life.

The aim of the Hungarian Academy of Science in starting the new series of *Acta Medica* is to contribute to the improvement of the international relations of progressive science, to the further development of science, to the cause of peace, progress and the closer friendship of the peoples.

## EINLEITUNG

Die Wiedergeburt der ungarischen Akademie der Wissenschaften eröffnete einen neuen Abschnitt in der Geschichte der ungarischen Wissenschaft. Die ungarischen Gelehrten bemühen sich auf jede Art und Weise der Sache des werktätigen Volkes zu dienen und mit ihren Forschungen die schöpferische Arbeit des Aufbaues des Sozialismus zu fördern. Zur Entwicklung des wissenschaftlichen Lebens in unserem Lande trägt die ungarische Volksrepublik mit riesiger materieller und moralischer Hilfe bei. Die wissenschaftliche Arbeit in unserer Heimat wird in solchem Masse geschätzt und unterstützt, wie noch niemals in unserer Geschichte. Einer der charakteristischen Züge unserer wiedergeborenen Wissenschaft ist die Verbindung zwischen der wissenschaftlichen Theorie und der Praxis im Leben unseres Landes. Diese Wechselwirkung ist von ernstem, fruchtbarem Einfluss auf die Entwicklung unseres wissenschaftlichen Lebens.

Mit der Ausgabe der neuen Serie der Acta Medica verfolgt die ungarische Akademie der Wissenschaften das Ziel, beizutragen zur Vertiefung der internationalen Verbindungen der fortschrittlichen Wissenschaften, zur Weiterentwicklung der Wissenschaft, zum Frieden und zum Fortschritt, zur Sache der engeren Freundschaft zwischen den Völkern.

# DIE ROLLE DER LYMPHGEFÄSSE IN DER ENTSTEHUNG DES OEDEMS\*

Von: *I. Rusznyák*

Aus der I. Med. Klinik der Universität Budapest

Direktor: *Prof. I. Rusznyák*

Als Gegenstand meines heutigen Vortrages wählte ich ein Thema, mit welchem ich mich seit mehr als 20 Jahren beschäftige, und an welchem mein Meister Prof. *Sándor Korányi* über 40 Jahre hindurch arbeitete. Dies ist die Frage des Oedems. In meinem Vortrag muss ich auf die ganze geschichtliche Übersicht des Problems verzichten, doch möchte ich bemerken, dass die grossen Physiologen und Pathologen des vorigen Jahrhunderts die Frage des Oedems in erster Linie als ein Problem des Lymphkreislaufes betrachteten. So behauptete zum Beispiel *Cohnstein* in seiner Monographie über die Frage des Oedems, dass der Ablauf der Gewebsflüssigkeit durch die Lymphwege als erwiesen anzusehen sei, doch sei die Rolle der Blutkapillaren noch fraglich. Unsere ganze heutige Vorstellung ist *Starling* zuzuschreiben, der als erster darauf hinwies, dass in den Kapillaren zwei einander entgegengesetzte Kräfte wirken: eine, die darauf gerichtet ist, die Flüssigkeit aus den Kapillaren auszupressen (Kapillardruck) und eine andere, welche die Gewebsflüssigkeit zurückzusaugen sucht: dies ist die Saugwirkung der Proteine, d. h. der kolloidosmotische Druck. Diese Feststellung brachte *Starling* auf den Gedanken, auch die Oedembildung mit diesen Kräften zu erklären. In dieser Richtung setzten *Krogh* und seine Mitarbeiter später die Forschung fort, an der vor 20 Jahren auch ich teilnahm. Nach der allgemeinen Auffassung kommt ein Oedem zustande, wenn die Kraft, welche die Flüssigkeit aus den Kapillaren auspresst, grösser wird als jene, welche sie zurückzusaugen versucht. Dies kann sich ergeben, indem entweder der Druck in den Kapillaren sich erhöht — wie in Fällen von Stauungsoedem — oder — die andere Möglichkeit — die Saugwirkung der Albumine schwächer wird, sei es dass sich ihre Menge in dem Blut verringert, oder ihre qualitative Zusammensetzung sich in Richtung von Proteinen gröberer Dispersität verändert. Beide erwähnte Möglichkeiten führen zu Oedem. Dies ist die klassische Lehre von *Starling*, die im Wesentlichen heute noch der allgemein verbreiteten Auffassung entspricht.

Fassen wir aber die Sache näher ins Auge, so sehen wir, dass dieses Schema allein nicht die Entstehung aller Arten von Oedemen erklären kann. Zum Beispiel, wenn der Chirurg bei einer Operation wegen Mammakarzinoms

\* Balassa Vortrag. Vorgetragen am 12. XII. 1949.

die Lymphdrüsen der Achselhöhle radikal entfernt, kann sich nach gewisser Zeit — wie bekannt — ein starkes Oedem am Arm entwickeln, obwohl sich in solchen Fällen keine Veränderung im Blutkreislauf vollzieht. Auf Grund obiger Theorie ist es nicht zu verstehen, warum es in solchen Fällen zur Entwicklung eines Oedems kommt, da sich der Kapillardruck nicht erhöht und qualitative und quantitative Zusammensetzung des Plasmas und der Proteine sich nicht verändert haben. Es scheint somit, dass ein Oedem auch dann zustande kommen kann, wenn die im Starlingschen Schema figurierenden Faktoren keine pathologische Veränderung erleiden, aber irgendeine Verhinderung des Lymphkreislaufes vorliegt.

Als weiteres mit der klassischen Theorie unerklärbares Beispiel wäre das Oedem der Herzkranken anzuführen. Im Sinne der alten Theorie erklärten wir das Oedem des Herzkranken mit der Erhöhung des Filtrationsdruckes, wobei Flüssigkeit aus der Blutbahn ins Gewebe übertritt. Doch wenn die Funktion des Lymphsystems unbeschädigt ist, können wir nicht verstehen, warum die Lymphe die ausgepresste Flüssigkeit nicht fortschafft.

Wie ersichtlich, können wir schon in zwei Fällen die Entwicklung eines Oedems auf Grund der klassischen Theorie nicht verstehen.

Wir verstehen aber auch nicht, warum die Flüssigkeit im Falle von Entzündungsoedem nicht resorbiert wird, wo infolge Erhöhung der Kapillarpermeabilität eiweiss haltige Flüssigkeit aus den Gefässen in die Gewebe ausscheidet. Warum nimmt der Lymphkreislauf diese Flüssigkeit nicht mit? Zweifellos ist die Erforschung des Lymphkreislaufes — worauf ich schon vor 10 Jahren aufmerksam machte — für die weitere Klarstellung des Oedemproblems von entscheidender Bedeutung. In meinem heutigen Vortrag möchte ich über die Forschungen berichten, die ich mit meinen Mitarbeitern *Dr. M. Földi* und *Dr. Gy. Szabó* auf diesem Gebiete durchführte.

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, wie wenig die Aerzte — nicht nur die praktisierenden, sondern auch theoretische Forscher unter ihnen — verhältnismässig über den Lymphkreislauf wissen. Wir finden in der Literatur eine Menge entweder mangelhafter oder einander widersprechender Angaben. Um ein Beispiel zu erwähnen, sind auch die besten Forscher in der grundsätzlichen Frage, ob die Lymphgefässe im Falle eines kardialen Oedems eng oder erweitert sind, verschiedener Ansicht. Dass das Lymphsystem in der Entstehung des Oedems eine Rolle spielt, betonen viele, so auch *Volhard* und *Eppinger* doch ist dies eher eine Annahme, für die in der Literatur nur wenig überzeugende Beweise vorliegen.

Prüfen wir worin der grösste Mangel der Starlingschen Auffassung besteht, so kommen wir zu der Überzeugung, dass diese Theorie die ganze Frage in erster Linie von der Seite der Transsudation betrachtet, obwohl es keinem Zweifel unterliegt, dass die Entstehung des Oedems nicht nur eine Frage der Transsudation, sondern auch eine der Resorption ist. Der Lymphkreislauf

muss eine grosse Rolle in der Resorption spielen. Wir begannen also unsere Untersuchungen mit Untersuchung der Resorption und insbesondere der durch die Lymphgefässe erfolgenden Resorption.

Seit 1929 wissen wir, dass sich im Sperma, in Bakterien und in Geschwulstzellen ein Enzym befindet, die Hyaluronidase, welche auf die im Grundstoff des Unterhautgewebes befindliche Hyaluronsäure einwirkt. Die Wirkung dieses Ferments ist bemerkenswert. Wenn man physiologische Kochsalzlösung mit Hyaluronidase zusammen subkutan injiziert, fliesst die Flüssigkeit so leicht in das Unterhautgewebe, wie wenn dort gar kein Widerstand bestünde. Während unserer Untersuchungen fiel uns aber eines auf: wenn auch die Flüssigkeit leicht zu injizieren ist und keine lokale Spannung verursacht, scheint es, als bliebe sie länger an der Stelle der Injektion. Mit Rücksicht darauf, dass dieses Enzym in der Praxis ausgedehnt zur Beschleunigung der Resorption der subkutan gegebenen Flüssigkeit verwendet wird, haben wir eingehend untersucht, in welcher Weise die Hyaluronidase die Resorption von Wasser, von Lösungen mit grossen und kleinen Molekülen und von korpuskulären Elementen beeinflusst.

Um die Wasserresorption zu untersuchen, führen wir in das hintere Gliedmass von Hunden 100 ccm physiologische Kochsalzlösung ein, zum Teil unter die Haut der Pfote und des Beines. Nach Verlauf einer Stunde amputierten wir das Bein im Kniegelenk und bestimmten dann das Gewicht des Gliedes. In das andere Gliedmass jedoch injizierten wir dieselbe Flüssigkeitsmenge mit Hyaluronidase zusammen.

**Tabelle I.**  
GEWICHT DER GLIEDER (gr)

Eine Stunde nach der Injektion		Kontrollmessung	
100 ccm Enzymlösung	100 ccm 0·9% NaCl	Rechtes Glied	Linkes Glied
132	120	217	216
135	132	152	154
265	210	214	212
350	320	370	396
480	460	319	319
500	435	230	240
		120	100
		160	145
		152	151

Die in der Tabelle als Kontrolle angeführten Fälle beziehen sich auf solche Untersuchungen, wo das hintere Gliedmass von Hunden wahllos amputiert und ihr Gewicht bestimmt wurde. Wie ersichtlich, ist der Fehler der Messung nicht bedeutend. Bemerkenswert ist, dass jenes Glied, in das wir die physiologische Kochsalzlösung mit Enzym zusammen injiziert haben, nach einer Stunde nicht leichter, sondern in jedem Falle eher schwerer war, als das Glied der anderen Seite. Dies bedeutet, dass die Resorption der Flüssigkeit

sich unter der Wirkung des Enzyms nicht beschleunigt sondern eher verlangsamt hat. Im Gegensatz zu der allgemeinen Auffassung haben wir also festgestellt, dass wenn auch die Injektion mit Enzym leichter vollführt werden kann und die Flüssigkeit sich subkutan schneller verbreitet, die Resorption der injizierten Flüssigkeit nicht schneller vor sich geht.

Die Annahme war naheliegend, dass zwischen den oben erwähnten Erscheinungen und dem Oedem ein Zusammenhang bestehen muss, zumal in der Haut auch normalerweise eine minimale Menge von Hyaluronidase und eine reichliche Menge von Hyaluronsäure vorhanden ist. Deshalb unternahmen wir folgenden Versuch: wir injizierten unter die Haut der hinteren Glieder der Hunde rechts 2 ccm physiologische Kochsalzlösung, links 2 ccm hyaluronidasehaltige physiologische Kochsalzlösung. Nach einer Stunde konnten wir feststellen, dass die injizierten Flüssigkeiten beiderseits resorbiert wurden. Wenn aber Verhältnisse bestanden, unter denen die Transsudation aus der Blutbahn in das Unterhautgewebe erhöht ist, war ein auffallender Unterschied zu vermerken. Die vermehrte Transsudation haben wir durch Plasmapherese herbeigeführt: wir entnahmen dem Tiere ziemlich grosse Mengen Blut und reinjizierten die in grosser Menge physiologischer Kochsalzlösung suspendierten gewaschenen roten Blutkörperchen — ohne Plasma. — Auf dieser Weise konnten wir erreichen, dass die Zahl der roten Blutkörperchen im Blute nicht abnahm, jedoch der Eiweissgehalt des Plasmas, also der kolloidosmotische Druck, stark vermindert wurde. Unter solchen Bedingungen bildet sich an der Stelle, wo die hyaluronidasehaltige physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde, ein ausgesprochenes Oedem. Laut der neuesten Publikationen anderer Autoren kann man bei Ratten mit grosser Menge intravenös injizierter Hyaluronidase generalisiertes Oedem zuwege bringen. Hyaluronidase gehört also zu den Faktoren, welche Oedem verursachen.

In der Folge untersuchten wir, wie das Enzym die Resorption von kleinemolekularen Lösungen beeinflusst. Diese Untersuchungen führten wir mit Inulin durch, dessen Ausscheidung durch die Nieren ein gutes Mass für die Resorption ergibt. Wir injizierten Hunden eine bekannte Menge von Inulin in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung s. c. und bestimmten 2 Stunden hindurch die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Inulins. Nach 2 Tagen wiederholten wir dieselbe Untersuchung in der Weise, dass die injizierte Lösung diesmal auch Enzym enthielt.

Tabelle II.

IN 2 STUNDEN AUSGESCHIEDENES INULIN

(subkutan von 2 gr)	
Ohne Enzym	Mit Enzym
0.71	1.12
0.79	1.36
0.61	1.39
0.44	1.06
0.50	0.80

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wird in diesen Fällen eine bedeutend grössere Menge Inulin im Harn ausgeschieden. Dies bedeutet, dass die Resorption des subkutan gegebenen Inulins unter der Wirkung von Hyaluronidase beschleunigt wird. Es scheint, als widerspreche dies dem oben gesagten, dass sich die Resorption des Wassers auf Hyaluronidasewirkung vermindert. Um diesen Widerspruch zu klären, führten wir folgenden Versuch durch. Wir injizierten subkutan in eine Pfote des Hundes Inulinlösung von bestimmter Konzentration, mit Hyaluronidase, in die andere ohne Hyaluronidase. Nach einer halben Stunde untersuchten wir die an der injizierten Stelle verbliebene Flüssigkeit und fanden z. B. in einem unserer Fälle, dass die Inulinkonzentration der Lösung in einer Stunde von 5.2% auf 4.8% fiel, und die Inulinkonzentration der mit Enzym gemischten Lösung sich auf 3.4% verminderte. Demnach erhöht Hyaluronidase die Resorption des Inulins im Gegensatz zur Resorption des Wassers. Um entscheiden zu können, ob die Erhöhung der Resorption in der Richtung der Lymphgefässe oder der Blutkapillaren geschehe, haben wir die Lymphgefässe auspräpariert und untersucht, ob sich die Inulinkonzentration in der Lymphe erhöht, wenn wir die Substanz mit Enzym zusammen verabreichen. Wir fanden, dass das Enzym die Inulinkonzentration in der Lymphe praktisch nicht verändert. Demgemäss erhöhte sich offenbar die nach der Blutbahn erfolgende Inulinresorption unter der Wirkung des Enzyms.

Wir suchten nun eine Substanz, welche nur in Richtung der Lymphgefässe resorbiert wird. Es schien vorteilhaft, für diesen Zweck einen leicht nachweisbaren Farbstoff zu wählen. Deshalb gaben wir in die Pfote des Hundes 10 ccm 1%-ige Kongorotlösung. Wir Präparierten die Lymphgefässe aus und entnahmen ihnen von Zeit zu Zeit Lymphe. Die subkutan injizierte Kongorotlösung färbte in einigen Sekunden die Lymphgefässe neben der Vena saphena und wenn wir zu der Kongorotlösung auch Hyaluronidase gaben, erreichte der Farbstoffgehalt der Lymphe eine höhere Konzentration und die Lymphe behielt den Farbstoff durch längere Zeit. Also hat das Enzym, welches die Resorption des Inulins nach den Lymphgefässen nicht erhöht, die des Kongorotes, welches nur in Richtung der Lymphgefässe resorbiert wird, bedeutend beschleunigt.

Unser nächster Schritt war die Untersuchung der Resorption des Eiweisses. Den Versuch führten wir mit ähnlicher Methode durch wie im bisherigen, indem wir dem Tiere 10 ccm menschliches Blutserum subkutan verabreichten und nach  $\frac{1}{2}$ , 1, 4 und 10 Minuten prüften, wie viel der menschliche Eiweissgehalt der Lymphe beträgt. Das artfremde Eiweiss haben wir mit einer Präzipitationsmethode nachgewiesen. Wenn das Eiweiss mit Hyaluronidase injiziert wurde, erhöhte sich der Eiweissgehalt der Lymphe beträchtlich; auch auf das Mehrfache der beim Kontrollversuch gefundenen Menge, das heisst, das Enzym erhöhte die Resorption des Eiweisses in die Lymphe um

ungefähr das fünffache. (Siehe Tabelle III.) Aus diesem Sachverhalt können bedeutende praktische Schlüsse gezogen werden, wenn auch nicht zu erwarten ist, dass die Hyaluronidase die Resorption der subkutan gegebenen Flüssigkeit erhöht, wird dieses Enzym doch die Resorption der injizierten gross- und kleinmolekulären Stoffe und insbesondere die des Eiweisses bedeutend erhöhen. Demnach ist das Enzym nicht dazu geeignet, die Resorption der — bei eventuellem Wasserverlust — injizierten physiologischen Kochsalz- oder Ringer-Lösung zu erhöhen, aber wir können die Beschleunigung der Plasmainfusion oder die Resorption von anderen Eiweisslösungen tatsächlich erreichen.

Die Resorption der korpuskulären Elemente wird durch Hyaluronidase noch mehr erhöht als die des Eiweisses. Diese Versuche unternahm ich mit Herrn Dr. Eöllös. Wir benutzten einen apathogenen Anthrax-Stamm, deren Vorteil ist, dass er aus gut identifizierbaren Bakterien besteht. Wie aus der Tabelle ersichtlich, wenn die Anthraxbakterien subkutan in hyaluronidase-hältiger physiologischer Kochsalzlösung suspendiert gegeben wurden, enthielt die Lymphe auf der hyaluronidasehaltigen Seite ungefähr hundertmal mehr Bakterien, als wenn sie in rein physiologischer Lösung injiziert wurden.

Tabelle III.

WIRKUNG DER HYALURONIDASE AUF DIE EIWEISSRESORPTION.  
(Praecipitintiter der Lymphe nach 10 ccm Serum s. c.)

No.	K o n t r o l l e					H y a l u r o n i d a s e 5 mgr/ccm				
	30 Sec.	1 Min.	4 Min.	7 Min.	10 Min.	30 Sec.	1 Min.	4 Min.	7 Min.	10 Min.
1.	0	1 : 50	1 : 100	1 : 125	1 : 150	1 : 150	1 : 500	1 : 750	1 : 700	1 : 800
2.	0	±	1 : 100	1 : 200	1 : 250	1 : 200	1 : 200	1 : 600	1 : 1000	1 : 1000
3.	0	±	1 : 100	1 : 200	1 : 150	0	1 : 250	1 : 800	1 : 800	1 : 1000

WIRKUNG DER HYALURONIDASE AUF DEN TRANSPORT DER BAKTERIEN  
(Keimzahl in der Lymphe in Millionen/ccm)

No.		K o n t r o l l e					H y a l u r o n i d a s e 5 mgr/ccm				
		30 Sec.	1 Min.	4 Min.	7 Min.	10 Min.	30 Sec.	1 Min.	4 Min.	7 Min.	10 Min.
1.	1000 Mill./ccm	0	0.8	1.0	1.0	1.0	15	15	75	100	75
2.	500 Mill./ccm	0	0.2	0.5	0.5	0.5	10	20	20	30	30
3.	500 Mill./ccm	0	0.3	0.3	0.4	0.4	10	15	25	30	25

Die erwähnten Versuche kurz zusammenfassend, können wir feststellen, dass sich die Resorption des subkutan gegebenen Wassers unter der Wirkung von Hyaluronidase ein wenig vermindert, die Konzentration des Inulins in der Lymphe sich nicht verändert, die des Kongorotes sich einigermassen erhöht, die des Eiweisses auf das Fünffache und der Bakterien auf ungefähr das Hundertfache steigt. Die Erklärung hierfür ist, dass das Enzym keine wesentliche Veränderung in der Resorption der sowieso gut diffundierenden kleinen Moleküle verursachen kann, während es die Resorption der schlecht diffundierenden grossen Molekülen oder korpuskulären Elementen mächtig zu fördern vermag. Die eine Treibkraft der Resorption des subkutan gegebenen Wassers ist zweifellos die Gewebsspannung. Hyaluronidase vermindert die Gewebsspannung bedeutend und dies kann die Erklärung dafür sein, dass sich die Flüssigkeitsresorption unter der Wirkung von Hyaluronidase eher vermindert.

Wie aus dem gesagten ersichtlich, spielt das Lymphsystem eine grosse Rolle in der Resorption und im Transport gewisser Stoffe. Das Wasser und die kleinmolekulären Stoffe werden in Richtung sowohl der Blutkapillaren wie der Lymphgefässe resorbiert; ein Molekulargewicht von 20.000 ist ungefähr die Grenze, von der an die Substanzen beinahe ausschliesslich durch die Lymphe resorbiert werden. Dies ist von grosser praktischer Bedeutung, weil die Eiweisse von grossem Molekulargewicht demnach nur durch das Lymphsystem aus dem Gewebe resorbiert werden können, dies aber ist die Erklärung dafür, warum ein Oedem entsteht, wenn die Lymphgefässe versperert sind. Die aus der Blutbahn in die Subkutis filtrierte Flüssigkeit ist nämlich nie ganz eiweissfrei, da die Kapillarenwand nicht ein vollkommenes Ultrafilter ist, wie man lange glaubte. Auch aus den Zellen gerät Eiweiss in die Gewebsflüssigkeit. Die Folge des gesagten ist, dass die interstitielle Flüssigkeit einen kleinen, aber nachweisbaren Eiweissgehalt hat. Dieses Eiweiss wird unter normalen Umständen auf dem Lymphwege resorbiert. Wenn die Lymphgefässe versperert sind, wird das Wasser auch weiterhin durch die Blutkapillaren resorbiert, und weil das Eiweiss nicht resorbiert werden kann, erhöht sich seine Konzentration in der Gewebsflüssigkeit und kann einen ziemlich hohen Wert erreichen. So injizierte z. B. *Drinker* mit einem Gemisch von Chinin und Silikat die Lymphwege der Tiere, wodurch, eine aseptische Entzündung der Lymphgefässe zustande kam und zu deren Verschluss führte. Dies verursachte eine oedematöse Schwellung an den Gliedern des Tieres. Die Oedemflüssigkeit enthielt in solchen Fällen Eiweiss in grosser Menge und die Eiweisskonzentration der Flüssigkeit erreichte bis zu 3—4%. Die hydrodynamische Folge dieses Vorganges ist, dass der wirksame kolloidosmotische Druck fällt, weil dieser sich aus der Differenz der Eiweisskonzentration der innerhalb und ausserhalb der Gefässe befindlichen Flüssigkeiten ergibt. Die Verminderung der Resorptionskräfte bei unverändertem Filtrationsdruck bringt selbstverständ-

lich ein Oedem zustande; dadurch ist der Mechanismus des durch eine Lymphgefäß-Sperre zustande kommenden Oedems nunmehr klar.

Auf die Frage, warum nicht in jedem solchen Fall ein Oedem zustande kommt, geben die Untersuchungen von *Vahatelj* Antwort. Er konnte nachweisen, dass bei Tieren nach Exstirpation des Lymphwege diese in manchen Fällen eine grosse Regenerationsfähigkeit zeigen. Das Zustandekommen eines Oedems hängt also davon ab, ob im gegebenen Falle Lymphgefässanastomosen in genügender Menge entstehen oder nicht. Dies ist giltig für alle Oedemformen, die infolge einer aus welchem Grund immer eintretenden Lymphgefäß-Sperre zustande kommen; so auch für jene klassischen Fälle, wo Filarien die Lymphgefäße versperren, oder für die chronischen rezidivierenden Lymphangitisfälle, wo allmählich die Vernarbung der Lymphgefäße zustande kommt.

Des weiteren stellten wir die Frage, warum bei Thrombophlebitis ein Oedem zustande kommt. Ein thrombophlebitisches Oedem gehört zu den alltäglichen Krankheitsbildern. Wenn wir im Sinne der Starlingschen Vorstellung die Sache auffassen, so verursacht die Okklusion der Vene an der Peripherie die Erhöhung des Kapillardruckes, und diese eine Steigerung der Transsudation. Aber auch hier müssen wir die Frage stellen, warum die Lymphgefäße die filtrierte Flüssigkeit nicht wegschaffen. Die Obstruktion der Vene allein verursacht aber kein Oedem, z. B. wenn wir die Vena cava inferior oder die eine Vena iliaca unterbinden, wird das untere Glied des Tieres nicht ödematös. Doch sehen wir in der Praxis öfteren, dass raumbeengende Vorgänge im kleinen Becken ein Oedem verursachen. Viele klinische Erfahrungen bestätigen, dass in solchen Fällen nicht nur eine Venenkompression besteht. *Leriche* gelang es als erstem zu zeigen, dass mit Novocaininfiltration des lumbalen sympathischen Grenzstranges bei Thrombophlebitikern das Oedem zum Verschwinden gebracht werden kann. In der Literatur sind mehrere solche Fälle bekannt; es gelang z. B. auch ein Oedem traumatischen Ursprungs mit Novocaininfiltration oder lumbaler Sympathektomie zu beheben. Auf meine Anregung stellten *dr. E. Litmann* und *P. Rubányi* Versuche mit ähnlicher Methode an. Ich möchte im nachstehenden die Ergebnisse von 3 Fällen von *Dr. Litmann* und eines Falles von *Dr. Rubányi* kurz mitteilen.

1. G. Gy. 54 jähriger Techniker. Seit einem Jahre fällt ihm das Gehen schwer und seine Venen schwellen an. Beide Beine, besonders aber das rechte sind seit einem halben Jahr geschwollen und derart druckempfindlich, dass der Patient nicht gehen kann. Status praesens: rechtes Bein und Schenkel stark angeschwollen, druckempfindlich, behält den Fingerdruck. Der Fuss ist kalt. Operation: am 6/VI. wurden die rechtsseitigen sympathischen Ganglien L4, L5, und S1 entfernt. Am 13/VI. ist der rechte Fuss viel wärmer als der linke. Binnen einer Woche ist das Oedem fast vollständig verschwunden. Der Umfang des rechten Beines ist um 5 cm, der des rechten Schenkels um 8 cm

kleiner als vor einer Woche. Am 7/VII. ist der Umfang des rechten Beines normal. Der Kranke kann ohne Schmerzen gehen. Gesund entlassen.

2. J. Sz. 36 jährige Frau. Aufnahme am 9. Tage des Kindbettes. Seit der Entbindung hat sie Schmerzen im linken Schenkel und glutealen Gegend. In den letzten Tagen ist der obere Teil des linken Schenkels stark angeschwollen. Status praesens: das ganze linke Bein, besonders aber der linke Schenkel ist viel dicker, als der rechte. Ausgesprochene Druckempfindlichkeit entlang der Vena femoralis. Die Knöchelgegend behält den Fingerdruck. Patientin subfebril. Therapie: Ultraseptyl, Vitamin B<sub>1</sub>, Priessnitz, Aufpolsterung. Die Aenderung im Verlauf eines Monats ist bloss die Entfieberung; die Geschwulst und die grossen Schmerzen lassen aber nicht nach. Am 20/VI. bekommt sie die erste 20 ccm 1%-ige Novocain Injection periarteriell in die linke inguinale Gegend. Die Schmerzen verschwinden mit einem Schlag. Am 24/VI. und 27/VI. enthält sie nochmals je 20 ccm Novocain periarteriell. Die Schwellung des Beines und das Knöchelödem nehmen von Tag zu Tag ab. (Umfang am 20/VI.: 25 cm, am 28/VI.: 21 cm.) Am 28/VI. sind die Schmerzen vollständig verschwunden. Sie fängt an zu gehen. Das linke Bein ist nur minimal dicker als das rechte. Garkein Knöchelödem mehr. Mit einer Zinkleimbinde wird sie entlassen.

3. S. M. 40 jährige Krankenpflegerin. Sie wurde vor 3 Wochen wegen Varikosität operiert. Während der Operation enthielt sie eine Thrombogeninjektion. Seit 3 Tagen ist ihr linker Fuss schmerzhaft und angeschwollen. Sie kann nicht auf den Füßen stehen. Temperatur: 38° C. Status praesens: in der linken inguinalen Gegend die 5 cm lange geheilte Operationsnarbe. Der linke Schenkel und das linke Bein sind bedeutend dicker als die rechten. Entlang des Ablaufes der Vena femoralis, aber auch sonst, grosse Druckempfindlichkeit. Die linke Knöchelgegend behält den Fingerdruck. Das ganze Bein ist bläulich verfärbt. Therapie: Ultraseptyl, Priessnitz, Aufpolsterung. Vom 29/VII. bis 4/VIII. 3—4 täglich 20—20 ccm 1%-ige Novocainlösung periarteriell in die linke inguinale Gegend. In der Folge hören ihre Beschwerden gänzlich auf, das Knöchelödem verschwindet, bloss das Knie ist noch ein wenig geschwollen. (Umfang des Knöchels am 28/VI.: 29 cm, am 4/VII.: 24 cm — (Umfang des Knies am 28/VI.: 45 cm und am 4/VII.: 41 cm.) Sie kann im Zinleimverband spazieren, Schmerzen empfindet sie nicht. Sie bleibt an der Station bis 26/X., aber nur wegen ihres Furunkels an der rechten glutealen Gegend.

4. T. J. 50 jähriger Arbeiter. Aufnahme mit der Diagnose: Appendicitis chron. am 6/IX. 1949. Operation am 8/IX. Wir entlassen ihn 8 Tage später nach einer unkomplizierter Wundheilung. 2 Tage nach der Entlassung Wiederaufnahme mit Phlegmasie alba dolens des rechten Beines. Täglich enthält er  $\frac{1}{2}$  ccm Heparin, Priessnitz, und das Bein wird aufgepolstert. Nach 10 tägiger Behandlung mit Heparin lassen wir ihn aufstehen und am 20. Tage der Auf-

nahme wird er wieder entlassen. Fuss ist völlig normal gefärbt, Oedeme verschwunden, an dem oberflächlichen Venennetz keine Stauung feststellbar. Patient meldet sich 5 Tage später zur zweiten Aufnahme. Das ganze linke Bein angeschwollen, livid verfärbt, die Haut behält den Fingerdruck. Periarterielle Novocaininfiltration wird täglich gegeben, mit 10 ccm adrenalinfreien 1%-igen Novocainlösung, jeden zweiten Tag werden die lumbalen Ganglien auch infiltriert. Die Schwellung seines Beines ist vollständig verschwunden, er kann stehen, fängt an zu gehen. 19 Tage nach der Aufnahme vollständig gesund entlassen.

Die Wirkung von Novocain bzw. der Sympathektomie kann natürlicherweise nicht mit der klassischen Starlingschen Theorie erklärt werden. Nach *Starling* liegt die Ursache der Oedementstehung in der Kapillardruckerhöhung, die durch die Obliteration veranlasst wurde. Die Novocaininjektion kann die

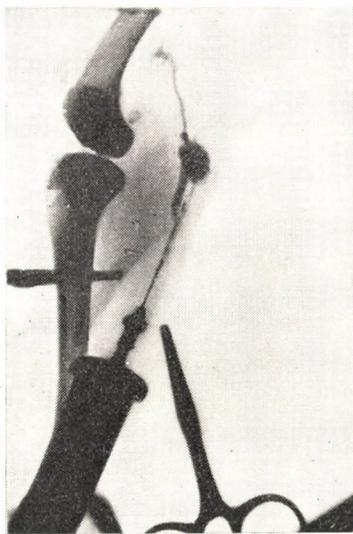


Fig. 1.

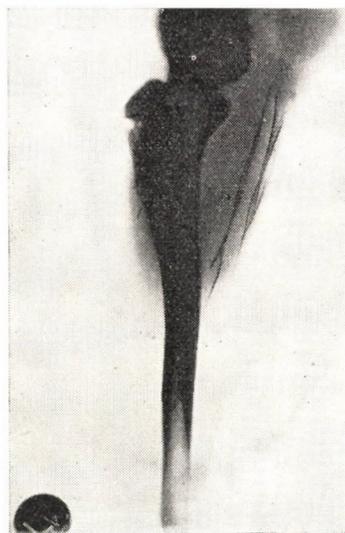


Fig. 2.

Obliteration begrifflicherweise nicht verändern. *Oxner* nimmt daher an, dass die in der Vene entstehende Entzündung einen reflexbedingten Krampf in der Schlagader derselben Seite bewirke. Dieser reflexbedingte Arterienkrampf würde einerseits durch Verminderung der Pulsation (welche nach *Oxner* die wichtigste Treibkraft des Lymphkreislaufes darstellt), andererseits durch die Ischaemie das Oedem verursachen. Die arterielle Pulsation stellt in der Tat in gewissem Masse wirklich eine Treibkraft der Lymphzirkulation dar. Der arterielle Krampf kann aber die Entstehung des Oedems nicht erklären, weil die Kontraktion oder Verschluss der Arterie keine gesteigerte Transsudation bewirkt, sondern im Gegenteil sie vermindert. Übrigens kann an den Glied-

massen auch nicht die Pulsation eine wirksame Treibkraft der Lymphzirkulation bedeuten, und deshalb kann das Oedem in der oben dargestellten Weise nicht zustande kommen. Darum meinten wir, dass die Ursache in den Lymphbahnen liegen müsse. Wir untersuchten deshalb, ob jener Reflex, welcher einen Arterienkrampf veranlasst, nicht zugleich einen Lymphgefäßskampf verursachen kann.

Wir wissen seit langem, dass die Lymphgefäße eine eigene Innervation besitzen, und dass sich in ihrer Wand glatte Muskelemente befinden. *Starling* (in 1894) und *Camus* und *Gley* (in 1895) bewiesen, dass die Splanchnicusreizung sich auch auf den Ductus thoracicus und die Cysterna chyli auswirkt. Wir prüften in eigenen Untersuchungen die Auswirkung des vegetativen Nervensystems auf die peripheren Lymphgefäße. Wir versuchten zunächst, die auspraeparierten Lymphgefäße durch Injektion von 30%-igem Joduron oder 35%-igem Perabrodil im Röntgenbild sichtbar zu machen. (Fig. 1., 2.)

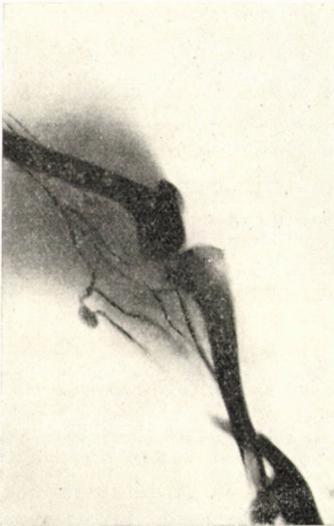


Fig. 3.

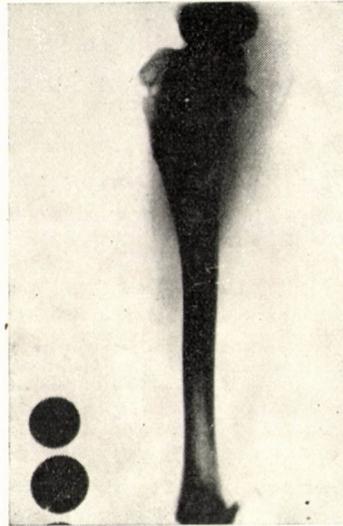


Fig. 4.

Später stellte sich heraus, dass die Auspraeparierung der Lymphgefäße nicht notwendig ist. Wenn man Kontrastsubstanzen subkutan verabreicht, erscheinen diese binnen kurzer Zeit in der Lymphe, und die Lymphgefäße werden mittels Röntgenverfahrens gut sichtbar. (Fig. 3.)

Der schon oben erwähnte Autor, *Vahtelj*, sowie *Van der Schuren*, *Fumaoka* und andere führten ebenfalls die Lymphangiographie mit ähnlichem Verfahren durch. Unser Vorgehen bestand darin, dass wir von dem oben erwähnten Kontrastmittel 10 ccm einem Hunde unter die Haut der Pfote gaben und nach 3—8 Minuten eine Röntgenaufnahme machten. Für die Anfertigung der Röntgenaufnahmen sind wir Herrn Prof. J. *Erdelyi* verpflichtet. Ferner präparierten

wir den sympathischen Grenzstrang aus und reizten ihn mittels einer Ludwigschen Elektrode mit faradischem Strom. Dann injizierten wir das Kontrastmittel in obiger Weise subkutan und fanden, dass unter solchen Verhältnissen an der mit der Reizung identischen Seite in den Lymphgefäßen des Beines keine Füllung auftrat. (Fig. 4.)

Desgleichen fanden wir keine Lymphgefäßfüllung, wenn wir das Kontrastmittel unmittelbar vor der faradischen Reizung des sympathischen Grenzstranges verabreichten. Daraus geht hervor, dass das Lymphgefäß in der Tat eine vasoconstrictorische Einrichtung besitzt, welche die Lymphströmung zu verhindern vermag und dass diese Vasoconstrictoren vom Sympathicus her reizbar sind. Hierauf suchten wir zu ermitteln, welchen Ablauf diese Nervenbahnen nehmen. Deshalb durchschnitten wir den Nervus ischiadicus und nachfolgend den Nervus femoralis. Es war in beiden Fällen gar keine Wirkung wahrzunehmen, d. h. die Reizung des sympathischen Grenzstranges verursachte auch weiter eine Lymphgefäßkontraktion. Wenn wir aber die Arteria femoralis denervierten, oder die Umgebung der Arteria femoralis mit Novocain infiltrierten, zeigte sich trotz der faradischen Reizung des sympathischen Grenzstranges eine sichtbare Füllung der Lymphgefäße des Beines.

Die Impulse des Lymphangiospasmus laufen demnach ungefähr durch dieselben Bahnen, wie die periarterialen sympathischen Fasern, die die Arterien versorgen. Mit Rücksicht darauf, dass der Spasmus durch elektrische Reizung des sympathischen Nervensystems auslösbar war, versuchten wir den Lymphangiospasmus auf pharmakologischem Wege mittels Adrenalin oder Ephedrin auszulösen. Diese unsere Versuche erzielten kein positives Resultat. Nach den neuesten pharmakologischen Forschungen hat es immerhin den Anschein, dass Lymphangiospasmus möglicherweise mit Pituitrin auslösbar ist.

Nach dem gesagten scheint es sehr unwahrscheinlich, dass die Verminderung der arteriellen Pulsation die Ursache des thrombophlebitischen Oedems wäre. Übrigens waren die Lymphgefäße auch nach Abbindung der Arterie und der Venen gut auffüllbar. Wie schon oben erwähnt, kann die arterielle Pulsation nicht die wichtigste Treibkraft der Lymphgefäße der Gliedmassen bilden. Die arterielle Pulsation als Treibkraft scheint vielleicht im Ductus thoracicus, der unmittelbar an der Aorta liegt, eine Rolle zu spielen. Die Haupttreibkraft an den Gliedmassen ist die Muskeltätigkeit — wie es die Versuche von *Barnes* und *Trueta* auch beweisen —, im Ductus thoracicus und Cysterna chyli dagegen bildet sie der negative Thoraxdruck. An der Peripherie spielt ohne Zweifel auch die Gewebsspannung eine bestimmte Rolle (erhöhte Transsudation, in unseren Versuchen der Druck der subkutan injizierten Flüssigkeit).

In der Entstehung des thrombophlebitischen Oedems wirkt also ein Reflex mit, der die Lymphgefäße zur Kontraktion zwingt. Infolgedessen kann das Transsudat durch die Lymphgefäße nicht entfernt werden. Es gelingt

aber nicht in jedem Falle, das Oedem mit Novocain zum Verschwinden zu bringen. Wenn die Entzündung — wie das oft vorkommt — auch auf das perivenöse Gewebe (wo die Lymphgefäße laufen) übergreift, so können sich auch die Lymphgefäße verschliessen. In diesem Falle ist der Verschluss nicht reflektorisch, spastisch, sondern mechanisch anatomisch bedingt. Die Durchtrennung des Reflexbogens (Sympathektomie oder Novocain-Infiltration) kann in solchen Fällen den Verschluss, also das Oedem, natürlicherweise nicht beheben. Wenn es Oedeme gibt, welche mit Novocain-Infiltration behoben werden können, so müssen wir a posteriori die Schlussfolgerung ziehen, dass all diese Oedeme auf Grund des oben erwähnten Mechanismus entstehen. Es ist z. B. bekannt, dass das Quinckesche Oedem, das allergische Oedem, usw. auch durch Novocain-Infiltration der Umgebung behoben werden können. Es ist nicht bekannt, was in solchen Fällen die Ursache des entstehenden Lymphgefäss-spasmus ist; diesbezüglich könnten wir uns nur in ungewisse Vermutungen einlassen.

Wenn wir uns im vorigen mit dem thrombophlebitischen Oedem beschäftigt haben, will ich nunmehr die Frage des entzündlichen Oedems erörtern. Wir wissen, dass in allen lokalen Entzündungen ein perifokales Oedem um den Entzündungsherd entsteht. Es fiel selbst *Cohnheim* auf, dass wenn man in einem entzündeten Gebiet ein Lymphgefäss eröffnet, die Lymphe reichlich ausströmt. *Menkin* fand dagegen, dass der in das entzündete Gebiet injizierte Farbstoff oder korpuskuläre Elemente sich nicht von der Stelle der Injektion entfernen, sondern im entzündeten Gewebe fixiert werden.

Das entzündete Gebiet isoliert sich gewissermassen von den anderen Teilen des Organismus. Die hier entstandenen Abbauprodukte, Toxine, werden nicht resorbiert; intravenös gegebener Farbstoff erscheint hingegen an der Stelle der Entzündung, was die gesteigerte Permeabilität der Kapillaren beweist.

In eigenen Versuchen an Hunden stellten wir entzündliches Oedem durch Injektion von 1—2 ccm Terpentinöl, oder hypertotonischer Dextroslösung bzw. Staphylokokkentoxin her. Es entstand binnen 1—2 Tagen eine heftige Entzündung an der Stelle der Injektion. Mit Hilfe unserer oben geschilderten röntgenologischen Methode untersuchten wir die Resorption von der Entzündungsstelle aus. Es kam keine Lymphgefässfüllung zustande, wenn wir das Kontrastmittel in das entzündete Gebiet gaben. Um ausschliessen zu können, ob die Ursache der fehlenden Lymphgefässfüllung nicht die Verdünnung des Kontrastmittels an der ödematösen Stelle ist, wiederholten wir den Versuch auch an durch Infiltrierung mit physiologischer Kochsalzlösung ödematös gemachten Gliedmassen. Unter solchen Verhältnissen bewirkte 30%-iger Joduron in der Tat nur eine schwache Lymphgefässfüllung, dagegen enthielten wir mit 70%-igem Kontrastmittel eine sehr ausgesprochene Lymphgefässzeichnung. Wir injizierten dann dasselbe Kontrastmittel auch in das

entzündete Gebiet, erhielten aber auf diese Weise keine Lymphgefäßfüllung oder Zeichnung. Die Lymphbahnen füllten sich auch dann nicht, wenn wir das Kontrastmittel proximal zu der entzündeten Stelle injizierten; ein Beweis dafür, dass die Lymphgefäße nicht nur an der Entzündungsstelle, sondern auch proximal versperrt worden sind. *Menkin* gelang es in seinen früher erwähnten Mitteilungen, zu beweisen, dass an der entzündeten Stelle ein Fibrinnetz entsteht. Nach seiner Meinung spielt dieses Netz in der Fixation injizierter Farbstoffe und korpuskulärer Elemente eine sehr wichtige Rolle. Innerhalb der Lymphgefäße entstehen aber fibrinöse Thromben, welche die Lymphbahnen verschliessen. Demgegenüber kann die Bildung der Thromben nicht erklären, warum die Kontrastfüllung der Lymphbahnen auch in jenem Falle nicht gelang, wo wir das Kontrastmittel proximalwärts von der entzündeten Stelle injizierten. Auf Grund der oben geschilderten Versuche nahmen wir an, dass es sich auch hier um einen Lymphgefäß-Spasmus handelt. Deswegen

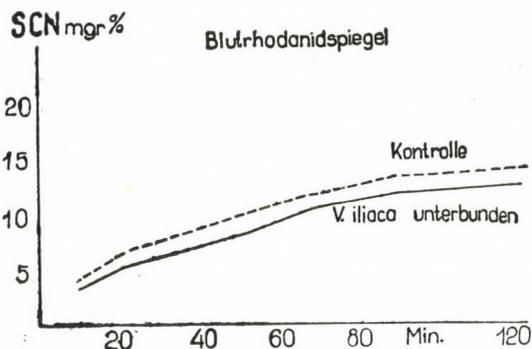


Fig. 5.

versuchten wir die periarterielle Novocain-Infiltration, aber auch mit dieser Methode gelang es uns nicht, eine Lymphgefäßfüllung zu erzielen. Dagegen erreichten wir nach lumbaler Sympathectomie trotz bestehender Entzündung, in drei Fällen von fünf, eine gute Kontrastfüllung der Lymphgefäße. Novocainblockade hebt nach *Wiscevszkij* und anderen sowjetischen Autoren bei bestehender Entzündung nicht nur die Schmerzen auf, sondern bringt auch das Ödem zum Verschwinden. Diese Beobachtung unterstützt auch unsere Auffassung, wonach im Falle entzündlicher Ödeme — obwohl der mechanische Verschluss der Lymphbahnen ohne Zweifel eine gewisse Rolle spielt — auch der Lymphgefäßkrampf für die Erzeugung des Ödems von Bedeutung ist.

Da es nach dem oben geschilderten möglich ist, dass proximalwärts von der Stelle der Entzündung ein Lymphangiospasmus besteht, untersuchten wir die Resorptionsverhältnisse dieses Gebietes. Dazu wählten wir das Rhodanatrium, also eine Substanz mit geringer Molekulargröße, die im Blutplasma

leicht und genau bestimmt werden kann; daneben wird es vom Organismus sehr langsam ausgeschieden, so dass seine Resorption mittels Bestimmung der Plasmakonzentration gut verfolgt werden kann.

Nach unserem Verfahren gaben wir 10 ccm einer normalen Rhodanatriumlösung subcutan und verfolgten während 2 Stunden die Serumrhodanidkonzentration. Nach einigen Tagen haben wir die Vena iliaca oder Vena cava inferior unterbunden und den Versuch wiederholt. Trotz Ausschaltung des grössten Teiles der venösen Zirkulation des Gliedes fanden wir eine kaum geänderte Rhodanidresorption.

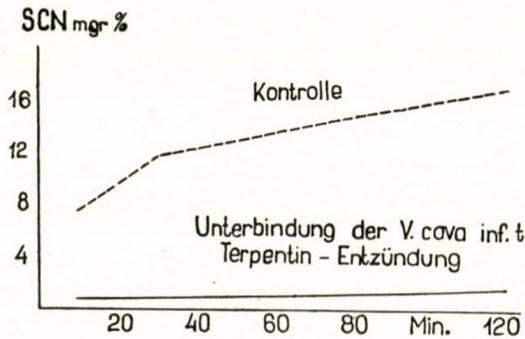


Fig. 6.

Hatten wir aber die Entzündung des Beines in der oben beschriebenen Weise herbeigeführt, so hörte die Resorption des Rhodanides aus dem Beine fast gänzlich auf.

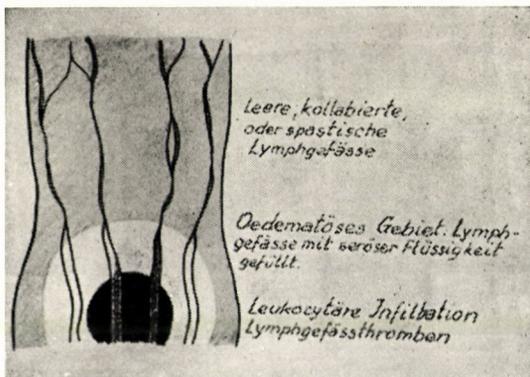


Fig. 7.

Der Grund der auffallenden Abnahme der Resorption kann also nicht anderes sein, als der vollständige, entzündungsbedingte Verschluss der Lymphgefässe.

Wir haben getrachtet, diesen Verschluss auch unmittelbar histologisch nachzuweisen. Die Angaben im Schrifttum beziehen sich hauptsächlich auf das entzündliche Gebiet selbst. In der Mitte des entzündlichen Gebietes findet sich — wie bekannt — eine leukocytäre Infiltration und ein fibrinöser Verschluss der Lymphgefäße.



Fig. 8.

Am Rande kann man erweiterte, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Lymphkapillaren und kleine Lymphgefäße sehen, wie wir das in unseren Unter-



Fig. 9.

suchungen gemeinsam mit *Romhányi* nachgewiesen haben. Proximal vom entzündeten Gebiet aber fanden wir kollabierte, leere oder manchmal spastisch kontrahierte Lymphgefäße.

Man kann also schliessen, dass im Zentrum der Entzündung tatsächlich Lymphgefäßthromben zu finden sind, am Rande, im serös infiltrierten Gebiete befinden sich hingegen erweiterte Lymphgefäße. Darin liegt die Er-

klärung, weshalb *Heidenhain* einen reichlichen Lymphfluss beobachtete, während *Menkin* von Lymphgefäßstromeose spricht.

Ich liess die Frage des phlebohypertonischen oder kardialen Ödems bis zuletzt. *Cohnheims* Auffassung am Ende der 30-er Jahre war, dass das Stauungsödem nur dann entstehen kann, wenn die Lymphe nicht imstande ist, das Transsudat weiterzuschaffen. Dieser Gedanke wurde neuerdings wieder von *Volhard* und *Rouvière* aufgegriffen. Verschiedene Autoren äussern sich einander widersprechend über die Rolle der Lymphgefäße im kardialen Ödem, so fanden z. B. *Recklinghausen* und *Ziegler* erweiterte Lymphgefäße im kardialen Ödem, was von *Volhard* bestritten wird. Einige Autoren, z. B. *Drinker*, haben ganz naive Vorstellungen von der Rolle der Lymphgefäße in diesem Falle. *Drinker* meint, dass die Lymphe deshalb nicht das Transsudat weiter-schafft, weil der Motor des Lymphkreislaufes die Bewegung ist, der Ödem-



Fig. 10.

patient aber, der zu Bette liegt, sich nicht genügend bewegen kann. Demgegenüber ist es allgemein bekannt, dass kardiale Ödeme beim Herumgehen entstehen, und sobald der Kranke zu Bette gebracht wird, vielfach ohne jeglichen Eingriff resorbiert und entleert werden.

Angesichts der Wichtigkeit der Frage und der in der Literatur vorhandenen Widersprüche schien uns angezeigt, diese Probleme auf Grund eigener Experimente aufzuklären. Wie bekannt, verursacht die Unterbindung der Vena iliaca kein Ödem: hingegen geben Tumoren des kleinen Beckens häufig an einem oder an beiden Gliedmassen Veranlassung zur Ödembildung. Es handelt sich in beiden Fällen zweifellos um eine Phlebohypertonie, d. h. der venöse Druck erhöht sich in den Gefässen des Gliedes. Es ist klar, dass der Unterschied zwischen den beiden Fällen darin liegt, dass während im Falle der Venenunterbindung der Lymphabfluss frei bleibt, ein Tumor die Lymph-

bahnen komprimiert. Der Verschluss der Lymphgefäße bei kardialer Dekompensation kommt nicht in Frage. Auf welche Art kann die Störung des Lymphbahnflusses alsdann doch zustande kommen? In Anbetracht der Einströmung der Hauptlymphbahnen in den Angulus venosus in das System der Vena cava superior ist es denkbar, dass die Erhöhung des Venendruckes die Entleerung der Lymphgefäße in der Weise behindert, dass die Stauung sich auch auf die Lymphgefäße erstreckt. Wir untersuchten, wie sich die Resorption im unteren Gliede gestaltet, wenn sich der Druck auch im System der Vena cava superior erhöht. Bei der Durchführung dieser Versuche sind wir dr. E. Littman für wertvolle Hilfe und Ratschläge verpflichtet. Wir bestimmten in der oben geschilderten Weise die Rhodanidresorption vom hinteren Gliede des Hundes, dann unterbanden wir nach einigen Tagen die Vena cava inferior, oder die Vena iliaca. Wie schon erwähnt, verändert sich dadurch die Rhodanidresorption kaum, obwohl der venöse Druck am unteren Gliede äusserst hohe Werte, 15—20 cm H<sub>2</sub>O erreichen kann. Danach engten wir die Vena cava

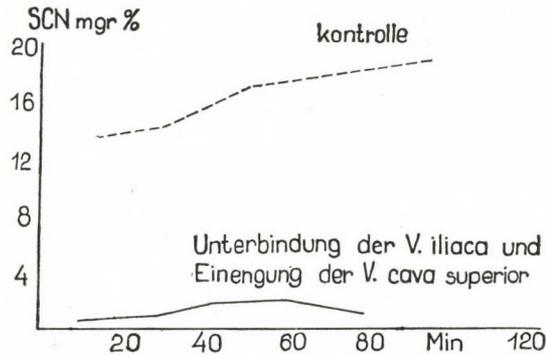


Fig. 11.

superior unmittelbar bei seiner Einmündung ein. Unter solchen Verhältnissen erreicht der Druck im System der Vena cava superior (gemessen in der Vena jugularis externa) ungefähr 15 cm H<sub>2</sub>O. Dieser Druck kann durch Unterbindung der Vena azygos noch gesteigert werden. In diesem Falle verschlechtert sich die Rhodanidresorption vom unteren Gliede beträchtlich.

Demgemäss verursacht die Phlebohypertonie allein am unteren Gliede kein Ödem und verhindert kaum die Resorption; hingegen verschlechtert sich die Resorption bei Einengung der Vena cava superior ziemlich stark. Es war aber fraglich, ob die Einengung der Vena cava superior den venösen Druck am unteren Gliede nicht weiter erhöht, was dann die weitere Verschlechterung der Resorption zur Folge haben könnte. Diese Möglichkeit schalteten wir aus, indem wir den Druck in der Vena femoralis nach Abbindung der Vena cava inferior massen und fanden diesen z. B. in einem Falle gleich 15,5 cm H<sub>2</sub>O. Nach Verengung der Vena cava superior und Abbindung der Vena azygos,

wonach in der Vena jugularis externa der Druck auf 23 cm H<sub>2</sub>O stieg, erhöhte er sich gleichzeitig am unteren Gliede nur auf 16,5 H<sub>2</sub>O. Damit schalteten wir die Möglichkeit aus, dass am unteren Gliede die Ursache der Verminderung der Resorption das weitere Ansteigen des venösen Druckes sei. Unser nächster Schritt war, unmittelbar zu untersuchen, ob die Druckerhöhung in der Vena cava superior sich auch auf die Lymphgefäße auswirkt. Deshalb haben wir nach Resection der IV—V. Rippe an der linken Seite, mit Hilfe eines Überdruckapparates, narkotisierten Hunden den Brustkasten geöffnet, hinter der Aorte den Ductus thoracicus auspräpariert und führten eine Kanüle in diesen ein. Die Kanüle wurde mit einem Druckregistrierungsapparat verbunden, und wir führten ein ähnliches Instrument auch in die Vena jugularis externa ein. Dann verengten wir stufenweise die Vena cava superior und registrierten den Druck parallel in der Vena jugularis externa und im Ductus thoracicus. Die Ergebnisse einer solchen parallelen Messung gibt nachstehende Tabelle wieder :

Vena jugularis externa	8,5	16	30	33,5	über 50
Ductus thoracicus	7,5	17	32	35,5	über 50

Nach Aufheben der Kompression ging der Druck im Ductus thoracicus und in der Vena jugularis externa auf seinen Anfangswert zurück. Es erhöhte sich also der Druck im Ductus thoracicus parallel mit demjenigen in der Vena cava superior. Auf Grund unserer Versuche kann es als bewiesen gelten, dass die Phlebohypertonie nur dann ein Ödem verursacht, wenn gleichzeitig auch die Lymphzirkulation behindert ist. Dies erklärt den Unterschied zwischen einer lokalen Phlebohypertonie und einer Phlebohypertonie kardialen Ursprungs.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Das Lymphgefäßsystem ist stark an der Entstehung des Oedems beteiligt, da hierbei nicht nur eine verstärkte Transsudation, sondern auch eine Störung der Resorption eine grosse Rolle spielt. Unsere Untersuchungen haben tatsächlich eine Störung der Lymphzirkulation bei entzündlichen, thrombophlebitischen, allergischen und phlebohypertonischen Oedemformen nachgewiesen. Die Störung kann anatomischer (Thrombose, Narben) wie auch funktioneller (Spasmen, retrograde Lymphdruckerhöhung) Natur sein. Die Entstehung des Oedems bei Nierenkrankheiten müssen noch weitere Untersuchungen klären.

#### Резюме

При возникновении отеков, значительную роль играет система лимфатических сосудов, т. к. отек появляется не только вследствие усиленной трансудации, но и вследствие заторможения ресорбции. И действительно, произведенные до сих пор исследования доказали нарушение деятельности лимфатических сосудов при воспалительных, тромбфлебитных, аллергических и флебогипертонических отеках. Причина нарушения может быть как анатомическая (тромбоз, зарубцевание), так и функциональная (спазмы, ретроградное новышение давления). Возникновение отеков при заболеваниях почек должно быть предметом дальнейших исследований.

# INFLUENCE OF EXPERIMENTAL LOCAL MEDULLARY HYPOXIA ON THE NUMBER OF RED BLOOD CORPUSCLES

By:

*Sándor Benkő, Gábor Petri, Anna Mária Eisner, Géza Kardos, Teréz Szabó,  
Mihály Bentzik and Géza Hetényi*

From the Medical Clinic, *Director: Géza Hetényi*; the Surgical Clinic,  
*Director: Prof. Gyula Jáki* and the Anatomical Institute, *Director: Prof. Albert Gellért*  
(of the University of Szeged)

We based our experiments on the assumption that the best method for the study of medullary function would consist in the direct application, through the nutritive artery of the bone-marrow, of the stimuli influencing medullary function, and in the observation of the effects on the venous blood issuing from the medulla.

According to data available in pertinent literature puncture of the nutritive vein was performed first by *Ascoli*, and subsequently by *F. Müller*. Later *Schoen* and *Berchtold* (1) studied in a small number of experiments the effect of adrenalin, administered to the vein, on the qualitative composition of the blood taken from the vena nutritia tibiae; *Imai* (2) examined the qualitative blood reaction in the venous blood leaving the medulla femoralis to the effect of adrenalin, histamine and thyroxin. *Drinker* (3), (4) reported the appearance of normoblasts as the effect of anoxia in connection with perfusion of the bone-marrow. *Bock* (5) observed the cell-producing activity of the medulla of bones pertaining to the thorax in the isolated circulatory system of this area.

We studied the effect of experimental *local* medullary hypoxia on the dogs *fermur*. Hypoxia was produced in two different ways: 1. by *ligation of the nutritive artery*: a method which will be described in our next publication; and by injection of potassium cyanide.

Ad 1. In order to enable the numerical changes of the red blood corpuscles to be properly evaluated, we determined the daily oscillation in the number of red blood corpuscles of a healthy dog and found a peak value of 500.000 (See Diagram 1.). Ligation of a muscle branch instead of a medullary artery of the same size did not cause any change in the number of red blood corpuscles (See Diagram 2.). The intervention itself either had no effect on this number. Neither the injection of physiological salt solution into the medullary artery nor ligation of the efferent *vein* of the medulla had any effect

on the number of red blood corpuscles. The external circumstances were, of course, the same in each experiment.

Table I. shows the results obtained after *transitory* ligation (of 5, 10, 15, 30 minutes' duration) of the artery. During ligation of the medullary artery, samples for the determinations were taken from the corresponding medullary and the auricular veins simultaneously. *Development of considerable erythrocytosis was observed in both places ; it took place somewhat later, though, in the auricular vein.*

Diagram I.

Daily oscillation in the number of the red blood corpuscles of normal dogs

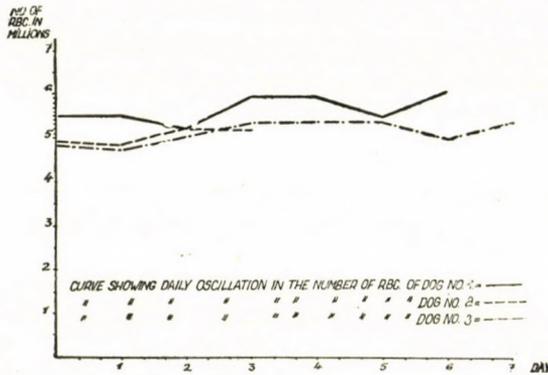
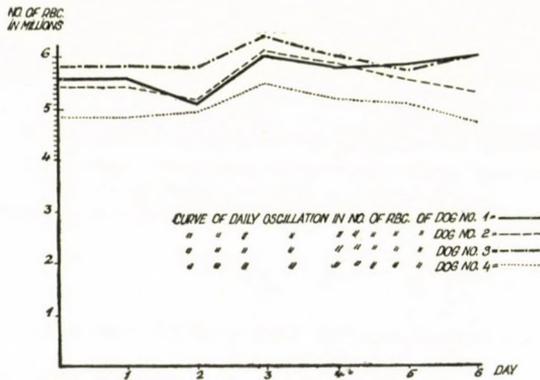


Diagram II.

Daily Oscillation in the No. of red blood corpuscles when an artery leading to a muscle is ligated



In the next group of experiments (Table I/a) we exposed the nutritive arteries on both extremities ; however, *the artery was ligated on one side only.* Then we determined the number of red blood corpuscles a) in the medullary vein corresponding to the ligated artery ; b) in the medullary vein of the unaffected side and c) in the auricular vein. We found that the *increase in the number of red blood corpuscles occurred almost at the same time in all three places.* Very often, this reaction set in already after 10 minutes ; sometimes, however, — especially in the peripheries — it was somewhat retarded. This

brought us to the conclusion that not only the outflowing stores of the medulla but other red blood corpuscles stores of the organism collaborated likewise in the development of erythrocytosis; consequently the latter was not of local, but of general origin.

The degree of change in the number of red blood corpuscles is indicated not only by figures but by a biological type of markings in the form of crosses. The table reveals that the increase reached in most of the cases the degree of 4 crosses which is equivalent to an increase of at least 800.000 red blood corpuscles per cubic mm.

*Table II.* charts a group of experiments in which the medullary artery was *definitely* ligated for the study of the duration of the erythrocytosis developed. Determination of the number of red blood corpuscles was performed on the blood samples taken from the corresponding medullary and the auricular veins, respectively.

Samples of blood were taken at intervals of  $\frac{1}{2}$ , 1 hour, and subsequently at intervals of 1—2 days. *Increase in the number of red blood corpuscles was observable already during the first hour, the peak value was generally reached after 24 hours and maintained for 3—4 days. Then it began to drop.* In Experiment No. 5. the presence of increase could be proved for an entire week.

*Table III.* charts experiments performed in a similar way: erythrocytosis was evoked by ligation of the artery. 8—10 days later, when the effects had already abated, the medullary artery *on the other thigh* of the same animal was ligated. Increase in the number of red blood corpuscles took place in the usual way, which proved that it was possible to evoke *this reaction twice on the same animal.*

Ad 2. In another group of experiments (*Table IV.*), local hypoxia was called forth by the injection of a 2% solution of *potassium cyanide* at 7.4 pH. 2 cc. were injected in each of two cases and 10 cc. in each of 5 cases into the medullary artery. The number of red blood corpuscles was checked in the corresponding medullary and the auricular vein, respectively, 5 and 10 minutes after the first, and 10 and 15 minutes after the second injection. With the exception of the first two animals which received insufficient quantities of potassium cyanide, *we observed in each case considerable erythrocytosis maintained for weeks.*

*These results seem to indicate that medullary hypoxia evoked on a very small area causes a considerable general increase in the number of red blood corpuscles.*

In order to enable this phenomenon to be interpreted in the proper light, we had to decide the question whether the erythrocytosis evoked was genuine or merely a blood concentration. Absence of increased plasma protein and leukocytosis in spite of the increase in the number of red blood corpuscles contradicts any supposition of haemoconcentration due to exsiccosis. The following arguments can be brought up against haemoconcentration due

to outflowing plasmal albumin (operative shock): 1. the operation itself — without ligation — does not cause any increase in the number of red blood corpuscles. 2. The number of white blood corpuscles does not change parallel with the increase in the number of red blood corpuscles; on the contrary, it often shifts in the opposite direction. 3. The fact that the blood samples used for control tests repeated after the passing of some days were taken from the auricular veins of perfectly healthy, non-anesthetized animals definitely refutes the theory of exsiccational haemoconcentration; the number of red blood corpuscles remained at the same high level.

Consequently, the erythrocytosis provoked was genuine and was the result of medullary hypoxia. Systematically performed determinations of the number of reticulocytes revealed the absence of reticulocytosis (the degree of increase was no more than 1—2‰), indicating that the increase in the number of red blood corpuscles was not the result of increased production of red blood corpuscles, but came from the outflowing contents of the red blood corpuscle stores. Examination of 11 histological slides prepared from the medulla revealed no morphologically recognizable disturbances in nutrition (as degeneration or necrosis). Portions of hypoxic medulla and healthy medulla were taken in 7 cases to control the cell-producing activity of the bone-marrow. Comparative analysis of the medullary areas showed no mentionable regenerative symptoms in the production of red blood corpuscles. Nevertheless, differentiation between early and later stages of medullary reaction necessitates further studies.

The mechanism of erythrocytosis activated by hypoxia suggested the hypothesis that *some kind of humoral substance might be released in the medulla, by which substance the ripe red blood corpuscles stored in the medulla, and in the blood-corpuscle storing places are mobilized and driven into the circulation.*

The theory of this humoral mechanism is supported by the data shown on *Table V*. In this group of experiments we ligated the medullary artery and the corresponding vein as well, to prevent any escape of this assumed substance into the general circulation. In 4 out of a total of 9 experiments no increase of red blood corpuscles was, in fact, observable, but in the other 5 cases venous ligation failed to prevent the development of erythrocytosis. This led us to the conclusion that the substance in question must have reached the blood stream through other blood vessels. (Extensive collateral circulation of this area makes this perfectly understandable, nor can the transporting role of the lymphatic circulation be entirely excluded either.)

Consequently, we performed another series of experiments, the results of which are registered on *Table VI*., in which not only the medullary vein corresponding to the ligated medullary artery, but all the other efferent veins which had to be taken into consideration were ligated. Erythrocytosis *did not set in*. Only in one of the cases was some increase observable after 3 days.

The data summarized in *Table VII* supplement these experiments. In the course of these no increase of the number of red blood corpuscles was observable after ligation of the medullary artery and of all efferent veins, while *ligation of the medullary artery of the other extremity with the veins left intact resulted in the customary appearance of erythrocytosis.*

The above results seem to indicate that erythrocytosis due to hypoxia of the bone-marrow is of *humoral origin*. Further evidence of this and details of its actual mechanism will be the subject of our next publication.

### Literature

1. *Schoen, Berchtold* : Arch. für exp. Path. u. Pharma. Bd. 105—106. 63. 75/1925..
2. *Imai H.* : Folia endocrin. japon. 11. 77—78. 1936.
3. *Drinker and Drinker* : Am. J. Phys. 41. 5 1916.
4. *Drinker and Drinker* : Am. J. Phys. 40. 514. 1916.
5. *Bock, Hans Erhardt* Z. f. ges. exp. Med. 82. 539. 1932.

**Table I.**  
TEMPORARY LIGATION OF NUTRITIVE MEDULLARY ARTERY IN PHASES  
(5'—10'—15'—30') IN ACUTE EXPERIMENT.

Serial No.	Place of punction	Values of RBC at the beginning	No. of RBC after 5'	No. of RBC after 10'	No. of RBC after 15'	No. of RBC after 30'
I.	Peripheral (auricular) vein	5·70	6·08 +	6·50 ++++	6·98 ++++	5·90 ∅
	Medullary vein	6·08	++++	7·20 ++++	7·48 ++++	6·82 ++++
II.	Peripheral (auricular) vein	6·14	6·40 +	6·20 ∅	7·94 ++++	7·10 ++++
	Medullary vein	6·56	6·80 +	11·30 ++++	9·46 ++++	7·34 ++++
III.	Peripheral (auricular) vein	6·32	—	—	6·94 + +	7·02 + + +
	Medullary vein	5·82	—	—	6·86 ++++	7·70 ++++
IV.	Peripheral (auricular) vein	6·28	7·28 ++++	—	8·32 ++++	7·80 ++++
	Medullary vein	6·10	8·38 ++++	—	8·74 ++++	8·94 ++++
V.	Peripheral (auricular) vein	4·08	4·32 +	—	4·86 +++	5·26 ++++
	Medullary — vein	3·80	4·70 ++++	—	5·10 ++++	5·76 ++++

Marking of the number of RBC. =

0 —200.000 ∅ | > 400.000 ++ | > 800.000 ++++  
> 200.000 + | > 600.000 +++

**Table I'a**  
**LIGATION OF THE MEDULLARY ARTERY.**  
**CHANGES IN THE NUMBER OF RED BLOOD CORPUSCLES IN THE VARIOUS**  
**VASCULAR AREAS.**

Serial No.	Place of puncture	Values of RBC at the beginning	No. of RBC 10' after ligation of art. nutr.	No. of RBC 20' after ligation of art. nutr.	No. of RBC 30' after ligation of art. nutr.	No. of RBC 40' after ligation of art. nutr.	No. of RBC 50' after ligation of art. nutr.	No. of RBC 60' after ligation of art. nutr.
I.	Peripheral (auricular) vein	5.02	5.98 ++++	5.20 ∅	6.20 ++++	6.08 ++++	5.40 ++	5.36 ++
	Right-side* medullary vein	3.80	4.68 ++++	4.16 +	4.42 +++	5.04 ++++	4.88 ++++	4.28 ++
	Left-side medullary vein	5.12	5.28 ∅	6.00 ++++	5.32 ∅	5.20 ∅	4.18 ∅	6.52 ++++
II.	Peripheral (auricular) vein	5.70	5.30 ∅	4.68 ∅	5.82 ∅	6.34 +++	5.68 ∅	5.78 ∅
	Right-side medullary vein	5.72	4.20 ∅	5.06 ∅	5.70 ∅	—	5.70 ∅	5.58 ∅
	Left-side* medullary vein	4.80	6.54 ++++	5.40 +++	4.82 ∅	6.60 ++++	—	6.12 ++++
III.	Peripheral (auricular) vein	4.74	5.26 ++	—	5.08 +	—	6.26 ++++	6.36 ++++
	Right-side medullary vein	4.56	5.74 ++++	—	5.48 ++++	5.52 ++++	6.08 ++++	6.14 ++++
	Left-side* medullary vein	5.06	6.00 ++++	—	5.86 +++	6.22 ++++	5.90 ++++	5.98 ++++
IV.	Peripheral (auricular) vein	6.28	7.28 ++++	8.32 ++++	7.80 ++++			
	Right-side* medullary vein	6.10	8.38 ++++	8.74 ++++	8.94 ++++			
	Left-side medullary vein	6.48	6.59	6.74 +	7.48 ++++			
V.	Peripheral (auricular) vein	4.08	4.32 +	4.86 +++	5.26 ++++			
	Right-side* medullary vein	3.80	4.76 ++++	5.10 ++++	5.76 ++++			
	Left-side medullary vein	4.10	4.60 ++	4.64 ++	5.10 ++++			

\* Ligation of medullary artery was performed *only* on this side.

Table II.

## DEFINITIVE LIGATION OF MEDULLARY NUTRITIVE ARTERY IN CHRONIC EXPERIMENT.

Serial No.	Place of puncture	Rbc. values at the beginning	Rbc. values after 30'	Rbc. values after 60'	Rbc. values after 3 h	Rbc. values after 24 h	Rbc. values after 48 h	Rbc. values after 72 h	Rbc. values after 96 h	Rbc. values after 120 h	Rbc. values at later dates
I.	Peripheral (auricular) vein	5.34	—	5.84 ++	—	—	—	—	—	—	—
	Medullary vein	4.82	6.50 ++++	6.23 ++++	—	—	—	—	—	—	—
II.	Peripheral (auricular) vein	5.32	—	—	—	7.90 ++++	—	7.12 ++++	—	—	—
	Medullary vein	7.60	6.16 ∅	6.64 ∅	8.04 ++++	10.28 ++++	8.40 ++++	—	—	—	—
III.	Peripheral (auricular) vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Medullary vein	4.02	—	—	—	4.86 +++	5.30 ++++	—	—	6.06 ++++	—
IV.	Peripheral (auricular) vein	4.90	—	5.80 ++++	—	5.90 ++++	5.90 ++++	6.04 ++++	6.00 ++++	—	—
	Medullary vein	5.28	—	5.60 +	—	5.70 +	5.70 +	—	—	5.70 +	—
V.	Peripheral (auricular) vein	4.48	6.90 ++++	—	—	5.90 ++++	—	—	5.85 ++++	—	After 144 h 5.38 ++++
	Medullary vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

VI.	Peripheral (auricular) vein	5.04	6.90 ++++	—	—	7.60 ++++	7.00 ++++	—	5.32 +	—	After 240 h 4.68 ∅
	Medullary vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII.	Peripheral (auricular) vein	5.30	—	7.30 ++++	—	7.50 ++++	7.10 ++++	—	5.24 ∅	—	After 240 h 4.92 ∅
	Medullary vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII.	Peripheral (auricular) vein	4.90	5.54 ++	—	—	6.10 ++++	—	6.00 ++++	—	—	—
	Medullary vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IX.	Peripheral (auricular) vein	4.82	—	5.36 ++	—	6.94 ++++	6.62 ++++	6.60 ++++	—	—	—
	Medullary vein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X.	Peripheral (auricular) vein	4.30	—	—	—	—	3.60 ∅	3.14 ∅	3.00 ∅	—	* After 288 h 2.78 ∅
	Medullary vein	4.16	—	—	—	—	—	—	3.28 ∅	—	—

Markings for the increase of RBC :

- 0—200.000 ∅
- > 200.000 +
- > 400.000 + +
- > 600.000 + + +
- > 800.000 + + + +

\* Sepsis.

**Table III.**  
**I. UNILATERAL LIGATION OF MEDULLARY NUTRITIVE ARTERY II. LIGATION OF THE OPPOSITE ONE AFTER ABATEMENT OF ERYTHROCYTOSIS.**

Serial No.	Place of punction	Rbc. values at beginning	Rbc. values after 30'	Rbc. values after 60'	Rbc. values after 24 h	Rbc. values after 48 h	Rbc. values after 72 h	Rbc. values after 96 h	Rbc. values after 120 h	Rbc. values after 144 h	Rbc. values after 168 h	Rbc. values at later dates	
1.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein	3·36	—	—	3·30 ∅	4·30 ++++	4·20 ++++	4·10 +++	4·10 +++	—	—	—
		Medullary vein	3·26	—	—	3·70 ++	—	—	4·38 ∅	3·70 ++	—	—	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein	4·10	—	—	4·14 ∅	—	4·40 +	4·10 ∅	—	4·32 +	4·32 +	—
		Medullary vein	3·70	—	—	—	—	4·40 ++++	—	—	—	4·40 ++++	—
2.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein	5·70	6·40 +++	—	—	6·70 ++++	—	—	5·40 ∅	—	—	—
		Medullary vein	6·10	7·00 ++++	—	—	7·40 ++++	—	—	5·40 ∅	—	4·80 ∅	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein	4·70	—	6·14 ++++	5·90 ++++	—	—	4·20 ∅	—	—	—	—
		Medullary vein	5·08	6·44 ++++	6·86 ++++	6·30 ++++	—	—	4·54 ∅	—	—	—	—
3.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein	5·98	6·50 ++	6·94 ++++	—	6·46 ++	—	—	—	6·24 +	—	After 192 <sup>h</sup> 6·56 ++ After 244 <sup>h</sup> 6·6 ∅
		Medullary vein	5·80	7·30 ++++	7·06 ++++	—	6·36 ++	—	—	—	6·38 ++	—	6·86 ++++

3.	II. experiment	Peripheral (auricular) vein	6.08	—	7.00 ++++	7.00 ++++	—	—	—	5.98 ∅	4.70 ∅	—	—
		Medullary vein	6.12	6.62 ++	7.28 ++++	7.10 ++++	—	—	—	6.46 +	—	—	—
4.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein	6.10	—	7.06 ++++	—	6.06 ∅	—	—	—	—	6.54 ++	After 244 <sup>h</sup> 5.16 ∅
		Medullary vein	6.04	6.88 +++	7.84 ++++	—	6.76 +++	—	—	—	—	—	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein	4.96	7.36 ++++	—	6.78 ++++	7.08 ++++	—	—	—	—	—	—
		Medullary vein	5.16	6.94 ++++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein	5.30	—	6.10 +++	—	4.70 ∅	—	—	—	—	—	—
		Medullary vein	5.30	6.20 ++++	6.20 ++++	—	4.30 ∅	—	—	—	—	—	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein	5.26	—	6.02 +++	—	—	—	—	—	—	—	—
		Medullary vein	5.54	6.11 ++	6.40 ++++	—	—	—	—	—	—	—	—

Markings for the increase in RBC :

0—200.000	∅
> 200.000	+
>> 400.000	++
>>> 600.000	+++
>>>> 800.000	++++

Experiment II. began after the effects of Experiment I. had subsided.

**Table IV.**  
**INJECTION OF POTASSIUM CYANIDE IN 2%<sub>00</sub> SOLUTION INTO THE MEDULLARY ARTERY.**

Serial No.	Place of puncture	Values of RBC at beginning (in millions)	I.				II.					
			Values 5' after injection of 10 cc of potassium cyanide in 2% <sub>00</sub> sol.	Values 10' after injection of 10 cc of potassium cyanide in 2% <sub>00</sub> sol.	Values 10' after renewed injection of 10 cc of pot. cyanide in 2% <sub>00</sub> sol.	Values 15' after renewed injection of 10 cc of pot. cyanide in 2% <sub>00</sub> sol.	Values obtained at later dates					
1.	Peripheral (auricular) vein	5.00	* —	4.70 ∅	* 5.20 ∅	—	28' 4.34 ∅	—	—	—	—	
	Medullary vein	4.80	—	3.80 ∅	—	4.04 ∅	20' 5.40 ++	40' 5.36 ++	—	—		
2.	Peripheral (auricular) vein	6.62	* 6.74 ∅	6.18 ∅	—	—	23' 6.60 ∅	—	—	—		
	Medullary vein	6.44	5.18 ∅	6.00 ∅	—	—	29' 4.50 ∅	41' 6.00 ∅	—	—		
3.	Peripheral (auricular) vein	5.30	—	—	—	—	7.34 ++++	4 day 6.50 ++++	11 day 4.46 ∅	—		
	Medullary vein	6.08	7.38 ++++	7.80 ++++	—	—	—	—	—	—		
4.	Peripheral (auricular) vein	5.16	—	—	—	5.44 +	1 day exitus	—	—	—		
	Medullary vein	4.70	7.20 ++++	6.10 ++++	6.14 ++++	—	—	—	—	—		
5.	Peripheral (auricular) vein	5.92	—	7.26 ++++	—	—	40' 7.18 ++++	1 day 6.96 ++++	3 day 6.70 +++	13 day 6.76 +++		
	Medullary vein	5.72	—	7.86 ++++	—	—	20' 8.42 ++++	—	—	—		
6.	Peripheral (auricular) vein	4.84	—	—	5.20 +	—	1 day 6.16	2 day 5.11 +	19 day 5.12 +	23 day 5.86 ++++		
	Medullary vein	4.96	4.90 ∅	5.24 +	6.70 ++++	—	—	—	—	—		
7.	Peripheral (auricular) vein	4.82	—	—	—	7.36 ++++	2 day 7.32 ++++	5 day 5.42	12 day 5.78 ++++	16 day 5.02 ∅		
	Medullary vein	5.60	7.62 ++++	7.06 ++++	7.60 ++++	—	—	—	—	—		

Markings: 0—200 ∅, 200 < +, 400 < ++, 600 < +++, 800 < ++++.

\* In experiment I. and II. we gave 2 cc of potassium cyanide in 2%<sub>00</sub> sol. into the art. nutr.

Table V.

## SIMULTANEOUS LIGATION OF MEDULLARY NUTRITIVE ARTERY AND EFFERENT VEIN.

Serial No.	Place of puncton	Rbc. values at the beginning	Rbc. values 30' after	Rbc. values 60' after	Rbc. values 24 h after	Rbc. values 48 h after	Rbc. values 72 h after	Rbc. values 96 h after	Rbc. values 120 h after	Rbc. values 168 h after	Rbc. values 192 h after	Rbc. values 216 h after	Rbc. values at later dates
I.	Peripheral (auricular) vein	4.34	5.14 +++	—	4.98 ++	4.94 ++	4.84 ++	—	—	—	—	—	—
II.	Peripheral (auricular) vein	* 4.30	4.10 ∅	—	4.30 ∅	3.90 ∅	4.40 ∅	—	—	—	—	—	—
III.	Peripheral (auricular) vein	5.10	7.32 ++++	7.56 ++++	—	7.02 ++++	—	6.60 ++++	—	5.26 ∅	—	5.96 ++++	336h 6.96 ++++      528h 7.96 ++++
IV.	Peripheral (auricular) vein	4.42	4.28 ∅	4.92 ++	5.56 ++++	—	4.87 ++	—	—	—	4.80 ++	4.80 ++	—
V.	Peripheral (auricular) vein	* 5.56	6.02 ++	5.38 ∅	6.02 ++	—	5.58 ∅	—	—	6.06 ++	—	—	240h 5.26 ∅    336h 5.25 ∅    408h 5.90+ 504h 600h 5.03 ∅    5.07 ∅
VI.	Peripheral (auricular) vein	* 5.98	5.72 ∅	5.98 ∅	5.24 ∅	—	6.38 +	—	5.96 ∅	—	6.74 +++	—	240h 6.52 ++    288h 6.80 +++    360h 6.46 ++ 5.14 ∅
VII.	Peripheral (auricular) vein	5.48	6.56 ++++	—	6.44 ++++	6.28 ++++	—	—	—	—	—	—	—
VIII.	Peripheral (auricular) vein	* 5.54	5.10 ∅	—	6.02 ++	5.44 ∅	—	—	—	—	—	—	—
IX.	Peripheral (auricular) vein	5.24	6.94 ++++	—	7.18 ++++	—	5.96 +++	—	—	—	—	—	—

Markings for the increase in RBC :

> 400.000	++
○—200.000 ∅	+++
> 200.000 +	++++

**Table VI.**  
SIMULTANEOUS LIGATION OF THE MEDULLARY ARTERY AND OF ALL EFFERENT VEINS.

Serial No.	Place of puncture	Values of RBC at the beginning	No. of RBC after 30'	No. of RBC after 24 h	No. of RBC after 48 h	No. of RBC after 72 h	No. of RBC after 120 h	No. of RBC after 144 h	No. of RBC after 168 h	No. of RBC after 192 h
I.	Peripheral (auricular) vein	6·86	6·48 ∅	6·56 ∅	6·50 ∅	6·60 ∅	—	6·80 ∅	—	6·70 ∅
II.	Peripheral (auricular) vein	5·40	5·16 ∅	5·30 ∅	5·74 +	5·92 ++	—	7·38 ++++	—	6·60 ++++
III.	Peripheral (auricular) vein	5·54	5·66 ∅	5·76 +	—	5·40 ∅	4·90 ∅	—	5·00 ∅	—
IV.	Peripheral (auricular) vein	6·16	5·82 ∅	6·26 ∅	—	6·48 +	5·90 ∅	6·10 ∅	—	—
V.	Peripheral (auricular) vein	5·18	5·38 ∅	5·56 +	—	5·30 ∅	5·10 ∅	—	—	—

Markings for the increase of RBC :

0—200.000	∅
> 200.000	+
> 400.000	++
> 600.000	+++
> 800.000	++++

Table VII.

LIGATION OF THE MEDULLARY ARTERY AND OF THE EFFERENT VEINS ON ONE SIDE (EXPERIMENT I.) AND LIGATION OF THE MEDULLARY ARTERY ON THE OTHER SIDE AT A LATER DATE.

Serial No.	Place of puncture	Values of RBC at beginning	No. of RBC after 60'	No. of RBC after 24 h	No. of RBC after 48 h	No. of RBC after 72 h	No. of RBC after 120 h	No. of RBC after 144 h	No. of RBC after 168 h	No. of RBC after 240 h
1.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein 5.28	5.24 ∅	—	4.90 ∅	—	5.42 ∅	—	5.04 ∅	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein 5.04	6.00 ++++	5.44 +	—	5.80 +++	—	6.36 ++++	—	5.30 +
2.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein 4.98	4.58 ∅	—	4.60 ∅	—	—	5.84 ++++	5.40 +	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein 5.40	7.00 ++++	7.20 ++++	—	5.24 ∅	—	5.32 ∅	—	5.64 +
3.	I. experiment	Peripheral (auricular) vein 7.32	6.88 ∅	—	7.80 ++	—	—	6.72 ∅	—	—
	II. experiment	Peripheral (auricular) vein 6.72	7.36 +++	6.70 ∅	—	7.24 ++	—	6.84 ∅	—	—

Markings for the increase in the number of RBC :

0—200.000	∅
> 200.000	+
> 400.000	++
> 600.000	+++
> 800.000	++++

# ADDITIONAL DATA TO THE BLOOD SUPPLY OF THE BONE-MARROW IN DOGS

By:

*Gábor Petri, and Mihály Bentzik*

From the Surgical Clinic, Director: *Gyula Jáki*, and the Anatomical Institute,

Director: *Albert Gellért*

(Of the University of Szeged)

Exact haematological tests had to be performed in the course of studies concerning experimental local medullary hypoxia which necessitated the elaboration of a method whereby direct injection of the active substances into the medullary arteries was possible and samples from the efferent medullary vein could be gained repeatedly. (See the preceding publication!)

In pertinent literature the work of *Schön* and *Berchtold* is best known (1925). They have injected the substances applied in their experiments into the vena jugularis of the dog and have drawn samples for blood control from the vena nutritia tibiae. However, from this vein they could gain only so little blood that it was sufficient only for a single smear. We learn from their report that in 5 cases out of a total of 15 they were unable to find the nutritive tibial blood vessels due to anatomical and technical difficulties.

Accordingly, we had to find an artery and a vein which were supplying a functioning medulla. Anatomic studies thoroughly elaborated the blood supply of the various bones; comparatively less attention was, however, given to the blood supply of the corresponding *medullary* areas — even in man.

At the initiative of Professor *Hetényi*, we studied the topographic anatomy of the proximal nutritive arteries of the dog's femur. The arteria nutritia proximalis which seemed to be best suited for the purpose of our experiments, issues from the arteria profunda femoris or from one of its perforating branches and penetrates the bone below the linea aspera through the proximal foramen nutritium. However, the many variations as to its issue, the narrow lumen of the arteries penetrating the bone-marrow and their hidden position made their application for the desired purpose so circumstantial that we had to look for another solution.

Apart from several very thin nutritive arteries we found one which runs to the bone and reaches it below the proximal epiphysis on its ventral surface. This artery is a branch of the arteria femoris cranialis which issues from the arteria circumflexa femoris lateralis (The two arteries issue sometimes separately from the arteria femoralis). The course of this artery is practically permanent and it is fairly accessible to operation. Its cross-section is much less than a square millimeter, it does not enter the bone but comes only in contact with it and then runs down in the periosteum in distal direction where it can be followed through the greater part of the diaphysis. No attention is called to the role played by this artery in the blood supply

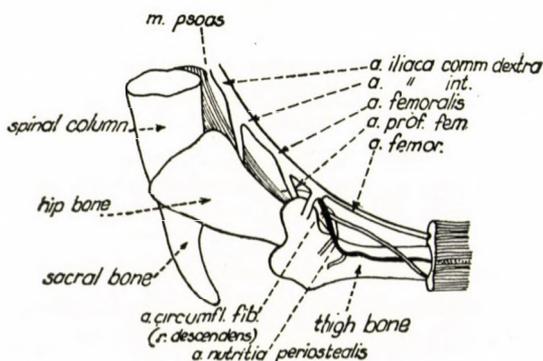


Figure 1.

THE COURSE OF THE ART. NUTR. PERIOSTEALIS.

of the medulla in available literature (Figure 1). To determine the area supplied by it we injected a large quantity of indian-ink and found that the ink given into the periosteal artery appeared in the greater part of the medullary cavity. Consequently, we are justified in calling it the *arteria nutritia periostealis*.

We succeeded in making a picture of the arteria nutritia belonging to the branch-system of the arteria profunda femoris and the periosteal nutritive artery issuing from the arteria circumflexa lateralis by way of separate minium injections given from the direction of the profunda and also of the circumflexa. X-rays outline the areas supplied by the two vascular systems (Figures 2 and 3).

The anatomic relation between the two systems is revealed on the corrosive preparation made after injections given on the same extremity from the direction of both vascular trunks (Figures 4 and 5).

The arteria femoris cranialis (in man : r. descendens arteriae circumflexae fem. lat.) passes between the musculus vastus intermedius and the vastus medialis in the muscular mass of the m. quadriceps and about a finger-width below the trochanter minor it sends the periosteal branch which runs on the ventral surface of the femur. This artery is accompanied by two veins.

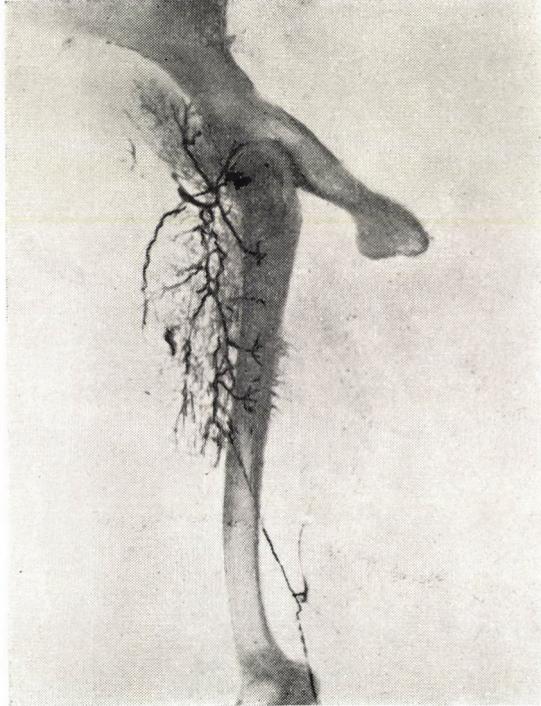


Figure 2.

DOG. ARTERIA CIRCUMFLEXA FEMORIS LATERALIS.  
(INJECTED WITH MINIUM-PULP.)

Some experience makes the dissection of this artery from the direction of the arteria femoralis superfluous : the technique described below makes a direct access possible (Figure 6).

After morphia injection the dog received a light ether narcosis. On its turned-out and taut thigh an incision of 8 cm. length was made on the medial surface corresponding with the course of the arteria femoralis. We expose the arteria femoralis in the length of the incision within the area of Scarpa's triangle. By lateral traction of the sartorius and the rectus femoris muscle the m. vastus intermedius and m. vastus medialis lay before us covered. The superficial blood vessels issuing from the art. femoralis, which enter partly between

the m. vastus lateralis and the m. vastus intermedius, partly between the m. vastus medialis and m. vastus intermedius are visible. We penetrate deeper between the m. vastus intermedius and vastus medialis. Separating these muscles the superficial blood vessels can be ligated or pulled aside. Beneath



**Figure 3.**

DOG. ARTERIA PROFUNDA FEMORIS.  
(INJECTED WITH MINIMUM-PULP.)

them we find the fairly thick branches of the n. femoralis which are either severed or pulled aside. Then the vena femoris cranialis appears in the field of vision (in man: r. descendens venae circumflexae fem. lat.) usually with the corresponding arterial branch lying underneath. Now if we tract the m. vastus intermedius in lateral direction and upwards with the lateral hook and the m. vastus medialis in medial direction and downwards with the medial hook, the bundle of blood vessels running to the bone below the posterior edge of the m. vastus medialis will come

into view. The bundle contains one or two fine veins and somewhat deeper the corresponding small artery. This is the *arteria nutritia periostealis*. A few millimeters below this vascular bundle the surface of the femur can be palpated. Sometimes the periosteal artery lays before the vena femoris cranialis, sometimes it was found behind it, otherwise its origin, course and position proved to be constant.

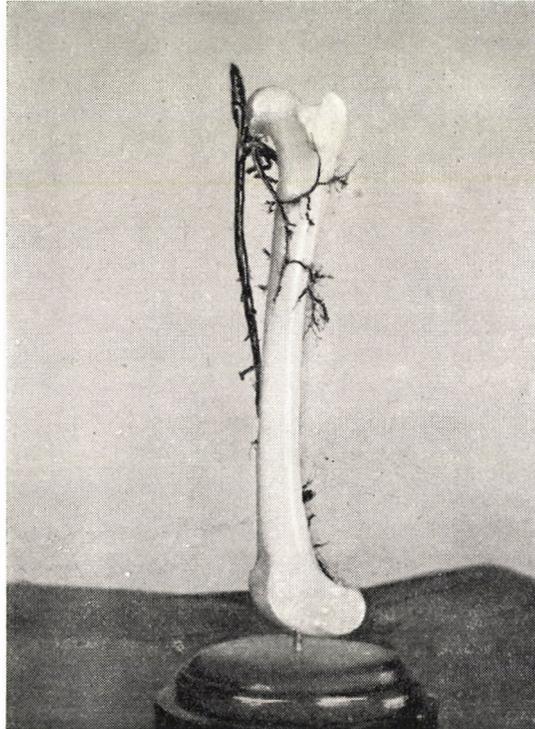


Figure 4.

DOG. ARTERIA NUTRITIA PERIOSTEALIS.  
(CORROSIVE PREPARATION.)

When blood is taken for tests the vena femoris cranialis is ligated distally from the periosteal veins, leaving free passage only for the blood coming from the medulla; the other visible collateral branches are likewise ligated. Blood is taken at a portion where the vein is wider. The vein is pricked with a fine needle and the blood oozing out is sucked up separately for each of the quantitative and qualitative blood tests. A short tamponade promptly stops the bleeding so that blood can be taken repeatedly in the course of the experiment.

The periosteal artery running to the bone is ligated to create hypoxia. For intraarterial injection we use the arteria femoris cranialis after ligation of the collateral branches. Carefully proceeding with a blunt needle we can reach even the bone within the artery.

The intervention described above does not cause any serious damage to the animals. If we wish to repeat blood-taking for several days, we have



Figure 5.

DOG. ARTERIA NUTRITIA EX ARTERIA PROFUNDA FEMORIS.  
(CORROSIVE PREPARATION.)

only to unite the skin at the site of exposure. Repeated exposure is possible within a week. Later adhesions will cover finer anatomical details.

There is an intercommunication between the areas supplied by the art. nutritia (ex art. profunda femoris) and the art. nutritia periostealis, which we have been able to prove with arteriographic tests (Figure 7).

The arteriogram shows that the contrast medium injected into the periosteal artery evacuates partly through the proximal vena nutritia which belongs to the vascular region of the arteria profunda femoris and partly through

the distal vena nutritia which belongs to the vascular area of the vena poplitea — vena femoralis.

This observation proves the close functional relation existing among the supply areas of the medullary nutritive blood vessels of different origin. Ligation of the nutritive blood vessels created erythrocytosis as a consequence

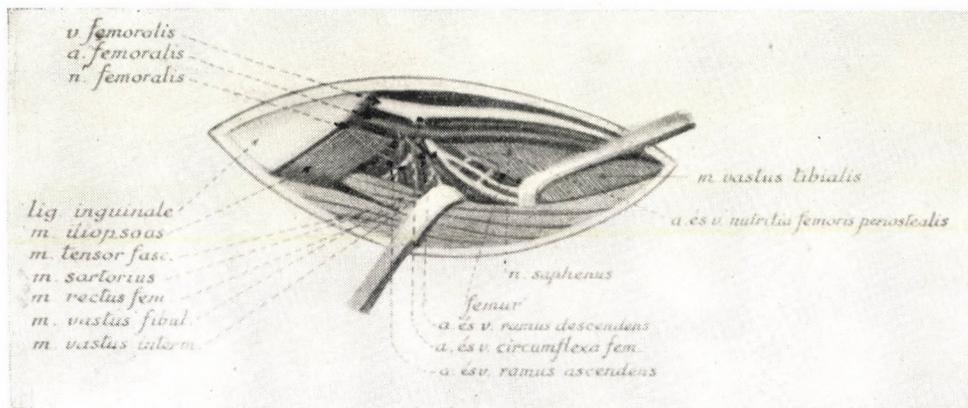


Figure 6.

TOPOGRAPHIC ILLUSTRATION OF BLOOD VESSELS WHICH SUPPLY THE  
MEDULLA FROM THE PERIOSTEUM.  
(RIGHT SIDE.)

of local medullary hypoxia. Experiments reveal that the different nutritive arteries of the medulla have equal significance: the system reacts with erythrocytosis to hypoxia which can be evoked by the ligation of either of these arteries.

As a result of the anatomic studies described above, we found among the numerous nutritive medullary arteries one which can be easily exposed and which lends itself readily for injections, blood-taking and ligation. The technique elaborated by us made a number of operations possible which proved that interventions performed on this single artery evoked a vivid reaction on the medulla.

#### Summary

Authors describe and demonstrate by means of X-rays and on a corrosive preparation the periosteal nutritive artery of the dog's bone-marrow and the accompanying veins. They describe a technique for the dissection of these blood vessels.

Their experiments prove the existence of a close interconnection among the supplying blood vessels of the medulla.

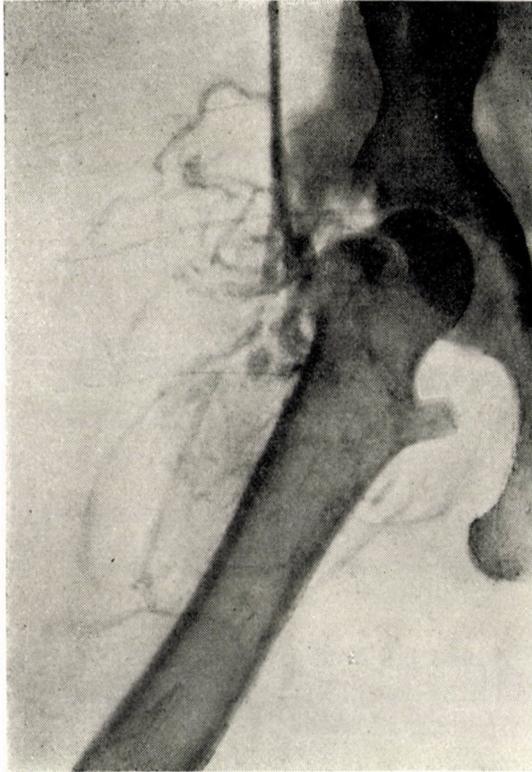


Figure 7.

DOG. THE CONTRAST MEDIUM INJECTED *IN VIVO* INTO THE PERIOSTAL ARTERY LEAVES THE BONE-MARROW VIA THE VENA PROFUNDA AND VENA POPLITEA

# MECHANISM OF ERYTHROCYTOSIS DEVELOPED THROUGH EXPERIMENTAL LOCAL MEDULLARY HYPOXIA

By:

*Gábor Petri, Sándor Benkő, Géza Kardos, Anna Mária Eisner, Teréz Szabó,  
Mihály Bentzik and Géza Hetényi*

From the Medical Clinic, Director : *Géza Hetényi*, the Surgical Clinic

Director : *Gyula Jáki*, and the Anatomical Institute,

Director : *Albert Gellért*

(Of the University of Szeged)

Previous experiments proved that ligation of one of the nutritive femoral arteries of a dog results regularly in reactive erythrocytosis, which appears soon after the intervention and lasts for days. This reaction seems to be the consequence of provoked local medullary hypoxia.

In connection with this type of erythrocytosis the following statements have been made so far :

1.) We deal here with genuine increase of red blood corpuscles and not with haemoconcentration.

2.) Increase of the red blood corpuscles does not come only from the outflowing contents of the medullary stores of red blood corpuscles, but other stores of the organism contribute likewise to its development.

3.) The increase is of reactive character and appears within a few minutes ; consequently, it cannot be the result of increased cellproducing medullary activity. This is indicated partly by the lack of reticulocytosis and partly by the observation that there were no haematologic or histologic changes in the medulla itself.

4.) Experiments so far indicate that erythrocytosis is provoked by some humoral substance which leaves the hypoxic medulla through the efferent veins.

In the second part of our experiments we attempted to explore the details of this mechanism.

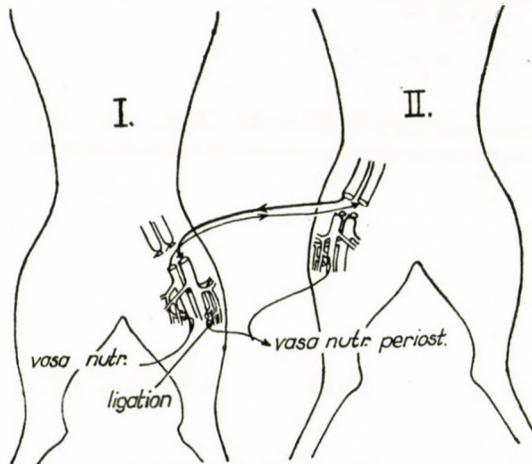
In consideration of what has been said above, development of erythrocytosis can, in principle, occur in two different ways :

1. through humoral transmission ;
2. through nervous transmission.

A third possibility would be the combination of these two.

*I. Studies concerning the humoral theory.*

1. *If all the venous channels are obstructed simultaneously with the ligation of the medullary artery, the otherwise regularly ensuing erythrocytosis will not set in.* (See our previous publication.)



CROSSED CIRCULATION.

2. *Experiments performed on animals with crossed blood circulation* (See Figure). Inasmuch as we had to register the numerical changes of red blood corpuscles, all methods had to be discarded which could not assure the maintenance of the quantity of the applied animal's own blood. Intermixing of the blood of the two animals would have rendered the values of blood counting unascertainable. Consequently, we perfused the extremity with the hypoxic medulla of one dog with the blood of the other with intact bone-marrow so that the *peripheral* stump of the vena iliaca externa of dog No. 1 was connected with the *central* stump of the vena iliaca externa of dog No. 2. and the *central* stump of the arteria iliaca externa of dog No. 2. with the *peripheral* stump of the arteria iliaca of dog No. 1. The connection itself consisted of rubber tubes inserted between glass cannulae. For the prevention of coagulation we used heparine. Hypoxia was provoked in the usual way by ligation of the medullary artery of dog No. 1. Thus the extremity with the hypoxic medulla of dog No. 1. belongs to dog No. 2. regarding its circulation, but its nervous connections remained unchanged. The extremity of dog No. 2. which we use in our experiment is excludcd from blood circulation. As far as circulation is concerned, dog No. 1. has 3 legs and dog No. 2. has 3 legs which

Table I.  
LIGATION OF MEDULLARY ARTERY IN CROSSED CIRCULATION.

Serial No.	Place of puncture	Donor dog					Receptor dog					
		I.		Ligation			II.					
		Values of RBC. at the beginning	Values immediately after establishment of crossed circulation	Values 1 h after	Values $\frac{1}{2}$ h after ligation of art. nutr.	Values 1 h after ligation of art. nutr.	Values at the beginning	Values immediately after establishment of crossed circulation	Values 1 h after	Values $\frac{1}{2}$ h after ligation of art. nutr.	Values 1 h after ligation of art. nutr.	
I.	Peripheria	6·20	5·00	—	4·48	4·48	C r o s s i n g	4·50	5·20	—	5·60 ++	6·32 ++++
II.	Peripheria	5·96	5·50	5·58	6·08	5·44		6·04	5·58	5·66	7·78 ++++	7·84 ++++
III.	Peripheria	5·42	5·32	5·38	5·32	4·66		4·56	4·56	4·40	5·58 ++++	5·92 ++++
IV.	Peripheria	5·06	5·12	5·14	5·14	5·04		5·84	5·08	5·30	6·74 ++++	6·34 ++++
V.	Peripheria	5·48	5·06	4·72	4·68	4·62		6·38	6·02	6·26	7·70 ++++	8·00 ++++
VI.	Peripheria	5·12	5·46	—	5·60	5·40		5·38	5·12	—	7·38 ++++	—

Explanation of marking :

0—200	∅
200	∨ +
400	∨ ∨ ++
600	∨ ∨ ∨ +++
800	∨ ∨ ∨ ∨ ++++

The peripheral stump of the art. and vena femoralis on one extremity of No. I. Dog (donor) anastomosed with the central stump of the art. and vena femoralis of No. II. Dog (receptor).

Changes are registered in the blood-count of No. II. Dog at the effect of ligation of the art. nutr. of No. I. dog.

are his own and 1 borrowed leg. (Control tests convinced us that exclusion of an extremity from the blood circulation does not in itself, influence the number of red blood corpuscles.)

*We waited an hour* when the circulatory connections were made before we ligated the medullary artery and we took for a starting value the figure we received by samples taken *after an hour from both animals*. The number of red blood corpuscles of the animals *did not change* during an hour's waiting.

Experiments performed under these conditions revealed that ligation of the medullary artery of No. 1. dog brought no change in the number of

Table II.

CHANGES IN THE NUMBER OF RED BLOOD CORPUSCLES AFTER MEDULLARY ARTERY LIGATION AND SIMULTANEOUS INTRAVENOUS INJECTION OF 200 mgm. OF TEAB.

Serial No.	Place of puncture	RBC values at the beginning	200 mgm. of TEAB intravenously	Ligation of art. nutr.	Values of RBC 30' after ligation	Values of RBC 45' after ligation
1.	Peripheral auricular vein	6.20				
	Medullary vein	5.76			5.90	4.98
2.	Peripheral auricular vein	5.44				4.64
	Medullary vein	5.50			5.18	4.28
3.	Peripheral auricular vein	4.76				4.42
	Medullary vein	4.46			4.60	4.52

Artery ligation and Teab administration occurred simultaneously.

red blood corpuscles of this dog; considerable erythrocytosis developed however, in dog No. 2., which was in circulatory connection with the hypoxic medulla of dog No. 1. (Table I.)

As the connection between the two animals was only circulatory and not neural, it became apparent that the hypoxic medulla of dog No. 1. could activate erythrocytosis in dog No. 2. *only through humoral transmission*.

## II. Studies concerning the influence of the nervous system.

1. First of all we studied the role played by the vegetative nervous system. We injected intravenously 200 mgm. of tetra-ethyl-ammonium-bromide (TEAB) simultaneously with the ligation of the medullary artery. (Table II.)

Remarkably, *no erythrocytosis* has developed, on the contrary, the number of red blood corpuscles decreased. Control tests (Table III.) were made when TEAB was administered to the animals without artery ligation. We

found a decrease of the number of red blood corpuscles in these control tests as well.

Experiments with TEAB-treated dogs whose circulation is crossed are in progress now, which seem to indicate so far that TEAB has no direct effect on the medulla, but it possibly interferes with the action of this assumed humorally spreading substance.

2. Further studies investigate the role of the *cerebro-spinal* nervous system.

a) Experiments summarized in Table IV. have been performed with artery ligation on animals whose spinal cord has been severed at the level of the space between the 11<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> dorsal segments 4 days prior to the experiments. In spite of satisfactory general condition of the animals, *erythrocytosis failed to appear* after ligation of the artery.

The deduction was evident: development of erythrocytosis depends on a healthy medulla. Naturally the question had to be raised whether spinal severance arrests the development of the assumed humoral substance or merely renders the released substance inactive.

b) The answer to this question was given in the results of experiments on animals with crossed circulation registered in Tables V., VI.

Table III.

CHANGES IN THE NUMBER OF RBC FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF 200 MGM. OF TEAB.

Serial No.	Place of punction	RBC values at the beginning	15' after injection of TEAB	30' after injection of TEAB	45' after injection of TEAB	1 h after injection of TEAB	2 h after injection of TEAB
I.	Periph. (auricular) vein	5·86	6·14	5·90	5·70	5·84	5·06
II.	Periph. (auricular) vein	4·84	4·66	4·72	4·60	2·94	5·14
III.	Periph. (auricular) vein	6·14	5·14	5·54	5·60	5·68	4·86
IV.	Periph. (auricular) vein	6·86	6·04	4·20	6·48	6·02	—
V.	Periph. (auricular) vein	8·14	—	6·00	—	—	—

*a)* We substituted dog No. 1. of the original experiment with one whose spinal cord was severed and ligated the dog's medullary artery. No erythrocytosis was observed on dog No. 2. with the intact spinal connections. (Table V.)

*β)* Substituting in the place of dog No. 1. an animal with intact spinal cord whose medullary artery was ligated in the course of the experiment and using an animal with severed spinal connections for dog No. 2., the latter showed gross erythrocytosis as a result. (Table VI.) Registration of further changes in the number of red blood corpuscles of dog No. 1. was omitted, as repeated observations revealed that this number never changed.

These experiments make it evident that the animal with a severed spinal cord reacts with erythrocytosis to the action of the humoral substance released in the hypoxic bone-marrow of the dog with intact spinal cord. Apparently, in the experiment with simple severance of the spinal cord and in the type, *a)* (crossed circulation experiment with spinal cord division) erythrocytosis failed to set in after artery ligation since the substance activating erythrocytosis did not get released from the hypoxic medulla after severance of the spinal cord.

Table IV.

EFFECT OF MEDULLARY ARTERY LIGATION ON THE NUMBER OF RBC IN CASE OF SPINAL CORD DIVISION.

Serial No	Place of puncture	No. of RBC at the beginning	Art. ligation.		
				No. of RBC 20' after artery ligation	No. of RBC 40' after artery ligation
I.	Peripheral (auricular) vein	5.70		5.30	5.28
II.	Peripheral (auricular) vein	7.76		7.64	6.38
III.	Peripheral (auricular) vein	6.48		3.48	2.96
IV.	Peripheral (auricular) vein	4.66		2.70	3.82
V.	Peripheral (auricular) vein	4.54		4.54	5.08
VI.	Peripheral (auricular) vein	5.25		4.56	4.24
VII.	Peripheral (auricular) vein	7.76		7.64	6.38

The following can be said about the mechanism of erythrocytosis on the basis of our experimental findings :

1. Local medullary hypoxia provoked by artery ligation leads to genuine erythrocytosis.

2. Reactive erythrocytosis is not activated solely by medullary excitation : the evacuating contents of the stores of red blood corpuscles contribute to it as well.

3. Increased number of red blood corpuscles does not originate solely from the hypoxic medulla but from other stores of red blood corpuscles of the organism as well.

4. Erythrocytosis appearing in the experiments with crossed blood circulation — in the absence of neural connections — can be explained only through the assumed existence of a humorally acting and transportable substance.

5. Experiments in which crossed blood circulation was combined with spinal cord division seem to indicate that the cerebro-spinal nervous system is a decisive factor *in the development* of this assumed humorally acting substance. On the basis of findings obtained so far this latter statement can be interpreted in the following way :

It seems likely, that the bone-marrow has some chemoreceptors sensitive to hypoxia. If their excitation transferred to some higher centers would activate all over the body the production of this assumed substance, naturally erythrocytosis would set in on dog No. 1. of the experiment performed on ani-

Table V.

EFFECT OF SPINAL CORD DIVISION IN CROSSED CIRCULATION EXPERIMENT (A)

Serial No.	Place of puncton	I. (Donor) Dog (spinal cord divided)					II. (Receptor) Dog (spinal cord intact)			
		No. of RBC at the beginning	Values 10' after anastomosis	Values ½ h after art. nutr. ligation	Values 1 h after art. nutr. ligation		No. of rbc. at the beginning	Values 10' after anastomosis	Values ½ h after art. lig. in dog I	Values 1 h after art. lig. in dog I
I.	Periph.	4·64	4·54	4·54	5·08	C r o s s i n g	8·96	7·14	7·20	6·60
II.	Periph.	6·02	5·25	4·56	4·24		6·18	6·16	5·34	4·34
III.	Periph.	8·92	7·76	7·64	6·38		8·14	7·14	7·38	6·94

mals with intact spinal cord and crossed blood circulation. However, all the experiments show just the opposite: increase in the number of red blood corpuscles takes place only in dog No. 2. It is evident that the efferent paths of the reflex action started by hypoxia led exclusively to the hypoxic medulla. This means that in the development of the substance originating from the hypoxic medulla and causing erythrocytosis a *spinal reflex action* of proprioceptive character is involved.

Summarizing the findings of the reported experiments, we could establish that erythrocytosis developing as a consequence of local medullary hypoxia provoked by artery ligation is due to the action of some humorally acting and transferable substance, which develops with the assistance of the cerebrospinal nervous system in the hypoxic bone-marrow. The role played by the vegetative nervous system in the mechanism of the production and action of this substance remains to be elucidated.

Table VI.

EFFECT OF SPINAL CORD DIVISION IN CROSSED CIRCULATION EXPERIMENT (B)

I. Donor dog (spinal cord intact)				II. Receptor dog (spinal cord divided)				
RBC. values at the beginning	Values 10' after anastomosis	Values ½ h after anastomosis	Values 1 h after anastomosis		Values at the beginning	Values 10' after anastomosis	Values ½ h after ligation of art. nutr. in dog I.	Values 1 h after ligation of art. nutr. in dog I.
7.36	7.78	7.30	7.22	C r o s s i n g	5.60	5.58	6.94 ++++	7.08 ++++
—	—	—	4.86		4.60	6.32 ++++	6.46 ++++	
—	—	—	5.50		5.26	6.12 +++	6.16 +++	

### Summary

I. We elaborated a method for the study of local medullary hypoxia, which enabled us to inject active ingredients direct into the nutritive artery of the dog's femoral medulla and made the repeated blood-taking from the vein issuing from the femoral medulla feasible.

II. Ligation of one of the nutritive arteries of a dog's femoral bone-marrow caused considerable erythrocytosis. This reaction sets in after transitory and permanent ligation of the artery likewise.

III. Unilateral artery ligation causes an increase in the number of red blood corpuscles in the intact medullary vein of the opposite side.

IV. Repetition of artery ligation on the other extremity of the same animal after the passing of 8—10 days leads to repeated erythrocytosis.

V. Injection of potassium cyanide into the medullary artery caused considerable erythrocytosis which lasted for weeks.

VI. The theory of haemoconcentration can, with great probability, be excluded.

VII. Absence of reticulocytosis has been proved.

VIII. If ligation of all the efferent veins of the hypoxic medulla is undertaken simultaneously with the ligation of the medullary artery, erythrocytosis does not develop. At the same time, ligation of the medullary artery of the extremity on the opposite side — if we leave the veins intact — results in erythrocytosis in the usual way.

IX. Experiments on animals with crossed blood circulation seem to indicate that some substance gets released in the medulla as a consequence of hypoxia, which results in the evacuation of the contents of other red blood corpuscle storing places as well.

X. Intravenous injection of TEAB results in the decrease of the number of red blood corpuscles and prevents development of erythrocytosis after ligation of the medullary artery.

XI. Ligation of the medullary artery does not provoke erythrocytosis after severance of the spinal cord at the level of the area between the 11<sup>th</sup> and 12th dorsal segments.

XII. Experiments performed on dogs with crossed blood circulation indicate that the dog with severed spinal connection reacts with erythrocytosis to the factor released from the hypoxic medulla of the dog with intact spinal cord. If, on the other hand, we ligated the medullary artery of a dog whose spinal cord was severed, erythrocytosis did not take place on the other dog with intact spinal cord. These findings brought us to the conclusion, that a reflectory process of proprioceptive character should be concerned in the development of the substance which originates from the hypoxic medulla and causes erythrocytosis.

»ОПЫТ РАЗВИТИЯ ЭРИТРОЦИТОЗА ПОСРЕДСТВОМ МЕСТНОЙ ГИПОКСИИ КОСТНОГО МОЗГА«

Сообщили : Г. Петри, Ш. Бенке, Эйснер А. М., Г. Кардош, Т. Сабо, М. Бенцик, Г. Хетени.

Резюме

1. Мы выработали метод изучения местной гипоксии костного мозга, который дал нам возможность всprыскивать активные вещества непосредственно в питающую артерию костного мозга ляжки собаки и сделал возможным многократное извлечение проб крови из жилы, исходящей из костного мозга ляжечной кости.

2. Подвязывание одной из питательных артерий мозга ляжечной кости собаки вызвало значительный эритроцитоз.

Эта реакция выступает как после временного, так и после постоянного подвязывания.

3. Одностороннее подвязывание вызывает увеличение числа красных кровинок в ненарушенной стороне.

4. Повторение подвязывания артерии на другой оконечности того-же животного спустя 8—10 дней вызывает повторный эритроцитоз.

5. Вспрыскивание цианистого калия в медулярную артерию вызвало значительный эритроцитоз, продолжавшийся неделями.

6. Теория гэмоконцентрации может быть исключена с большой степенью вероятности.

7. Отсутствие рэтикулоцитоза было доказано.

8. Если подвязывание всех исходящих жил костного мозга производится одновременно с подвязыванием медулярной артерии, то эритроцитоз не появляется. В то-же время, подвязывание медулярной артерии в противоположной оконечности — если жилы остаются ненарушенными — вызывает эритроцитоз в обычном виде.

9. Опыты над животными с перекрестным кровообращением повидимому указывают на то, что какое-то вещество освобождается в костном мозгу вследствие гипоксии, результатом чего, является опорожнение также и других резервуаров красных кровинок.

10. Внутре-жилное впрыскивание ТЕАВ\* — а вызывает уменьшение числа красных кровинок и предотвращает развитие эритроцитоза при подвязывании артерии костного мозга.

11. Подвязывание медулярной артерии не вызывает эритроцитоза, в случае разрыва спинного мозга на уровне между 11-ым и 12-ым спинным позвонком.

12. Опыты, произведенные над собаками с перекрестным кровообращением, показывают, что собака с прерванным спинным соединением реагирует эритроцитозом на вещество освобождаемое в подвергнутом гипоксии спинном мозгу собаки, с ненарушенным спинным соединением. Если, с другой стороны, мы подвяжем медулярную артерию собаки с прерванным спинным мозгом, эритроцитоз не появляется у другой собаки, с ненарушенным спинным мозгом. Эти наблюдения привели нас к заключению, что рефлекторный процесс особенного характера играет роль в развитии вещества, которое появляется в гипоксиальном костном мозгу и вызывает эритроцитоз.

\* ТЕАВ = tetra-ethyl-ammonium-bromid.

# PHYSIKALISCHE ALLERGIE PHYSIKALISCHE ALLERGODERMATOSEN

Von Prof. Dr. E. Rajka, Akademiker

Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Stephan-spitals in Budapest

## I. Einleitung.

1. Einwirkungsweg.
2. Einwirkungsart.
3. Lokalisationsfaktoren. Rolle der unspezifischen Faktoren.

## II. Physikalische Allergodermatosen.

1. Krankheitsformen.
  2. Kriterien der Allergie.
  3. Häufigkeit.
1. *Mechanische Allergie.*
  2. *Thermische Allergie.*
    - A) *Kälteallergie.*
    - B) *Wärmeallergie.*

*Ermüdungs-Emotionsurticaria* (Psychische Urticaria).
  3. *Lichtallergie.*

## III. Theorie.

- a) Sekundärallergen-Theorie.
- b) Aktivierungs (Enzym-) Theorie.

## IV. Zusammenfassung.

### I. Einleitung.

Die erste Frage, die auftaucht : sind wir berechtigt, die physikalischen Allergien abgesondert zu behandeln? Die Frage müssen wir bejahen, denn die Reaktionsweise physikalischer Allergene unterscheidet sich in gewissem Masse von der chemischer Allergene, was sich schliesslich auch auf die theoretische Konzeption auswirkt.

Es soll aber im vorhinein betont werden, dass zwischen Hautmanifestationen, verursacht durch physikalische und chemische Allergene, in *klinischer, morphologischer* und *patho-anatomischer (histologischer)* Hinsicht kein Unterschied zu machen ist. Unter »Hautmanifestationen« sind entzündliche Prozesse, Jucken, ferner Haemorrhagien und Nekrosen zu verstehen.

Zwischen physikalisch und chemisch bedingter Urticaria z. B. besteht demnach in den erwähnten Beziehungen keine Differenz; die durch physikalische Allergene verursachten *übrigen* Hautentzündungen (Erytheme, Prurigo, Ekzeme) sind dem Wesen nach ebenfalls identisch mit den durch chemische Allergene verursachten ähnlichen Manifestationen, d. h. aus dem klinisch-histologischen Bilde der Urticaria-Ekzeme kann keinesfalls festgestellt werden, ob sie physikalisch oder chemisch bedingt sind. *Bikov* (1) meint: Die Allergie kann sich heute nur auf die funktionelle Pathologie stützen und ist nicht an gewisse morphologische Veränderungen gebunden.

Die Unterschiede ergeben sich:

1. aus dem *Wege der Einwirkung*. Hier soll zwischen einzelnen physikalischen Einwirkungen, welche in allergischer Hinsicht im allgemeinen in drei Gruppen eingeteilt werden können, d. h. in *mechanische*, in *thermische* und durch *Strahlen* verursachte, ein gewisser Unterschied gemacht werden. Chemische Substanzen wirken sowohl von aussen, als von innen. Von physikalischen Reizen wirkt der mechanische *nur von aussen*, der thermische kann von aussen *und* von innen wirken, Strahlenreiz wirkt wieder *nur von aussen*, obwohl im Anschluss an Radium-Thoriumbehandlungen, an isotopen Elemente auch an innerliche Wirkung gedacht werden kann. Hier sei erwähnt, dass gegenüber chemischen Allergien, die *Latenzperiode* der Sensibilisation bei physikalischen Allergien bisher nicht genau festgestellt werden konnte.

2. aus der *Reaktionsweise der Einwirkung*. *Chemische* Substanzen, von aussen an die *unversehrte* Haut gelangend, lösen im allgemeinen an allergischen Individuen nur dann eine allergische Entzündung aus, wenn auch die Epithelschicht überempfindlich ist. *Physikalische* Reize wirken bei genügender Intensität in jedem Falle auch bei äusserlicher Anwendung auf die gefässtragende Papillarschicht, bei allergisch urtikarieller Disposition kann demnach *jeder* physikalischer Reiz *von aussen* die urtikarielle Reaktion hervorrufen.

An *normalen* Individuen verursacht ein Teil der chemischen Substanzen (Serum, Morphinum usw.), falls sie nur an *unversehrter* Haut zur Anwendung gelangen, in *keinerlei Konzentration* Entzündung, andere wieder sind in primärer Weise entzündungserregend, sie zeigen aber ebenfalls Konzentrationen, welche die unversehrte Haut reaktionslos erträgt. Physikalische Reize sind hingegen, bei genügender Intensität, alle primär entzündungserregend, in entsprechend milderer Form rufen sie aber keine Entzündung hervor; einzelne (mechanische, seltener thermische) können auch an *Normalen* urtikarielle Entzündungen (Frühreaktionen) hervorrufen, und alle sind ausserdem imstande hyperaemisch-ödematöse-erythematöse-vesikulöse (ekzematiforme) Spätentzündung zu verursachen; haben daher sowohl urtikariogene, als erythematogene Wirkung.

Zur Entstehung der *normalen* Entzündung sind zwei Faktoren notwendig: 1. *entzündliche Einwirkung* und 2. *gefässerweiternde Gewebssubstanzen*

(H-Substanzen), welche auf entzündliche Reize in Zellen freigemacht werden. Bei physikalischen Reizen kann angenommen werden, dass diese Freimachung unmittelbar, ohne Vermittlung intermediärer Zwischensubstanzen vor sich geht. (1/a, 2, 3). Wenn mechanische Reize: Stichlung, Ziehen starker Linien Quaddel hervorrufen, so ist es wahrscheinlich, dass der mechanische Reiz die Freimachung der H-Substanzen direkt in Gang bringt. Dasselbe kann von durch thermische Reize bedingten verschiedenen Entzündungen an normaler Haut behauptet werden. Nur der Lichtreiz bereitet in dieser Beziehung gewisse Schwierigkeiten, denn nur durch lebende Zellen absorbiertes Licht übt eine biologische Wirkung aus; es ist aber möglich, dass die Lichtabsorber zwischen denjenigen Substanzen (Eiweisse) zu suchen sind, aus welchen die H-Substanzen frei werden.

Die Rolle der in loco entstehenden, gefässerweiternden Gewebssubstanzen in normaler Entzündung, namentlich in nichtallergischer Urticaria zeigt sich am reinsten bei physikalischen Einwirkungen, weil hier keine von aussen zugeführte chemische Substanz mitwirkt, hier kann in der Tat nur diejenige Gewebssubstanz in der urtikariogenen Wirkung teilnehmen, welche im normalen Individuum auf Wirkung des Reizes freigemacht wird. Die Grösse der Quaddel steht im allgemeinen im geraden Verhältnis zur Stärke des Reizes.

In der *allergischen* Entzündung wirkt noch ein Gewebsfaktor, das spezifische *Reagin* mit. Es ist fast als gewiss anzunehmen, dass der Allergenreiz, dem in normergischer Beziehung die entzündungserregende Einwirkung entspricht, nicht unmittelbar die zur Entstehung der Entzündung notwendigen H-Substanzen freisetzt, sondern mit Vermittlung des Reagins, das sich mit dem Allergen in irgend einer Form verbindet oder durch das Allergen aktiviert wird (s. später: Theorie). Demnach übernimmt die Allergen-Reaginverbindung als solche oder das aktivierte Reagin selbst die Rolle des entzündungserregenden Reizes.

Diese Annahme wird in erster Linie dadurch notläufig, dass die in der Allergie mitwirkenden Reize im allgemeinen von viel geringerer Intensität sind als unter normalen Verhältnissen. Eben *das Reagin befähigt schwache*, an normaler Haut unwirksame Reize, *entzündungserregend zu wirken*. Das beste Beispiel liefert dazu das Serum, das in normale Haut intrakutan injiziert niemals stärkere Entzündung, als eine urtikarielle Reaktion verursacht, an serumallergischen Individuen aber, offenbar unter Katalysatorenwirkung des Reagins, von sehr intensiven Quaddeln mit Ausläufern bis zur Nekrose (Arthus-Phänomen) alle Stufen der Entzündung hervorzurufen imstande ist.

Die quantitative Differenz, die sich je nach Stärke der entzündlichen Einwirkungen, in verschiedenen Reaktionen manifestiert, lässt darauf folgern, dass die diagnostische Differenzierung zwischen Normergie und Allergie, d. h. das Problem, ob es sich im gegebenen Falle *um normale, oder allergische Einwirkung handelt*, ähnlich den chemischen, auch bei physikalischen Reizen

dem Wesen nach Frage der Dosierung ist. Bei chemischen Substanzen kann im allgemeinen verhältnismässig genau die Grenze zwischen an normaler Haut entzündungserregenden und nicht erregenden Dosen-Konzentrationen gezogen werden (dazu dienen Konzentrationstabellen für Epikutanproben). Nur genaue Einhaltung der *quantitativen* Verhältnisse ermöglicht, zwischen allergischen und nichtallergischen Hautproben zu entscheiden; bei physikalischen Reizen gibt es aber kein genaues Schema, hier ist eine genaue quantitative Unterscheidung derzeit nicht immer möglich.

Der sich aber nur einigermaßen mit entzündlicher Wirkung physikalischer Reize beschäftigt, wird ziemlich genau wissen, welcher Reiz als normal und welcher eventuell schon als »allergisch« betrachtet werden kann. Bei gewisser Intensität und genügender Dauer vermag z. B. *Kälte*, manchmal vielleicht auch *Wärme* als Frühreaktion, wenn auch keine typische Quaddel, aber zumindest stärkeres follikuläres Ödem, bzw. ödematöse Schwellung mit verschwommenen Rändern an Normalen hervorzurufen. Gelegentlich kann sogar Eisauflagen auf einige Minuten, in gegenüber Kälte nicht überempfindlichen Fällen typische Quaddeln hervorzurufen. Nach *Bray* (4) sind mit Kältereizen von  $-6^{\circ}$  an normaler Haut Quaddeln zu erreichen und *Lewis* (5) betont auch, dass Unterkühlung der normalen Haut eine dreifache Reaktion hervorzurufen imstande ist. Der Umstand also, dass irgend ein physikalischer Reiz eine Quaddel, oder zumindest follikuläres Frühödem und hyperaemisch-ödematöse-ekzematiforme Spätentzündung erzeugt, bedeutet noch keine Allergie und wenn sich jemand mit spontaner Hautentzündung physikalischen Ursprungs meldet, so trachte man den Hautprozess mit entsprechend starken Reizen von hinreichender Dauer zu reproduzieren. Falls dies mit Reizen gelingt, welche an normaler Haut im allgemeinen keine Reaktion auslösen, so macht die positive Hautprobe den allergischen Mechanismus wahrscheinlich, soll aber dann durch Nachweis anderer, später zu erörternder Kriterien bestärkt werden.

3. *Lokalisation*. Chemische Substanzen lösen nur an der Stelle der Einwirkung entzündliche und falls sie urtikariogen wirken, urtikarielle Reaktion aus. Die sich dabei meldenden unregelmässigen Formen mit verschwommenen Grenzen, bzw. mit Ausläufern bedeutet, dass chemische Stoffe diffundieren und von der Stelle der unmittelbaren Einwirkung durch Lymphspalten in Form von Ausläufern oder diffus sich verbreiternd, die Umgebung überall erreichen, bedeutet aber nicht, als würde die Entzündung nicht ausschliesslich an jener Stelle entstehen, welche die entzündungserregende Substanz erreicht hat (s. die erwähnte Feststellung: Entzündung=entzündliche Einwirkung+H-Substanzen).

Der physikalische Reiz diffundiert aber nicht, deshalb sind durch ihn verursachte Entzündungen im allgemeinen *scharf begrenzt*. Dieser Punkt wurde und wird noch immer stark umstritten und selbst *Th. Lewis* (2) neigte zur Annahme, dass sogar in Lichtentzündungen die Grenzen unscharf sind, denn nach stärkeren UV-Bestrahlungen wird das bestrahlte Gebiet von einem 1—2

mm breiten entzündlichen Saum umgeben. Die Ursache dieser Erscheinung ist aber nicht Diffusion der H-Substanzen, die dann diese an und für sich schmale Area hervorrufen würden, sondern, dass sich nach starken Bestrahlungen ein Teil der Strahlen zerstreut, abbiegt, wodurch die Lichtstrahlen auch die unmittelbare Umgebung erreichen und auch an dieser Stelle H-Substanzen freimachen. Wahrscheinlich dieselbe Ursache ist verantwortlich für die Erscheinung (6, 7), dass nach Kontaktbestrahlung mit Kromayer-Lampe in Lichturticariafällen grössere Quaddeln entstehen, als das berührte Gebiet. Dieselbe Erscheinung ist auch in Kälteurticariafällen zu beobachten: das entzündliche Ödem überschreitet das durch Eis berührte Gebiet, denn durch Aufdrücken eines Eiswürfels auf die Haut kühlen sich auch die benachbarten Zellen ab und in Urticaria fact.-Fällen werden durch Ziehen eines starken Streifens auch benachbarte Zellen mitgezerrt, wie dies auch von *Abramson* (8) festgestellt wurde.

Auf *entzündlicher* Linie soll stets betont werden, dass *Gewebssubstanzen (Histamin)* nur in denjenigen Zellen freigesetzt werden, welche durch den entzündlichen Reiz unmittelbar berührt, bzw. beschädigt sind und falls die Einwirkung nicht diffundiert, wie z. B. bei physikalischen Reizen, dann ist eben die Entzündung scharf begrenzt. Und angenommen, was eine Frage für sich ist (s. später), dass an Stelle physikalischer Reize eine endogene sekundäre Substanz tritt, so muss dieses Sekundärallergen ebenfalls undiffundierbar sein, wie dies z. B. bei der Lichturticaria angenommen wird (9).

Es kann demnach der Auffassung derjenigen Autoren nicht beigestimmt werden, die aus dem scharfen Rande der physikalischen Urticaria darauf folgern, dass die freigesetzte *Gewebssubstanz* nicht, oder nicht leicht diffundierbar sein kann (es kann sich z. B. nicht um das Histamin handeln), denn sonst müssten unregelmässige Formen mit Ausläufern entstehen. Diese Autoren ziehen nämlich nicht in Betracht, dass hier nicht allein von Gewebssubstanzen die Rede ist, sondern auch von dem zur Hervorrufung der Entzündung notwendigen *anderen Faktor*: von der entzündlichen Einwirkung und diese grenzt sich bei den mechanischen und Lichtreizen, manchmal auch bei den Kältereizen scharf ab und diffundiert nicht, gleichgültig, ob vom Reiz selbst, oder von einer an seine Stelle tretende und durch ihn gebildete Substanz von antigenem Charakter die Rede ist. Übrigens melden sich in Licht- und Kälteurticariafällen auch *allgemeine* Symptome, die auf Histaminwirkung zurückzuführen sind und *Sulzberger* und *Baer* (9) fanden ausserdem in ihrem Lichturticariafall gesteigerten Histaminspiegel im Serum; damit wird die Hypothese anerkannt, dass das freigesetzte Histamin an und für sich keine Entzündung verursacht, sondern nur mit der physikalischen Einwirkung, bzw. mit dem sekundären Antigenreiz zusammen.

Viel schwieriger ist die Beurteilung der Lokalisation bei *doppelten Reizen*. *Kenedy* (10) machte an einer Kälteurticaria-Patientin die Beobachtung, dass

nach milderen, keine Quaddel auslösenden Kältereizen, die Quaddel doch entstand, falls vorher, oder auch nachträglich (binnen gewisser Zeitspanne) die Haut *mechanisch* gereizt wurde. Wenn ausserdem stärkere, bis zur Dermographia elevata führende Striche gezogen wurden, dann rief später, nach Rückbildung des Ödems applizierter *Kältereiz viel breitere* ödematöse Linien hervor; ja sogar, wenn zwei getrennte Linien gezogen wurden, entstand eine breite, in toto zusammengeschmolzene Quaddel. Es entstand demnach Ödem auch in einem Gebiet, das durch den mechanischen Reiz nicht getroffen wurde.

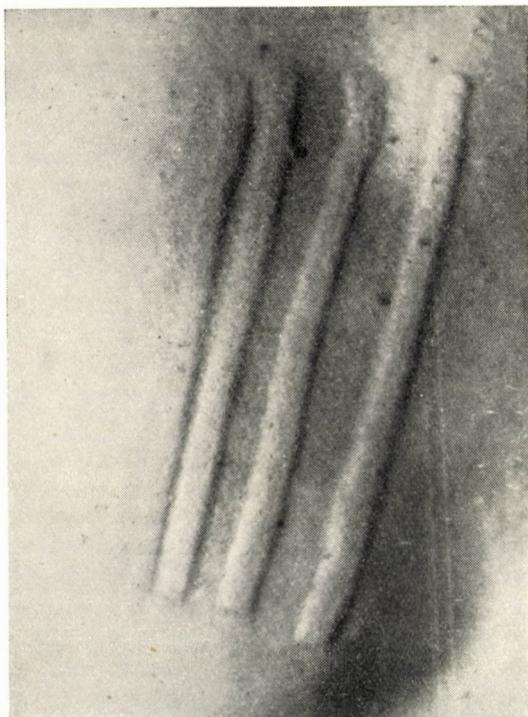


Fig. 1.

Fig. 1.: D. F. 37 jähr. Frau. Urticaria fact. + Kälteurticaria. Reagiert auf Eis nicht, nur auf kaltes Wasser. Prausnitz—Küstner-Reaktion positiv sowohl auf Kälte-, wie auf mechanische Einwirkung. Ziehen von Linien mit mässiger Kraft, voneinander 4, 8 und 12 mm entfernt. Aufnahme nach Vollentwicklung des urtikariellen Ödems, wobei die Spatien zwischen den Linien mit 1—2 mm schmaler wurden.

Diese Versuche kann ich in vollem Masse bestätigen (11). In einem Kälteurticariafall, der auf Eis nicht reagierte und ausserdem an einer hochgradigen Urticaria fact. litt, wurden die vorher mit schwachem Druck gezogenen Linien, nach Rückbildung des Ödems, auf Eisaufgabe viel breiter ödematös, als vorher. Wurden 3—4 schmale Linien voneinander 5 mm entfernt

gezogen, so schmolzen die Linien auf Eisauflage innerhalb der ausgedehnteren eisgekühlten Stelle zu einer einzigen breiten, stark emporragenden Quaddel zusammen; bei einer Distanz von 8—10 mm blieb nur eine 2—3 mm breite Spalte zwischen den gezogenen Linien. Und wenn die Haut nur so schwach berührt wurde, dass überhaupt kein Ödem entstand, dann rief die spätere Eiseinwirkung auch an diesen Stellen ein deutliches Ödem hervor. Die Verbreiterung des Ödems hing in gewissem Masse mit der Stärke des vorherigen mechanischen Reizes zusammen. Bei stärkeren Reizen schmolzen auch von-

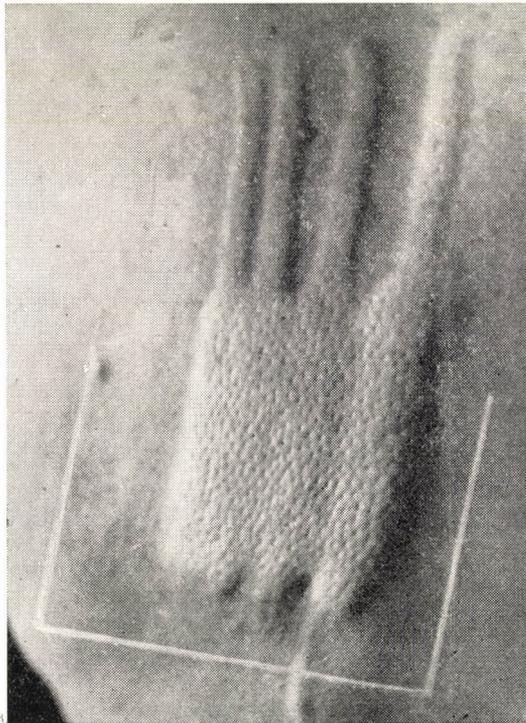


Fig. 2.

Fig. 2.: Nach  $\frac{3}{4}$  Stunden, im Rückentwicklungsstadium der ödematösen Linien Eisauflage während 2 Minuten auf die untere Hälfte der ödematösen Linien in einer Ausdehnung, die ungefähr der viereckigen weissen Linie entspricht. An der Stelle der blossen Eisauflage ist nichts zu sehen. Die mechanischen ödematösen Linien sind mächtig geschwollen, ragen auch stärker empor, die interlinearen Spalten schmolzen auch bei der 12 mm Distanz fast vollständig zusammen. Man beachte die etwas unscharfen Grenzen des grossen ödematösen Fleckes, besonders in linearer Richtung, wo kleinere und grössere Ausbuchtungen zu sehen sind.

einander 12 mm entfernt gelegene Linien zusammen (s. Fig. 1—2.). Normale Individuen, bei denen durch Ziehen eines starken Streifens eine Dermographia elevata hervorgerufen wurde, zeigten auf nachträgliche Eisauflage kein Zusammenfliessen des Ödems.

Aus diesem Verhalten kann aber keinesfalls auf das Vorhandensein eines sekundären Allergens geschlossen werden, da sich die Erscheinung auch in Prozessen meldet, die mit Allergie nichts zu tun haben. So z. B. haben wir schon vor Jahrzehnten beobachtet, dass Stellen intrakutaner Seruminjektionen, 24 h später mit einem stumpfen Gegenstand mehrmals nacheinander überstrichen, in vollem Masse wieder ödematös werden, oft in *grösserer* Ausdehnung, als am vorherigen Tage (11). Dass durch Floh-, Gelsenstiche verursachte Quaddeln tagelang beim Kratzen wiederholt aufflammen, ist ja allbekannt. Dasselbe Phänomen zeigt sich in geringerem Grade, wenn auf Seruminjektionsstellen nachträglich Kälte-Wärme appliziert wird. Auch Dermographia elevata-Linien können nach 24 Stunden durch mechanische Reizung wieder in vollem Masse ausgelöst werden und vielleicht ist die Beobachtung von *Chmel* und *Hegyí* (12) hier zu erwähnen, dass in einem Kälte- und Wärmeurticariafall, falls die Kältewirkung ( $4^{\circ}$ ) ein vorher mit IR Strahlen erwärmtes Gebiet traf, die entstehende Quaddel die vom Kältereiz berührte Stelle weit überragte und auch Pseudopodien vorhanden waren.

Wegen prinzipieller Wichtigkeit der Frage müssen wir uns etwas ausführlicher mit diesen Untersuchungen befassen, denn unserer Meinung nach können Urticariaversuche, besonders auf physikalischem Urticariagebiet, nur dann richtig eingeschätzt und beurteilt werden, wenn man mit Eigentümlichkeiten der an normaler Haut hervorrufbaren Quaddeln, mit ihren Änderungen nach *wiederholter* Einwirkung, unter dem Einflusse verschiedener physikalisch-chemischer Faktoren usw. im klaren ist.

Die Versuche (11) wurden in zahlreichen Fällen in der Weise ausgeführt, dass verschiedenen Individuen intrakutan 0.1 ml. Menschenserum injiziert und die Serumstellen nach 24—48 Stunden (zu dieser Zeit waren die Stellen vollkommen reaktionslos) verschiedenen physikalischen Reizen ausgesetzt wurden. Die allgemeine Erfahrung war, dass die Injektionsstellen nach mechanischer Reizung (es wurden 3-mal 3 gekreuzte Striche unter mässigem Druck mit einer breiten Spatel über die Serumstellen gezogen) wieder ödematös wurden, oft auch nach einer zweiten Einwirkung, und die Grösse der Quaddel entsprach entweder der vorherigen Serumquaddel, oder sie war kleiner, zumeist wurde sie aber grösser. Die mechanische Reizung von Mo-Quaddeln nach 24 h ergab seltener eine typische Schwellung und an Stelle von Histamininjektionen entstand nach mechanischer Reizung zumeist nur eine minimale Reaktion. Dasselbe wurde nach mechanischer Reizung einer Hautstelle beobachtet, an welcher am Vortag mit Trafuril (Nikotinsäure-tetrahydrofurfurylester)-Einreibung urtikarielle Reaktion erzeugt wurde (13).

Die Seruminjektionsstellen flammten auch nach Eisaufgabe auf, im allgemeinen aber nicht in dem Masse und nicht in Form typischer Quaddeln, als auf mechanische Reizung und ähnlich wirkte die Wärme, aber in noch geringerem Grade, als die Kälte. Einige Versuche teile ich mit (Tab. I.):

Tabelle I.

Testpersonen	Grösse der Quaddeln in mm						
	0·1 cem Humanse- rum i. e.	Nach 24 h 1. mech. Reizung	Nach 48 h 2. mech. Reizung	2% Mo. 0·03 cem i. e.	Nach 24 h meh. Reizung	Nach 24 h 3' Eis	Nach 24 h 3' Wärme 42°
1. Coccogenes Ekzem .	11—14	17—22	15—17	18—23	17—20	—	—
2. Tbc. verrucosa ....	13—15	26—36	26—35	20—24	17—22	—	—
3. Pellagra .....	11—13	10—12	Minim. Ödem	15—17	11—12	—	—
4. Mykotisches Ekzem.	7— 9	11—13	—	—	—	—	—
5. Syphilis latens .....	9—13	13—17	—	—	—	—	—
6. Ulcus cruris .....	11—14	8— 9	—	—	—	14—18	—
7. Ulcus cruris .....	12—13	11—12	—	—	—	16—19	—
8. Ulcus cruris .....	16—17	20—25	—	—	—	16—17	—
9. Gumma cruris .....	11—15	8— 9	—	—	—	15—17	—
10. Ulcus cruris .....	12—15	12—15	—	—	—	—	10—11 flach
11. Ulcus cruris .....	12—14	13—16	—	—	—	—	13—16 «
12. Ulcus cruris .....	11—14	11—13	—	—	—	—	11—13 «

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass physikalische Reize, oder physikalische und chemische Reize einander stärken können, ganz auf *nichtspezifischer* Weise. Die Erklärung der Verbreiterung der urtikariellen Reaktionen ist aber nicht einfach. Sicher ist, dass es sich nicht um einen allergischen Mechanismus handelt, obwohl in physikalischen Allergien (*Urticaria fact.* und *Kälteurticaria*, s. früher) die Verbreiterung stärker ausgeprägt war. Folgende Momente müssen berücksichtigt werden:

1. Die biologische Regel, dass wiederholte entzündliche Reize anfangs (zumeist bei der 2. Einwirkung) die Entzündung (Quaddeln) steigern, später herabsetzen (*fluktuierender Verlauf*) (14, 15, 16). Dies bezieht sich sowohl auf chemische, als auf physikalische Reize. Wird eine Hautstelle durch wiederholte Einwirkungen »unter-, bzw. unempfindlich«, so ruft ein intensiverer Reiz die urtikarielle Reaktion wieder hervor.

2. Gewissermassen kann es sich um eine *Summationswirkung*, um *Additionswirkung der Gewebssubstanzen* handeln, wenn der eine Reiz an und für sich nicht urtikariogen ist, sondern nur gemeinsam mit dem anderen wirkt und wenn der eine Reiz urtikariogen ist, so kann ein zweiter seine Wirkung steigern. Dafür gibt es zahlreiche Beispiele.

Die Hauptschwierigkeit liegt aber in den erwähnten Versuchen, in welchen Kälteeinwirkung auch an Stellen Ödem hervorgerufen hat, die mechanisch nicht gereizt wurden. Angesichts der Regel, dass Entzündung *nur an der Einwirkungsstelle* zustande kommt, kann vielleicht daran gedacht werden, dass die in die Lymphspalten diffundierenden Gewebssubstanzen um die Einwirkungsstelle bis zu gewisser Ausdehnung konzentrierter vorhanden sind, als an den übrigen Stellen, wohin durch den Blutstrom verdünnte H-Substanzen gelangen. Dieses *Gewebssubstanzplus* kann dann genügen, mit dem nach-

träglischen Kältereiz und mit den durch diesen zweiten Reiz freigesetzten H-Substanzen zusammen, in diesem *grösseren* Gebiete eine ziemlich unscharf begrenzte urtikarielle Entzündung auszulösen. Die unscharfen Grenzen (s. Fig. 2.) hängen eben damit zusammen, dass bei diesem Phänomen die Reihenfolge der entzündungserregenden Faktoren zum Teil *umgekehrt* ist: zuerst H-Substanzen (freigesetzt durch den mechanischen Reiz) und nachher der Kältereiz, wobei sich die H-Substanzen in der Umgebung der Einwirkungsstelle auf gewohnte Art unscharf lagern.

Die konzentriertere Lagerung der Substanzen um die Einwirkungsstelle herum (es kann sich natürlich nur um eine kurzfristige Erscheinung handeln) zeigen übrigens auch Versuche (17), die die Resorption aus intrakutanen Quaddeln im Wege der Lymphgefässe untersuchten und frühere eigene Versuche sprechen ebenfalls in demselben Sinne (18). Wir fanden nämlich, dass *Blaseninhalt* kurzfristiger Blasen (künstlicher Ureablasen), gezogen in der Umgebung entzündlicher Hautherde (Lichterythem) ungefähr in einem 10 cm breiten Rayon, Testpersonen intrakutan injiziert im selben Masse gesteigerte Quaddeln auslöst, als vom entzündlichen Gebiet stammender Blaseninhalt. Die gesteigerte urtikariogene Wirkung wurde entzündungserregenden Gewebssubstanzen zugeschrieben, welche aus dem Entzündungsgebiet durch Diffusion konzentrierter in die unmittelbare Umgebung gelangen.

Die wichtige Rolle des *Zeitfaktors* zeigen die in Tab. 1. beschriebenen Untersuchungen: bei Substanzen, welche in loco länger verbleiben und schwerer resorbierbar sind (Serum), kann die Auslösung der Serumquaddel mit nachträglicher mechanischer Reizung auch nach 24—48 Stunden provoziert werden, bei leichter resorbierenden Substanzen aber, welche dabei mit starkem Ödem einhergehen, können die Quaddeln nach Rückbildung nur innerhalb einiger Stunden wieder ausgelöst werden, nach 24 Stunden im allgemeinen nur in geringerer Stärke und seltener quaddelartig. Auch bei der stärkeren Vergrösserung der Seruminjektionstellen nach mechanischer Reizung in manchen Fällen kann es sich vielleicht darum handeln, dass das Serum an Ort und Stelle ausser der vorübergehenden urtikariellen Reaktion einen länger (stundenlang) währenden Reizzustand mit H-Substanzproduktion aufrecht erhält, infolgedessen ist, indem diese Stellen einen H-Substanzüberschuss aufweisen, nach 24 Stunden zur Entstehung einer viel grösseren Quaddel Gelegenheit geboten.

Bei manchen physikalischen Urticarien wird das *ganze* mechanisch gereizte, mit Kälte berührte oder mit Licht bestrahlte Gebiet ödematös; es kommt aber vor, dass innerhalb dieses Gebietes nur an vereinzelt Stellen Quaddeln entstehen. Dies kann an desensibilisierten, mit synthetischen Antihistaminen behandelten Individuen vor sich gehen, aber auch von Anfang an bestehen, wie dies z. B. bezüglich der Lichturticaria beobachtet wurde (19, 20). Ich habe sogar über einen Kälteurticariafall berichtet, bei welchem

nach Eintauchen der Unterarme in kaltes Wasser die Quaddeln stets an denselben fixen Stellen erschienen (21). Möglich, dass es sich in solchen Fällen, ähnlich den Fixexanthenen, um fixe Reagine handelt. In Wärmeurticaria wird zumeist nicht das ganze berührte Gebiet ödematös, sondern innerhalb dessen entstehen nur einzelne kleinere-grössere Quaddeln, von breitem hyperaemischen Hof umgeben.

*Fernreaktionen* (vom »Reflexotyp«) treten bei physikalischen Einwirkungen nur dann auf, wenn die physikalische Einwirkung mit dem Lymph-, bzw. Blutstrom verschleppt wird. Bei mechanischen Einwirkungen kommt dies nicht vor. In Kälteurticariafällen kann nach Kältereizen in einzelnen Fällen genau beobachtet werden, wie sich beim Eintauchen des Unterarmes ins kalte Wasser, am Oberarm vollkommen den *Lymphangoitiden* entsprechende, rote Streifen gegen die Axilla ziehen, mit vereinzelt Quaddeln innerhalb des Streifens, ganz der Zirkulation folgend, welche die abgekühlte Lymphe in den Lymphgefässen proximalwärts weiter befördert. Es können sogar entfernt gelegene Quaddeln entstehen, falls sich bei *Abkühlung* eines Körperteiles der Gesamtorganismus abkühlt (4, 22); beim Eintauchen der Hand und des Gelenkes können wieder am Unterarm Quaddeln erscheinen (23). Diese Fernausschläge kommen daher *nicht* auf reflektorischem Wege zustande, sie verbreitern sich auch nicht mit der Geschwindigkeit eines Reflexes, weshalb auch vielleicht der Ausdruck »Fernreaktion vom Reflexotyp« nicht ganz passend ist und die Benennung: *generalisierter* Ausschlag richtiger erscheint.

Wirkt die Kälte-Wärme *von innen* (kalte Getränke, Fieber), so kann die Urticaria selbstredend von Anfang an in disseminierter, generalisierter Form erscheinen, was bei der Ermüdungs-Anstrengungsurticaria stets der Fall ist. Manchmal genügen bereits einige zehntel Grad Temperatursenkungen bzw. Steigerungen, um im Wege des zirkulierenden kälteren, bzw. wärmeren Blutes überall an der Haut, auch entfernt von der Einwirkungsstelle, Quaddeln hervorzubringen.

Die *allgemeinen* Symptome, welche besonders die thermischen Urticarien zu begleiten pflegen, haben ebenfalls zum Teil keinen reflektorischen Ursprung, sondern sind Folgen der an der Einwirkungsstelle freigesetzten H-Substanzen. Dies wird u. a. dadurch bewiesen, dass sich beim Eintauchen eines abgebundenen Unterarmes ins kalte Wasser, allgemeine Symptome, Blutdrucksenkung usw. nur nach Aufhebung der Ligatur einstellen (24, 25, 26, 27).

In Lichturticariafällen ist keine Fernreaktion bekannt, auch bei Lichtekzem nicht. In Prurigo aestivalis beschrieb *Epstein* (7), dass manche, an bestimmten umschriebenen Gebieten bestrahlte Patienten auch an entfernten, nichtbestrahlten, aber vormals krank gewesenen Stellen nach mehreren Tagen Prurigoknötchen aufweisen können. Die Beobachtung (7), dass sich in einem Prurigo aest.+Urticaria solaris-Fall, bei passiver Übertragung, an der Krankenserumstelle *nach Stunden* auch dann eine urtikarielle Reaktion meldete,

wenn diese Stelle nicht unmittelbar bestrahlt wurde (Fernausslösung), kann auch anders, d. h. auf nichtspezifischer Weise erklärt werden. Nach Stunden-Tagen kann nämlich, wie oben gezeigt wurde, jede intrakutane Serumquaddel durch einfaches Reiben wieder in voller Grösse ausgelöst werden.

Im Laufe von Beobachtung physikalischer nichtallergischer und allergischer Entzündungen liessen sich daher bisher keine sichere Beweise finden, welche gegen die scharfe Begrenzung der physikalischen Entzündungen, richtiger dagegen sprechen würden, als ob hier nicht ebenso eine Zusammenwirkung des physikalischen Reizes und der H-Substanzen nötig wäre. Es handelt sich nicht um reflexartige Fernwirkungen; in den scheinbaren Ausnahmen wird die physikalische Einwirkung weiterbefördert. Es kann auch von einem nicht-diffundierenden sekundären Allergen die Rede sein, das an Stelle des ursprünglichen physikalischen Reizes tritt, dann muss aber eben angenommen werden, dass z. B. unter Kälteeinwirkung entlang der Lymphgefässe oder in disseminierten Kälteurticariafällen überall an Stelle der Ausschläge ein nichtdiffundierendes sekundäres Allergen sich bildet, schliesslich also ebenfalls die Kälteeinwirkung weiterbefördert wird (s. Theorie).

All diese bisher erörterten Faktoren müssen berücksichtigt werden, wenn man die Abgrenzung physikalischer Allergien gegen nichtallergische Entzündungen besprechen will.

## II. Physikalische Allergodermatosen.

Sie spielen sich im allgemeinen an der Haut, seltener an den Schleimhäuten ab. Durch physikalische Reize verursachte lokalisierte allergische Veränderungen an inneren Organen sind nicht bekannt, obwohl sie z. B. in thermischen Allergien vorstellbar sind.

*Pathologisch-anatomisch* handelt es sich um *Entzündungen, Blutungen und Nekrosen*; eine selbständige Gruppe bildet ausserdem das *Jucken*. Obwohl sämtliche physikalische Reize alle Grade der Entzündung hervorzurufen imstande sind, von der milden vorübergehenden urtikariellen Entzündung bis zur blasigen Dermatitis und Nekrose, kommen bei der physikalischen Allergie eher nur Entzündungen geringeren Grades vor: in erster Linie *Urticaria* und *Erythem*, dann *Prurigo* und *Ekzem*. Nekrosen pflegen unter den physikalisch allergischen Krankheitsbildern nicht vorzukommen und Blutungen nur selten (*Urticaria fact.* und *e frigore haemorrhagica*). *Berlin* (28) beschrieb 25 Fälle von *Purpura solaris*, mit positivem »Nageldruckphänomen«.

Die einzelnen physikalischen Reize rufen folgende allergische Krankheitsbilder vor:

1. *Mechanische* Reize im allgemeinen *Urticaria: Urticaria factitia*, oder *Dermographismus oedematosus seu elevatus*.

2. *Thermische* Reize verursachen *Urticaria, Prurigo* und *Ekzem*, ausserdem als selbständiges Krankheitsbild *Jucken: Pruritus hiemalis et aestivalis*,

*Urticaria e frigore et e calore, Prurigo hiemalis et aestivalis, Ekzema e frigore et e calore.* Nach Anstrengungs-, Ermüdungs- und Emotionseinwirkungen sind bisher nur urtikarielle Reaktionen bekannt.

3. Bei *Lichteinwirkungen* kommen am häufigsten *Erythem, Prurigo* und *Ekzem*, viel seltener *Urticaria* vor. Lichtverursachtes blosses Jucken ist fraglich. Neben den reinen Krankheitsbildern kommen selbstredend viele gemischte Formen, Übergangsformen vor. Erstens ist Jucken ein ständiger Begleiter der übrigen Krankheitsbildern; *Urticaria* kombiniert sich nicht selten mit *Prurigo*, z. B. im *Prurigo aest.*, *Prurigo* mit *Ekzem*, usw.

Die physikalischen Allergodermatosen könnten nach klinischen Formen behandelt werden, wie dies in der Allergie allgemein üblich ist, mit Rücksicht auf Wichtigkeit der einzelnen physikalischen Reize erscheint es aber zweckmässiger, die Krankheitsbilder *nach den einzelnen physikalischen Reizen* zu analysieren.

Vorher soll aber auf die *gemeinsamen Kriterien* hingewiesen werden, auf Grund welcher nichtallergische Prozesse von allergischen unterschieden werden können und welche natürlich auch für physikalische Allergien gültig sind. Nur nach mehr oder minder vollständiger Erfüllung dieser Kriterien kann überhaupt die Rede davon sein, dass das Krankheitsbild den allergischen zugereicht werden soll. Die allergischen Kriterien sind die folgenden :

1. *Paroxysmales, anfallsweises Erscheinen.*
2. *Starkes Jucken.*
3. *Deutliche allgemeine Symptome* (Unwohlsein, Kopfschmerzen, Erröten, Mattigkeit usw.), mit mehrstündlichem Refraktärwerden nach kleineren-grösseren Schockzuständen.
4. *Positive hämoklasische Krise nach homologer Auslösung.\**
5. *Gesteigerte Eosinophilie.*
6. Charakteristisches *histologisches Bild.*
7. *Positive Hautproben* mit Bewahrung des *spezifischen Charakters* und der *quantitativen Verhältnisse.* Expositionsprobe.
8. *Positive passive Übertragung* und *Neutralisationsreaktion.*
9. *Spezifische Desensibilisierbarkeit.*
10. *Hemmende Wirkung* synthetischer Antihistamine und der Histamin-azoproteinbehandlung.

Die physikalische Allergie, insbesondere ihre prägnanteste Form: die physikalische *Urticaria* geht, ausser den identischen Kriterien, mit denselben Symptomen einher, wie die chemisch bedingte *Urticaria*, nur wird die passive Übertragung der Reagine — das wichtigste Kriterium der Zugehörigkeit zur

\* Die hämoklasische (kolloidoklasische) Krise hat nicht mehr die fundamentale Bedeutung, welche ihr anfangs zugeschrieben wurde (29, 30), sie gehört zur Symptomatologie der Allergie, ist aber nicht ihre Ursache und erklärt nicht die Allergie (31), da sie selber mit grösster Wahrscheinlichkeit nur Folge während der allergischen Reaktionen freiwerdender Gewebssubstanzen ist.

Allergie — in der physikalischen Allergie nur selten vom Erfolg begleitet. *Urbach* (32) betrachtet diejenige physikalische Urticaria, bei der die Übertragung gelingt, als echt allergische und die Fälle, wo die Übertragung erfolglos ist, gehören in die Gruppe der Vasoneuropathien, »Pathergien«. Der Auffassung *Urbachs* gegenüber soll jedenfalls betont werden, dass, wenn bei chemischen Allergien die Zugehörigkeit zur Allergie oft nur auf einzelne Kriterien gegründet ist, auch bei physikalischen Allergien kein strengerer Masstab angewendet werden darf. Denn es gibt zweifellos physikalische Urticaria-Fälle, die in jeder Beziehung einem typischen allergischen Prozess entsprechen (paroxysmale Anfälle, klinische identische Symptome, hämoklasische Krise usw.), nur bleibt der Reaginnachweis erfolglos. Es kommt z. B. vor, dass von zwei vollkommen ähnlichen Kälte- oder Lichturticariafällen bei einem die Übertragung gelingt, auch mit mehreren Methoden, beim anderen dieselbe auch bei Anwendung verschiedener Kunstgriffe erfolglos bleibt (25, 22, 33, 9, 34, 35).

Damit soll nicht behauptet werden, dass alle auf Kältewirkung auftretenden Urticarien allergischen Ursprungs sind. Wie bereits oben erörtert, sind unter gewissen Bedingungen (genügend starke Einwirkung von entsprechender Dauer, »vasolabiler« Organismus) einzelne physikalische Reize auch an normaler Haut von »urtikariogener« Wirkung. Gewiss ist jeder Fall einzeln zu untersuchen und auf Grund des gemeinsamen klinischen und experimentellen Bildes zu beurteilen. Wenn nötig, müssen wir uns statt mit Vollbeweisen mit Teilbeweisen begnügen. Es ist nicht ganz klar, warum physikalische Allergien strenger beurteilt werden. Die wahrscheinliche Ursache ist, dass in die allgemeine allergische Theorie (Bindung entsprechender determinanter Atomgruppen des Allergens mit dem Reagin), die auf chemische Allergien ohne Schwierigkeiten anwendbar ist, die physikalischen Allergien nicht, bzw. nur durch Annahme eines sekundären Allergens einfügbar sind (s. später).

Über die *Häufigkeit* der physikalischen Allergodermatosen gehen die Meinungen auseinander, zahlenmässige Daten stehen kaum zur Verfügung; aus der Zahl der physikalischen Urticarien kann man noch am meisten ein annäherndes Bild gewinnen. *Urbach* (36) berichtete in 1937 über 500 Urticaria-Fälle, von denen 80 physikalisch bedingt waren (16%); nur zum Teil hielt er aber die allergische Genese für wahrscheinlich. Während 2 Jahrzehnten, zwischen 1922—1943, hatten wir Gelegenheit 101 physikalische Allergiefälle zu beobachten. Dies bedeutet, dass unter den, während dieser Zeit beobachteten 1647 verschiedenen Allergodermatosen physikalische Allergien ungefähr zu 6% vorkamen und betrachten wir nur die Urticarien, so hatten wir unter 237 Urticaria-Fällen 66 physikalische Urticarien, d. h. 28%. Darin sind aber auch die »allergischen« Urticaria fact.-Fälle inbegriffen, so dass, falls wir von diesen absehen und nur die thermische und Lichturticaria in Betracht ziehen, ihre Zahl (14) ebenfalls ungefähr 6 % ausmacht, was vielleicht überall dem Durchschnitt entspricht.

Tabelle II.

Die Verteilung der Fälle war, wie folgt (37):

<i>Urticaria</i> .....	66	
<i>factitia</i> .....		52
<i>e frigore</i> .....		7
<i>e calore et exhaustione</i> .....		6
<i>solaris</i> .....		1
<i>Prurigo</i> .....	10	
<i>hiemalis</i> .....		1
<i>aestivalis</i> .....		9
<i>Ekzema</i> .....	18	
<i>e frigore</i> .....		1
<i>e calore</i> .....		2
<i>solare</i> .....		15
<i>Pruritus</i> .....	7	
<i>e calore</i> .....		2
<i>e frigore</i> .....		5
	101	
Mechanische Allergie .....	52	
Lichtallergie .....	25	
Kälteallergie .....	14	
Wärmeallergie .....	10	
	101	

In unserem Material kam die mechanische Allergie am häufigsten vor, dann folgt die Lichtallergie; nur die *Urticaria solaris* ist selten, Lichtprurigo und Lichtekzem kommen häufiger vor. Kälteallergie überstieg nur mit einigen Fällen die Wärmeallergie. Dies entspricht ungefähr der allgemeinen Erfahrung. *Urticaria fact.* wird so häufig beobachtet, dass sie kaum registriert wird, selbst annähernde Zahlenangaben fehlen. In *Günthers* Material (38) kommt sie zu 4.1% vor.

In Bezug auf Häufigkeit der Kälteurticaria stimmen die Angaben nicht überein. Nach *Joltrain* (39) leidet 6% der Urticariakranken an Kälteurticaria. Im allgemeinen wird nicht über derartige Häufigkeit berichtet, zweifellos ist sie aber häufiger, als man aus den Literaturangaben glauben könnte, denn ein grosser Teil der Fälle wird gar nicht publiziert. *Horton, Brown* und *Roth* (40) berichten über 22 Fälle in 10 Jahren, wir haben im letzten Sommer 4 Fälle nacheinander beobachtet.

Es sei kurz darauf hingewiesen, dass die physikalische Allergie gegebenenfalls von solcher Intensität sein kann, den Allgemeinzustand derart zu stören vermag, dass sie bei Arbeitern die *Arbeitsfähigkeit* mehr oder minder herabsetzt, z. B. die Wärmeurticaria bei Arbeitern in überhitzten Räumen (Hochöfen, Kesselarbeiter usw.), oder die Kälteurticaria bei Arbeitern in kühlen Räumen (Eisfabrik, Kühleinrichtungen usw.). Bei solchen Arbeitern kommt dann eine Versetzung in einen anderen Arbeitskreis und die *Entschädigungsfrage* in Be-

tracht. *Luce* (41) berichtet z. B. über einen Keramiker, der während der Arbeit neben dem Schmelzofen (Brennen von Porzellanzähnen) gegen Wärme derart überempfindlich wurde, dass auch Allgemeinsymptome auftraten. Einer meiner Fälle, eine Fabrikarbeiterin mit Antstrengungsurticaria war nicht imstande, die geringste anstrengende Arbeit zu verrichten (42) (s. S. 104.).

### 1. Mechanische Allergie.

Hierher gehört eigentlich ein Krankheitsbild: die *Dermographia elevata* oder oedematosa, richtiger, da die ödematöse Quaddel oft auch an der Mundschleimhaut auslösbar ist: die *Urticaria factitia*.

Für die Anerkennung der *Urticaria fact.* als Entzündung wurde vielleicht der schärfste Kampf geführt, man wollte sie als einfaches neurovegetatives Stigma hinstellen, obwohl sie ebenso eine Entzündung darstellt, wie andere physikalische, bzw. chemische Urticarien. Das bedeutet natürlich nicht, als spielte das vegetative Nervensystem in der Auslösung und im Verlauf des Prozesses keine Rolle, ihn für sich allein reflexartig hervorzurufen ist es aber nicht imstande (s. später).

Vielleicht wird es nicht nutzlos sein, wenn wir kurz die Beweise aufzählen, die für die entzündliche Natur der *Urticaria fact.* sprechen (43): *a*) Eiweissgehalt des dermatographischen Ödems ist gegenüber der Lympflüssigkeit gesteigert und erreicht, bzw. übersteigt Werte des Blutserums. *b*) Im histologischen Bilde der Quaddel können Leukocyten, auch Eosinophile nachgewiesen werden (44). *c*) Die Permeabilität der Capillaren ist gesteigert (45). *d*) Die dermatographische Quaddel kommt auch auf anästhetischem Gebiete zustande, ohne den reflektorischen roten Hof (46). *e*) An Stelle der unmittelbaren Einwirkung, der entzündlichen Hyperämie ist mit der *Adrenalinverdünnungsprobe* eine Parese des Gefässwandapparates nachweisbar (47). *f*) Bei vollständiger Ausschaltung der Blutzirkulation durch Unterbindung des Unterarmes ist an der Stelle der unmittelbaren Einwirkung auch bei der *Urticaria fact.* ein cyanotischer Fleck zu beobachten (48). *g*) Intensität des entzündlichen Ödems ist vom Blutdruck abhängig (47), auch äusserer Druck verringert, bzw. hebt das Ödem auf, z. B. die straffe und dicke Epithelschicht. Es genügt ein äusserer Druck von 30—50 Hgmm. zur Verhinderung des Ödems der *Urticaria fact.* (3). *h*) Das entzündliche Ödem wird bei der *Urticaria fact.* durch Wärme, Kälte, Anämie (Adrenalin), Stauung, chemische Reize usw. auf dieselbe Weise beeinflusst, wie bei anderen Urticarien (3, 49). *i*) Die lokale Temperatur der Haut ist auch bei *Urticaria fact.* erhöht, im Durchschnitt um 0.5° (50, 51). *j*) Die urticariogene Wirkung des Blutserums, gewonnen nach mechanischer Einwirkung, ist gegenüber der Wirkung des Serums, das vorher gewonnen wurde, gesteigert; es ist ausserdem gelungen, mit der Flüssigkeit, welche dem ödematösen Walle der *Urticaria fact.* entnommen wurde, auf der Haut normal reagierender Personen grössere Quaddeln zu erzeugen (50), insbesondere mit Flüssigkeit, welche von Quaddeln nach der 2. mechanischen Reizung stammten (16).

Es kann noch hinzugefügt werden, dass parasymphatisch wirkende Mittel: Atropin und Pilocarpin weder auf das Erscheinen, noch auf die Intensität der *Urticaria fact.* Einfluss ausüben (52), ausserdem wurde Mo, Ergotamin und Acetylcholin ebenfalls für wirkungslos gefunden (39).

Wenn aber auf Grund der hier erörterten Versuche der identische entzündliche Charakter der *Urticaria fact.* mit den übrigen Urticarien anerkannt wird, bleibt noch die schwierige Aufgabe: die Unterscheidung der allergischen von der normergischen *Urticaria fact.* Um diese Frage herrscht noch immer eine ziemliche Verwirrung in der Literatur, und vielleicht haben diejenigen Recht, die nur die plötzlich, anfallartig einsetzende, zumeist mit äusserst star-

kem Jucken einhergehende und bereits auf ganz schwache mechanische Reize auslösbare Urticaria fact. für allergisch betrachten, welche sich dabei aus der Haut stärker emporhebt und von einem viel intensiveren reflektorischen Hof umgeben ist, als die an normaler Haut oder an der Haut vegetativ Stigmatisierter im allgemeinen auf stärkere Reize auslösbare Dermographia ödematosa. Die Differenzierung ist aber nicht immer leicht, da der Übergang gegen die auch an normaler Haut hervorrufbare Dermographia ödematosa eine allmähliche ist.

Unter den auslösenden Faktoren wirken verschiedene interkurrente Krankheiten mit: Magen- und Darmkatarrh, Fokalinfectionen und andere Infektionskrankheiten, Schädigungen der Leberfunktion, Störungen des Nervensystems usw. Bei Krankheiten des Nervensystems, allergischen Zuständen kommt die Urticaria fact. häufiger vor, obwohl zwischen den einzelnen allergischen Erscheinungen kein Parallelismus besteht. Die Art und Weise, wie eigentlich die Urticaria fact. zustande kommt, wie die »mechanische« Sensibilisation, die Reaginbildung beginnt, kennen wir nicht.

#### Kriterien.

1—3. Von den allergischen Kriterien ist im allgemeinen paroxysmales Erscheinen und starkes, oft unterträgliches Jucken zu beobachten. Allgemeine Symptome sind seltener, kommen aber manchmal schockartig vor, bis zum Kollaps sich steigende allgemeine Reaktion ist aber m. W. nicht beschrieben. Krisissymptome sind im allgemeinen verwertbar, besonders wenn die Krise deutlich ausgeprägt ist und an Mangel des Reaginnachweises jedes einzelne Kriterium benötigt wird. Die Bewertung der Krise als diagnostisches Zeichen in physikalischen Allergien gründet sich u. a. darauf, dass auf wiederholte Einwirkungen die Krise allmählich abnimmt und nach wiederholten Einwirkungen eventuell überhaupt nicht auslösbar ist. Wichtig ist ferner, dass die Krise mit geringen Reizen auslösbar ist (geringe Einwirkung — grosser Effekt) und umso ausgeprägter ist, je ausgedehntere Hautgebiete vom physikalischen Reiz getroffen werden. Bei der wiederholten Auslösung ist die Krise zumeist nach der zweiten Einwirkung am deutlichsten zu beobachten.

Bei der Urticaria fact. ist, falls die mechanische Reizung an grössere Hautstellen appliziert wird, z. B. durch Ziehen von dichten Streifen nebeneinander am ganzen Rücken, die hämoklasische Krise ziemlich ausgesprochen (19, 53, 54, 55). Zur Illustrierung seien hier 2 Beispiele erwähnt:

Tabelle III.

	Puls		Blutdruck		Leukoeyten		Refraction		Blutkörperchen-Senkung	
	Vor	Nach*	Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
1. Fall (54) . . . . .	56	58	130	115	6.620	4.120	13.480	13.450	—	—
2. Fall (55) . . . . .	68	70	130/80	120/65	6.700	4.500	13.489	13.491	4—11	6—13

\* Nach 20 Min.

5. Die *Eosinophilie*, soweit aus Literaturangaben und eigenen Untersuchungen feststellbar, gehört nicht zu den ständigen charakteristischen Begleitsymptomen der *Urticaria fact.*

7. Die Intensität des mechanischen Reizes kann man zwar mit einem, der Federwaage ähnlichen Apparat oder mit dem *Comelschen* (56) Schlittenapparat in Gramm messen, zumeist pflegt man aber nur im allgemeinen anzugeben, ob die Streifen an der Haut mit milderer, mittlerer oder stärkerer Kraft gezogen wurden. Bei der echt allergischen *Urticaria fact.* genügt schon die geringste Reizung, ohne Rücksicht auf die Qualität des Reizes, zur Auslösung einer der Reizstelle entsprechenden, juckenden Quaddel. In solchen Fällen übersteigt selbstredend auch die durch Skarifikation oder intrakutane Injektion erreichte Quaddel das gewohnte Mass, was gelegentlich die Beurteilung allergischer Proben unmöglich machen kann.

Tabelle IV.

Physikalische Allergie	Autor	Jahr	Übertragungs-		Zahl	Bemerkung
			Methode	Form		
1. <i>Urticaria fact.</i>	Walzer (58)	1928	Prausnitz-	Früh-	1	—
2. «	Lehner u. Rajka (54/b)	1929	Küstner	reaktion	3	Zweimal Dereagine
3. «	Liebner (57)	1930	«	«	2	Im 1. Fall auch Kälte-, im 2. auch Licht- urtic.
4. «	Gay Prieto (59)	1932	«	«	1	—
5. «	Duke (60)	1935	«	«	1	—
6. «	Tosatti (61)	1936	«	«	1	—
7. «	Rajka (55)	1948	«	«	2	In einem Fall auch Kälte- urticaria
					11	

8. Neun *passive Übertragungen* nach Prausnitz—Küstner sind bei der *Urticaria fact.* beschrieben; zwei weitere Fälle, in denen die Übertragung an mehreren Testpersonen deutlich positiv ausfiel, habe ich vor kurzem beobachtet. Im 2. mit Kälteurticaria kombinierten Fall war die Übertragung sowohl der »mechanischen«, als der Kältereagine gelungen, ähnlich, wie im Fall von *Liebner* (57). Von positiver Übertragung kann nur dann die Rede sein, wenn die durch Kranken- und Kontrollserum erzeugten Quaddeln *vorher* gleich gross waren und nach 24 Stunden auf mechanische Reizung sich trotzdem ein *deutlicher* unterschied einstellt, d. h. an der Krankenserumstelle, an mehreren Testpersonen, wiederholt eine viel grössere Quaddel entsteht, als an der Kontrollstelle. Die nichtspezifische Aufflammung der intrakutanen Serumstellen auf mechanische Reizung bringt es mit sich, dass positive Resultate bei der Übertragung der *Urticaria fact.*-Reagine besonders vorsichtig beurteilt werden müssen (s. S. 75.).

Natürlich ist die Zahl der positiven Übertragungen viel zu gering im Verhältnis zur relativ grossen Zahl der allergischen *Urticaria fact.*, wahr-

scheinlich wird aber die Übertragung in den meisten Fällen gar nicht versucht. Die einwandfreie positive Übertragung, die durch die Beobachtung, dass in einem Falle die Übertragung mit Serum, *nach* mechanischer Einwirkung gewonnen, stärker ausfiel, besonders bekräftigt ist, hat in der Beurteilung der physikalischen Allergien und im Ausbau der Theorie auf jeden Fall entscheidende Bedeutung. Die *umgekehrte* passive Übertragung gelang nicht.

9. *Spezifische Desensibilisierung* wird in der Weise ausgeführt, dass dasselbe, womöglich ausgedehnte, bzw. richtiger zuerst kleinere und allmählich anwachsende Hautgebiet wiederholten mechanischen Reizen ausgesetzt wird. Den hierbei eintretenden refraktären Zustand haben schon viele beobachtet. Die Entscheidung der Frage, ob es sich dabei um einfache »Erschöpfung«, oder um echte Desensibilisierung handelt, ist nicht leicht und derzeit gar nicht lösbar. Die Tatsache, dass wiederholte Reize, welche dieselbe Hautstelle treffen, die Entzündung an jeder Person zuerst steigern, dann abschwächen, weist auf eine nichtspezifische Reaktionsänderung hin. Török und Mitarbeiter (3) haben ausserdem bewiesen, dass gleichzeitig, also parallel mit der lokalen Fluktuation, im Blutserum und in der Haut (Blaseninhalt) entzündungssteigernde (gefässerweiternde) und verringernde (gefässzusammenziehende) Substanzen erscheinen. Wahrscheinlich ist es diesen Substanzen zu verdanken, dass die »Desensibilisierung« nicht nur eine lokale, sondern eine allgemeine, auf die ganze Hautdecke sich ausdehnende Erscheinung ist und nicht nur die Entzündungsbereitschaft, sondern die Allgemeinsymptome, hämoklasische Krise und besonders das Jucken ebenfalls betrifft, indem auch diese Erscheinungen deutlich abnehmen (54/b).

Bei allergischen Individuen müsste man ausserdem mit dem Entstehen spezifischer Hemmungssubstanzen rechnen, und in der Tat gelang es in 2 Fällen, nach der 12. mechanischen Reizung mit der Prausnitz—Küstner-Reaktion verringernde Substanzen (Dereagine) nachzuweisen (54/b), selbstredend müssen aber weitere bestätigende Versuche folgen, bevor man in Urticaria fact. derartige spezifische Hemmungssubstanzen annehmen könnte.

10. Die Wirkung *synthetischer Antihistamine* ist im allgemeinen gut. Nach zusammenfassenden Statistiken wurde mit Pyribenzamin bei Dermographismus in 78% Besserung erzielt und Benadryl erwies sich ebenfalls als wirksam (62). Nicht nur Nachlassen des Juckens, sondern auch Verminderung des Ödems wurde nach Einnahme von 50 mg Pyribenzamin beobachtet (63).

## 2. Thermische Allergie.

### A) Kälteallergie.

Hierher gehören 1. *Kälteurticaria (Urticaria e frigore)*, 2. *Kältejucken (Pruritus hiemalis)*, 3. *Prurigo hiemalis*, 4. *Kälte dermatitis* und bis zu einem gewissen Grade. 5. die *Kältehämoglobinurie*.

### Kälteurticaria.

1. Die Unterscheidung der allergischen von der auch an »normaler« Haut entstehenden Kälteurticaria ist nicht immer so schwierig, wie einzelne Autoren glauben. Der Auffassung von *Urbach* (32), dass nur Fälle mit positiver passiver Übertragung als allergisch anzusprechen sind, kann nicht beigestimmt werden, denn m. E. gehören auch diejenigen Fälle hierher, die zwar keine freie Reagine zeigen, sonst aber den übrigen allergischen Kriterien entsprechen.

Als auslösende Momente kommen im allgemeinen akute Abdominalerkrankungen, Infektionskrankheiten, fallweise neurovegetative Störungen usw. in Betracht. In 25% tritt die Kälteallergie nach akuten fieberhaften Erkrankungen auf (64). In einem unserer Fälle begann die Kälteurticaria gleichzeitig mit Malaria und 9 Monate später hörte sie im Anschluss an einen neueren Malariafieberanfall übergangsweise wieder auf.

Kälteurticaria und Urticaria fact. kommen öfters zusammen vor (65, 66, 57, 10, 67). Die lokalisierte Kälteurticaria kombiniert sich manchmal mit generalisierter cholinogener Wärme-Ermüdigungsurticaria (68); in diesen Fällen spielt ausser Acetylcholin wahrscheinlich auch Histamin eine Rolle. Selten wird Kälteallergie von Purpura begleitet (69, 70). Das gemeinsame Auftreten von Kälteurticaria und Prurigo aestivalis beschreibt *Epstein* (7), Kälteurticaria und Kälteekzem mit Spätreaktion *Bernstein* (71). Über familiäre Kälteurticaria berichten *Kile* und *Rusk* (72) seit Geburt, in 50% der Verwandtschaft; *Urbach*, *Herrman* und *Gottlieb* (73): bei einer Familie mit 28 Mitgliedern in 4 Generationen 17 Fälle, ferner *Witherspoon* und Mitarbeiter (74) bei einer Familie (46 Mitglieder) in 4 Generationen 24 Fälle (13 Frauen).

2—4. Von Kältejucken, Kälte dermatitis (Ekzem) kann nur dann die Rede sein, wenn sie tatsächlich durch Kälte verursacht und nicht bloss durch sie verschlimmert werden. Kommen besonders im Herbst bei feuchtem windigen Wetter vor. Über Kälteprurigo wird eher in den Nordstaaten berichtet, beginnt zumeist schon im Kindesalter und betrifft hauptsächlich, in 70% der Fälle Männer (75). Pruritus hiemalis kann sich mit der Zeit in Prurigo umwandeln.

Hier ist natürlich die Diagnose nicht leicht und die Bestätigung der allergischen Pathogenese ist derzeit sehr zweifelhaft. Dazu gehört Lokalisation in exponierten Gebieten, Zusammenhang mit kälteren Jahreszeiten und positive Hautprobe, bzw. Expositionsprobe, welche bei Pruritus hiemalis im Jucken, bei Kälteprurigo-Ekzem zumeist in hinziehendem Kälteerythem, eventuell in Form spät auftretenden Prurigoknötchen sich manifestiert usw. Es kommt aber auch urtikarielle Frühreaktion und ekzematöse Spätreaktion zusammen im selben kälteallergischen Fall vor (71); in *Bernsteins* Fall war sogar eine Herdreaktion zu beobachten, d. h. es flammten frühere Stellen der Hautproben auf und zwar auch viel später, was den allergischen Ursprung unterstützt.

### Kriterien der Kälteurticaria.

1—2. *Anfallsmässiger* Verlauf und *Jucken* ist fast immer vorhanden, letzteres steigert sich zuweilen bis zur Unerträglichkeit.

3. Die *Allgemeinsymptomen* (Unwohlsein, Kopfschmerzen, Frösteln, manchmal Niessen, Tränenfluss, Hustenanfall usw.) sind zuweilen sehr intensiv, ein anderes Mal verlaufen sie mild. Oft sind sie davon abhängig, wie grosse Hautflächen der Kälte ausgesetzt sind. Wird der ganze Körper von Kälte getroffen, wie z. B. im kalten Bad, so können sich die Symptome bis zur Bewusstlosigkeit, zum Kollaps steigern. Ein Teil der Badetode gehört mutmasslich ebenfalls hierher. Den ersten Badeschock publizierte *Horton* (76). *Horton*, *Brown* und *Roth* (40) beobachteten 11 Fälle mit Ohnmachtsanfällen, bei 9 stellte sich Kollaps während des Schwimmens ein.

4. Die *hämoklasische Krise* ist zumeist deutlich, auch in Fällen mit milderen Allgemeinsymptomen. Krise und Allgemeinsymptome gehen daher nicht immer parallel, es kommen schwere Allgemeinsymptome von schwacher hämoklasischer Krise begleitet vor (22) und umgekehrt gibt es Krisen mit starker Änderung sämtlicher Werte neben milden Allgemeinsymptomen. Deutliche Krise und gelungene Übertragung sind auch nicht immer parallele Erscheinungen, z. B. in unserem Fall mit starker Krise und Allgemeinsymptomen war die passive Übertragung vollständig negativ. Nicht in jedem Falle ändern sich alle Werte, und es ist nicht immer leicht zwischen der die allergische Kälteurticaria charakterisierenden echten Krise und dem bei nicht-allergischer Kälteurticaria auftretenden Krisisfragment eine scharfe Grenze zu ziehen (s. Tab. 5.).

Bei den Krisissymptomen handelt es sich um *koordinierte* Erscheinungen, d. h. sowohl Hautsymptome, als auch Allgemeinsymptome und Krise werden durch freigesetzte Gewebssubstanzen hervorgerufen, einmal synchron, das andere Mal vor, bzw. nach den Hauterscheinungen. Diese Feststellung ist von allgemeiner Gültigkeit, sie folgt aus der chemischen Reiztheorie der Allergie und bezieht sich auch auf die übrige Urticarien.

5. Die Eosinophilwerte sind derart widersprechend, dass sie in diagnostischer Hinsicht nicht verwertbar sind. Höhere Werte sprechen jedenfalls eher für Allergie. In unseren Fällen betrug sie 2—4—6%. Auch eine Gewebs-eosinophilie ist nicht regelmässig zu treffen (77), und die Zahl der Eosinophilen pflügt die der Histaminquaddel nicht zu übersteigen (78).

7. *Hautproben*. Zur genauen Auslösung der Kälteurticaria dient die von *Abramson* (67) angegebene Methode: mit Metallplatte verschlossenes Glasgefäss, das mit Eisstücken gefüllt ist. Der auslösende Schwellenwert ist bei der Kälteurticaria zumeist sehr niedrig, minimale Kältereize und auch solche Kältegrade sind wirksam, auf welche die normale Haut nicht reagiert. Der *Schwellenwert* bezieht sich sowohl auf die Dauer des Reizes, als auf den

Tabelle V.

Autor	Puls		Tension		Leukocy- tenzahl		Refraktion**		Senkung***		Temperatur		Venöses Blut	Auslösung
	vor	nach*	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	nach	
1. Rajka und Asbóth (22, 55)	86	96	$\frac{140}{90}$	$\frac{120}{80}$	6.800	5.200	—	—	$\frac{6}{17}$	$\frac{8}{19}$	37.4	36.8	lebhaft rot	L. Unterarm 5'—9° Wasser
Fall R. F. .	90	80	$\frac{140}{80}$	$\frac{120}{75}$	7.300	5.700	—	—	$\frac{9}{24}$	$\frac{10}{23}$	37.2	36.6	«	Beide U. arme 10'—9° Wasser
2. Fall Cs. J. ...	88	76	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{90}$	8.200	7.700	13.481	13.477	—	—	37.2	36.1	«	Beide U. arme 10'—18° Wasser
3. Fall D. F.....	96	82	$\frac{120}{90}$	$\frac{105}{80}$	5.300	5.100	13.500	13.495	$\frac{5}{10}$	$\frac{17}{28}$	36.9	36.5	0	Hände, Brust 5'—18° Wasser
4. Fall K. B. ...	100	100	$\frac{140}{90}$	$\frac{125}{90}$	7.700	6.600	13.500	13.495	$\frac{16}{40}$	$\frac{20}{40}$	37.3	36.3	0	Beide U. arme 10'—18° Wasser
5. Fall G. K. ...	75	68	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	6.900	6.200	13.509	13.500	$\frac{17}{26}$	$\frac{22}{44}$	36.4	36.1	0	Beide U. arme 3'—18° Wasser
6. Lehner (25)...	52	72	118	128	6.750	3.750	13.480	13.470	—	—	37	35.8	lebhaft rot.	Brust, Rücken 5' Eiswasser
7. Joltrain (39) ..	—	—	14.1	12.9	4.400	3.000	64	62	—	—	—	—	Coagulat. v. 5'   n. 18'	Hände 12' Eiswasser
8. P. Vallery— Radot u. Bla- moutier (23) .	—	—	$\frac{13.5}{8.5}$	$\frac{8.5}{7}$	7.300	4.600	—	—	—	—	—	—	—	R. Hand, Gelenk 3' Eiswasser

\* Nach 15—20 Min.

\*\* Mit Abbé-Refraktometer gemessen.

\*\*\* Senkung der roten Blutkörperchen.

Temperaturgrad der Einwirkung. Die Dauer des Reizes ist im allgemeinen sehr kurz, sie hängt aber auch von der applizierten Temperatur ab (s. Tab. 6.).

Was die Grenzen der *Auslösungstemperatur* betrifft, niedrigere Kälte, Eis und Chloräthyl wirken zumeist urtikariogen, nach oben, gegenüber höheren Temperaturen ist die Grenze schwankend, in unseren Fällen war 25—26° die Schwellengrenze, aber auch noch 27—28° Wasser löste follikuläres Ödem und langdauerndes Erythem aus, nur 30° war indifferent (im Fall G. K. wirkte sogar auch noch 30° urtikariogen). Es gibt aber Fälle, die auf verhältnismässig höhere Temperaturgraden am besten reagieren, so z. B. auf 18° (79), auf 20—23° (80) und es sind Fälle, bei denen Eis überhaupt keine Urticaria auslöst (unser Fall D. F.).

Nach Reizen von genügender Dauer und Temperatur wird im allgemeinen das ganze *von Kälte betroffene Gebiet* in toto ödematös, ein anderes Mal entstehen innerhalb des Kältegebietes nur kleinere-grössere Quaddeln, es kommt sogar fixe Kälteurticaria vor. Die Hauterscheinung ist zumeist auf die *Reizstelle* lokalisiert, es gibt aber Fälle, wo sich von der Reizstelle ausgehend

**Tabelle VI.**  
*Die Bestimmung der Quaddelschwellenwerte am Oberschenkel.\**

<i>Rajka und Asbóth</i> (55)	Chloräthyl	Eis	6°	10°	18°	26° Wasser
1. Fall Cs. J. ....	2''	2''	5''	15''	30'	1'
2. « D. F. ....	—	—	1'	—	2'	—
3. « K. B. ....	10''	15''	1'	—	3'	—
4. « G. K. ....	—	4''	—	—	1'	3'

hyperämische Streifen entlang der Gefässe gegen die regionale Drüsen ziehen (S. 77.). In seltenen Fällen erscheint der Ausschlag generalisiert (ausserhalb der Einwirkungsstelle), in Form einer Fernreaktion.

Schleimhäute sind ziemlich oft gegen Kälte überempfindlich und in solchen Fällen kann durch Trinken von kaltem Wasser, Schlucken von Gefrorenes im Mund, Rachen, zuweilen auch im Oesophagus urtikarielle Reaktion mit Schwellung der Lippen, Zunge usw. ausgelöst werden.

8. Die genau Übersicht der Literatur ist schwierig, da nicht immer genau angegeben wird, ob *passive Übertragung* stattgefunden hat, oder nicht. In meiner ersten Zusammenstellung (33) wurde über 19 gelungene Übertragungen berichtet; nach Revision der Literatur und die neuen Fälle hinzugerechnet, beträgt die Zahl der gelungenen passiven Übertragungen in Kälteurticaria, inbegriffen die Kältehämoglobinurie, derzeit 32. (s. Tab. 7.).

Einer unserer Fälle (55) litt auch an Urticaria fact. mit übertragbaren Reaginen. Die Kälte- und »mechanischen« Reagine konnten nicht nur nebeneinander, sondern auch *nacheinander* nachgewiesen werden, d. h. nach Aus-

\* Ist empfindlicher, als der Unterarm.

Tabelle VII.

Nr.	Physikalische Allergie	Autor	Jahr	Übertragungs-		Zahl der Fälle	Bemerkung
				Methode	Form		
1.	Kälteurticaria	Lehner (25)	1928	P—K* u. L—R**	Früh- und Spätreaktion	1	Stärker mit Serum, gewonnen nach der Einwirkung.
2.	Kälteurticaria Hglobinurie	Harris, Lewis und Vaughan (24)	1929	P—K Modifiziert <sup>1</sup>	Frühreaktion	2	Der eine Kranke war gleichzeitig Kältheamoglobinuriker.
3.	Kälteurticaria	Liebner (81)	1930	P—K	Frühreaktion	1 <sup>2</sup>	Stärker mit Serum, gewonnen nach der Einwirkung.
4.	Kältehglobinurie	Lehner, Rajka und Bárkán (82)	1930	P—K	Früh- und Spätreakt.	1	Stärker mit Serum, gewonnen nach der Einwirkung
5.	Kälteurticaria	Covisa und Gay Prieto (83)	1930	P—K	Frühreaktion	2	Mit serum vor und während dem Anfall gewonnen.
6.	«	Lehner (84)	1931	P—K	«	1	Auch Dereagine nachweisbar.
7.	«	Bernstein (85, 71)	1932 1933	P—K	«	4	Kälte neutralisiert Reagin in vitro nicht.
8.	«	Weissenbach und Brisset (86)	1932	P—K	«	1	Stärker mit Serum, gewonnen nach der Einwirkung.
9.	«	Affolter (79)	1933	P—K	«	1	Mit serum nach d. Einwirkung pos.
10.	«	Lehmann (87)	1933	P—K und Meerschw.	Früh- und Spätreakt.	1	Lehmann's Methode an Meerschweinchenhaut.
11.	«	Kambayashi (88)	1933	Meerschw.	Arthus—R.	1	Lehmann's Methode.
12.	«	Rikimaru (89)	1934	L—R	Spätreakt.	2	—
13.	«	Benjamins (80)	1934	P—K	Frühreakt.	1	—
14.	«	Bodenstein (90)	1934	P—K	«	2	—
15.	«	Pernyés—Pietsch (91)	1937	P—K	«	1	Mit Serum nach d. Einwirkung stärker.
16.	«	Kenedy (10)	1938	P—K	«	3	—
17.	«	Garazi (92)	1943	U—K <sup>3</sup>	Spätreakt.	1	Mit Shockserum pos.
18.	«	Frouchtman (93)	1947	P—K	Frühreakt.	2	—
19.	«	Rajka und Asbóth (55)	1948	P—K	«	$\frac{4}{32}$	Stärker mit Serum, nach d. Einwirkung Keine Kältenutralisierung d. Reagine.

\* Prausnitz—Küstner-Reaktion. \*\* Kaninchenohrmethode von Lehner und Rajka. <sup>1</sup> Harris' Methode: Krankenseruminjektion i. c., binnen 5 Stunden zuerst Kälteeinwirkung, später Eintauchen in Wasser von 35°. <sup>2</sup> Gleichzeitig Urticaria fact. mit positiver passiver Übertragung. <sup>3</sup> Urbach—Königstein-sche Methode.

lösung der Prausnitz—Küstner-Reaktion mit mechanischer Einwirkung, bzw. nach Rückentwicklung des Ödems gelang die spezifische Auslösung der urtikariellen Reaktion auch mit Kälteeinwirkung.

Von physikalischen Allergien gelingt die passive Übertragung am häufigsten bei Kälteurticaria (bei anderen kälteallergischen Krankheitsbildern (Ekzema, Prurigo) ist keine Übertragung beschrieben) und zwar zumeist in Form der Prausnitz—Küstner-Reaktion, obwohl auch andere Methoden (Blasen-, Kaninchenohrmethode, Meerschweinchenhaut) von Erfolg begleitet waren.

Auf Grund der *Prausnitz—Küstnerschen Übertragungsmethode* wurden die allergischen Prozesse bisher *in zwei Gruppen eingeteilt*: in der 1. Gruppe, wohin auch die Urticaria gehört, ist die Übertragung positiv; in der 2. Gruppe (Ekzem, infektiöse Allergie) ist sie negativ. Man vermutete, dass in der 2. Gruppe die Reagine stärker an Zellen gebunden sind, weshalb sie nicht in den Blutstrom gelangen können. Diese Theorie unterstützen neuere Versuche (94, 95, 96), nach welchen mit lymphocytenreichem peritonealem Exsudat, bzw. mit gewaschenen Zellen der Milz die infektiösallergische (Tuberkulose) und ekzematöse »Überempfindlichkeit« sich von Tier zu Tier als übertragbar erwies und zwar auch in Form einer *Frühreaktion*, ähnlich der Prausnitz—Küstner-Reaktion (97).

Zwischen den zwei Kategorien besteht also bezüglich der Übertragbarkeit der Reagine kein prinzipieller Unterschied, sondern nur eine methodische Differenz. Auf Grund dieser Befunde könnte man daran denken, dass der zwischen beiden allergischen Kategorien bestehende Unterschied auch in *ein und derselben* Gruppe, z. B. in physikalischen Allergien, bzw. in Kälteurticaria vorkommen kann. Laut dieser Vermutung kann in denjenigen Kälteurticariafällen, welche sonst den allergischen Kriterien vollkommen entsprechen und nur die passive Übertragung der Reagine nicht gelingt, angenommen werden, dass *die Reagine stärker an Zellen gebunden sind*, als in Fällen mit positiver Übertragung und keine oder in ungenügender Menge freikreisende Reagine vorhanden sind. Diese Annahme ist selbstredend noch beweisbedürftig, für sie spricht aber, dass *fixe* Kälteurticariafälle vorkommen, und von fixen Ausschlägen ist bekannt, dass ihre Reagine zellgebunden sind (21, 22).

Dass in Prausnitz—Küstner negativen Fällen vielleicht *unterschwellige* Reaginmengen im Blute kreisen, dafür spricht ferner die Beobachtung, dass Kälteurticariafälle vorkommen, in denen die gewöhnliche Prausnitz—Küstner-Reaktion ohne Erfolg ist, mit gewissen Kunstgriffen aber die Reagine sichtbar gemacht werden können. Hieber gehört *die Blutentnahme nach physikalischer Einwirkung*, von welcher wiederholt festgestellt wurde, dass derart erhaltenes Serum mehr Reagin enthält, demnach intensivere Prausnitz—Küstner-Reaktion auslöst, als *vor* der Einwirkung gewonnenes Serum (*Anreicherung der Reagine*) (25, 81, 86, 91, 82, 55, s. Tab. 7.). Es kommt sogar vor, dass die Über-

tragung nur mit nachträglichem Serum positiv ausfällt (79), wie dies *Beal* (98) in einem Urticaria sol.-Fall und auch wir in einem Wärme-Anstrengungs-urticariafall (42) gefunden haben; vor Bestrahlung bzw. Anstrengung entnommenes Serum ergab mehrfach negatives Resultat.

Ein weiterer Kunstgriff besteht darin, dass die Prausnitz—Küstner-Reaktion an *vorher eisgekühlten Hautstellen* durchgeführt wird (55). In einem Fall konnten wir nämlich mit dieser Methode feststellen, dass Nachweis der Reagine auch dann gelingt, wenn die übliche Prausnitz—Küstner-Reaktion negativ ausfällt (stärkere Fixierung der Reagine in der Haut?). Die Methode ging von der *umgekehrten* Prausnitz—Küstner-Reaktion aus: Kranken- und Kontrollserum werden an vorher durch 3—4 Min. mit Eis gekühlten Hautgebieten sofort und 5—10 Min. nach der Kühlung i. c. injiziert. Die Umgekehrte Reaktion fiel in unseren Experimenten negativ aus, obwohl Krankensera benutzt wurden, welche Prausnitz—Küstner-Reagine enthielten und Testpersonen gewählt wurden, an denen die passive Übertragung vorher positiv ausfiel.

Zur Entscheidung, ob im umgekehrten Prausnitz—Küstner-Versuch die Kältereagine abreagierten, wurde 24 Stunden später Eis an die Kranken-serumstellen gelegt, worauf die Quaddeln regelrecht auftraten, vorherige Neutralisierung also nicht stattfand und sogar, wie erwähnt, auch Serumstellen positive urtikarielle Reaktionen aufwiesen, welche sich in der üblichen Übertragung negativ verhielten. Wurde nun die Prausnitz—Küstner-Reaktion in 1—2 täglichen Intervallen *wiederholt* ausgelöst, so zeigte sich, dass 1. die urtikarielle Reaktion *mehrfach auslösbar* ist, also auch nach der 1. Auslösung keine Neutralisation sich einstellt; 2. kam es öfters vor, dass die *zweite Auslösung* viel *grössere* Quaddeln, als die 1. hervorruft, was vielleicht damit zusammenhängt, dass die erwähnte biologische Fluktuation (S. 75.) auch für Allergene gültig ist (99).

Als Beispiele seien hier einige Versuche mitgeteilt:

D. F. 37 jähr. Frau, Kälteurticaria seit 5—6 Wochen mit starkem Jucken, aber geringen Allgemeinsymptomen. Prausnitz—Küstner-Reaktion *positiv*.

Cs. J. 31 jähr. Frau. Leidet seit 5—6 Jahren an Kälteurticaria, sehr überempfindlich. Prausnitz—Küstner-Reaktion *positiv*.

K. B. 44 jähr. Frau. Seit 2 Jahren Kälteurticaria, auch die Schleimhäute empfindlich. Geringe Allgemeinsymptome. Prausnitz—Küstner-Reaktion *negativ*.

Eisaufgabe 3 Min. lang auf eine ungefähr 2 handteller grosse Fläche am Oberschenkel von 3 Testpersonen (T, Sz, S), an denen die übliche Prausnitz—Küstner-Übertragung mit Serum D. F. und Cs. J. mehrmals gelang und mit Serum K. B. negativ ausfiel.

a): 5 Min. später wird Serum D. F. I und II (I vor, II nach Kältereiz gewonnen), Serum Cs. J., Serum K. B. und Kontrollserum à 0.1 ml i. c. injiziert. b): 15 Min. später werden die Injektionen mit Serum D. F. I—II wiederholt. Keine urtikarielle Frühreaktionen. Umgekehrte Prausnitz—Küstner-Reaktion negativ.

Nach 24—48—72 und 96 Stunden 3 Min. Eisaufgabe auf die Serumstellen, also 4 Auslösungen nacheinander in je 24 stündigem Zeitraum.

Tabelle VIII.

	1.	2.	3.	4. Auslösung	Quaddeldurchmesser in Milli- metern
Testperson T.:					
Serum D. F.					
a) { I. ....	12—16	15—22!	9—11	follikuläres	
{ II. ....	14—15	14—17	10—11	Ödem	
{ I. ....	10—12	15—17	8—10	«	
b) { II. ....	11—13	16—20!	8—11	«	
Kontrollserum	0	0	0	0	
Testperson Sz.:					
Serum D. F.					
a) { I. ....	13—15	7— 8	5— 5	minimal	
{ II. ....	12—13	9—10	6— 7	«	
b) { I. ....	11—12	10—11	6— 7	«	
{ II. ....	12—13	11—13	9— 6	«	
Kontrollserum	0	0	0	0	
Testperson S.:					
Serum D. F.					
{ I. ....	12—15	15—17	Idem, nur flacher	—	
{ II. ....	14—16	17—18		—	
Serum Cs. J.	12—13	13—14	«	—	
Serum K. B.					
	schwaches Ödem	12—13!	«	—	
Kontrollserum .	0	0	0	—	

Um zu entscheiden, ob hier vielleicht verlangsamte Resorption eine Rolle spielt, wurden Parallelversuche mit Serum, gemischt mit Adrenalin, angestellt (0.1 ml Adrenalin 1% zu 0.9 ml Serum), und im Fall K. B. gelang auf diese Art ebenfalls, gegenüber der üblichen Methode, die Übertragung.

Tabelle IX.

Serum	Auf eisgekühlte Haut appliziert	Adrenalin-Serum- mischung	Übliche Prausnitz- Küstner-Reaktion
D. F. ....	13—15	15—16	12—15
Cs. J. ....	9—11	11—14	9—10
K. B. ....	9—10!	11—12!	minimal!
Kontroll .....	0	0	0

Auslösung nach 24 h mit 3 Min. Eisauflage.

Sera D. F. I und II wurden auch auf Reagin titriert, die *quantitative Prausnitz—Küstner-Reaktion* war aber sowohl bei Serum I, als bei Serum II bis zur Verdünnung 1 : 20 auslösbar, nur waren die Quaddeln bei Serum II grösser und straffer, als bei Serum I.

Mit der Aussage einer negativen passiven Übertragung soll man überhaupt sehr vorsichtig sein. Man muss beachten, dass nicht jede Testperson dazu geeignet ist; es kam z. B. in unseren Kälteurticaria-Übertragungsversuchen vor, dass von 7 Testpersonen nur 2 reagierten; bei 5 fiel die Reaktion negativ aus. Wir fanden sogar in einem Fall, dass die erste Übertragung auf

3 Testpersonen negativ ausfiel, der Fall also zu den nichtübertragbaren Kälteurticarien gezählt wurde, bis es sich herausstellte, dass gelegentliche Übertragung *desselben Serums* auf andere Testpersonen einwandfrei positives Resultat ergab. Über ähnliche Erfahrungen berichtet *Beal* (98) bei passiver Übertragung von Urticaria sol.-Fällen. Eignung oder Nichteignung der Testpersonen zu Übertragungszwecken ist in erster Linie ein Quantitätsproblem und hängt u. a. von der Menge der Reagine im Krankenserum ab.

Es hängt auch von der *Einwirkung* viel ab, nämlich vom Kältereiz genügender Intensität und genügendem Temperaturgrades. Es kam z. B. vor, dass 1—2. Min. lange Eisaufgabe keine positive Prausnitz—Küstner-Reaktion auslöste, wohingegen 3 Min. Eiswirkung dazu genügte; ebenso kommt es vor, dass Eis unwirksam ist, 18° Wasser dagegen urtikariogen wirkt, oder dasselbe Serum auf 18° Wasser reagierte, auf 4° Wasser aber nicht.

Warum aber schliesslich in gewissen Fällen die Übertragung erfolgreich ist, in anderen Fällen wieder, obwohl sie den aufgezählten Kriterien entsprechen, demnach als allergisch zu betrachten sind, die Übertragung keinen Erfolg hat, kann derzeit nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Die *Neutralisationsreaktion* durch Aufbewahrung reagenthaltender Sera im Eisschrank, bzw. durch Gefrierenlassen während mehrere Tage gelang überhaupt nicht (s. Tab. 7. Nr. 7 und 19), die gefrorenen Sera gaben unverändert die Prausnitz—Küstner-Reaktion, nur waren die Quaddeln an einzelnen Testpersonen von geringerem Umfang und weniger straff, als die des nichtgefrorenen Serums. Auch konnte beobachtet werden, dass die wiederholte Auslösung der Quaddelreaktion, welche bei 24 stündigem Intervall gewöhnlich 3—4-mal gelingt, beim gefrorenen Serum nur 1—2-mal von Erfolg begleitet war und die 3. Auslösung schon negativ ausfiel, woraus man doch auf eine gewisse Neutralisierung der Reagine (in quantitativem Sinne) folgern kann. Übrigens enthielt ein Serum noch nach 60 tägiger Aufbewahrung im Eisschrank Reagine und in einem anderen Fall war die Prausnitz—Küstner-Übertragung nach 90 Tagen negativ.

9. Auf wiederholte spezifische (Kälte-) Einwirkungen kann ein *refraktärer Zustand* eintreten, als Zeichen einer echten *Desensibilisierung*, nach *Urbach* (32) nur einer Gewöhnung. Die Frage kann nur entschieden werden, wenn in Fällen mit positiver Übertragung Verhalten der Reagine und Erscheinen der eventuellen Dereagine (Hemmungssubstanzen?) genauer verfolgt werden könnten. S. ausserdem Punkt 9. bei Urticaria fact. Sicher ist, dass sich einzelne leicht, andere nur schwer oder überhaupt nicht desensibilisieren lassen.

10. *Synthetische Antihistamine* sind von guter Wirkung. In Kälteurticariafällen brachten Pyribenzamin, Antistin, Benadryl vollständige Besserung (62, 100, 101, 102, 103, 104). Die Mittel wirkten auch präventiv, indem Einnahme von 50 mgr Pyribenzamin per os eine halbe Stunde vor Kälte-

Tabelle X.

Von Symptomen der Kälteurticaria zeigen die Kranken		U n t e r W i r k u n g v o n				
		Benadryl 100 mg per os	Antistin 100 mg per os	Antistin 100 mg i. v.	Adrenalin 1 mg i. gl.	Ephedrin 50 mg i. gl.
1. R. F. 41 j. ♂	Jucken Quaddeln	0 Ödem ver- mindert. Auf Eis nur follikuläres Ödem.	0 Idem	— —	— —	— —
	Krise Allg. Symptome	Eingetreten Verringert	« Minimal	— —	— —	— —
2. Cs. J. 31 j. ♀	Jucken Quaddeln	0 Vermindert, vergehen schneller, Schwellen- wert erhöht.	— —	1 h lang minim. Idem	— —	Minimal Idem?
	Allg. Symptome	0	—	0	—	0
3. D. F. 37 j. ♀	Jucken Quaddeln	0 Vermindert, vergehen schneller, Schwellen- wert erhöht	— —	Minimal Vermindert	0 Vermindert, vergehen schneller	Minimal Minimale Verringerung.
	Allg. Symptome	0	—	0	0	0
4. K. B. 44 j. ♀	Jucken Quaddeln	0 Vermindert	0 2 h lang Vermindert	0 Vermindert, vergehen schneller	0 Vermindert, vergehen schneller	— —
	Allg. Symptome	0	0	0	0	—
5. G. K. 37 j. ♂	Jucken Quaddeln	— —	— —	0 Vermindert	0 Vermindert	Minimal. Kaum ver- mindert
	Krise Allg. Symptome	— —	— —	0 0	0 0	— —

exposition das Erscheinen der Kälteurticaria verhinderte, und falls Quaddeln bereits entstanden, so brachte nach einer halben Stunde eingenommenes Pyribenzamin die Urticaria zum Verschwinden (63). Im Fall von *Chmel* und *Hegy* (12) konnten nach 4 tägiger peroraler Neo-Antergangabe keine Kältequaddeln ausgelöst werden, und auch die mit Phénergan (3277 RP) infiltrierte Hautstelle reagierte auf Kälte nicht.

Wird die Wirkung synthetischer Antihistamine in Kälteurticariafällen einzeln untersucht, so kann festgestellt werden, dass 1. synthetische Antihistamine in erster Linie das *Jucken vermindern*, 2. die *Intensität* und

Tabelle XI.

Schwellenwerte bei Ca. J. 31 jähr. Frau. Kälteurticaria					
Vor Anwendung der Antihistamine	Eis	6°	10°	18°	26° Wasser
	2"	5"	15"	30"	60"
I. v. Injektion von 100 mg Anatissn, nach 10 Min.	10"	—	60"	60"	—
nach 25 Min.	5"	—	30"	60"	—
nach 40 Min.	5"	—	30"	60"	—
200 mg Benadryl per os, nach 10 Min.	15"	—	—	180"	—
nach 25 Min.	15"	—	—	180"	—
Pyribenzamin, 3 Wochen 3×1 Tabl. à 50 mg .	5"	—	—	—	—
Bei D. F. (Fall No. 3. Tab 10.): Pyribenza- min, 1 Woche 3—4× 1 Tabl. à 50 mg . . . .	—	—	—	Überhaupt nicht auslösbar	Vorher disseminierte Quaddeln

*Dauer* der urtikariellen *Entzündung herabsetzen*, 3. ausserdem den *Schwellenwert erhöhen*. Es muss aber zugeben werden, dass dieselbe präventive und kurative Wirkung auch durch *Adrenalin*, zum Teil durch *Ephedrin* erzielt werden kann (23), die Wirkung der Antihistamine ist aber vielleicht deutlicher, dauerhafter und zumindest intensiver, als die des *Ephedrins* (s. Tab. X—XI). Synthetische Antihistamine erhöhen demnach den Schwellenwert in Kälteurticaria.

Eine weitere Untersuchungsmethode besteht darin, dass durch ständigen Kältereiz (1 Min. Eis) verursachte Reaktionen unter Wirkung der Antihistamine beobachtet werden (s. Tab. XII).

Tabelle XII.

Kälteurticariafälle	Eisaufgabe je 1 Minute						Bemerkung
	Nach 10 Min.	20 Min.	30 Min.	45 Min.	1 Stunde	1 h 30 Min.	
1. Cs. J. 31 J. ♀. Vorher: Eis 1': in toto ödematös, starkes Jucken. Auf Wirkung von 100 mg Antistin i. v.	Diffuse blasse Hyperaemie, mit vereinzelt Quaddeln. Kein Jucken.			Idem. Das Ödem fängt an zusammenzufließen.	Zusammenfließendes Ödem. Kein Jucken.	Idem.	Dauer der verringernden Wirkung auf Quaddelbildung ca. 45', auf das Jucken ca. 2 Stunden.
2. K. B. 44 J. ♀. Vorher: Eis 1': in toto ödematös, starkes Jucken. Auf Wirkung von 200 mg Antistin per os.	Idem. Kein Jucken.	Blassere Hyperaemie, langsam entstehendes, flaches Ödem. Kein Jucken.	Teilweise zusammenfließende Quaddeln, vergehen schneller. Kein Jucken.	Langsam entstehendes, rasch vergehendes follikuläres Ödem. Kein Jucken.	Stärkeres, länger währendes follikuläres Ödem. Kein Jucken.	Vereinzelte Quaddeln, nicht zusammenfließend. Kein Jucken.	Quaddelvermindernde Wirkung dauert 1 h, das Jucken lindernde Wirkung ca. 2 Stunden.
3. D. F. 37 J. ♀. Vorher: Eis 1': starke Hyperaemie, Jucken. Auf Wirkung von 100 mg Benadryl per os.	Idem. Kein Jucken.	Schwache Hyperaemie. Kein Jucken.	Idem.	Minimale Hyperaemie. Kein Jucken.	Idem.	Stärkere Hyperaemie.	Die Wirkung dauert ungefähr, wie bei 2.
4. K. B. 44 J. ♀. Vorher: Eis 1': wie bei 2. Auf Wirkung von 1 mg Adrenalin i. glut.	In toto ödematös, schwaches Jucken.	Diffuse Hyperaemie. follikuläres Ödem. Kein Jucken.	Idem. Minimales follikuläres Ödem.	Idem.	Nur Hyperaemie. Kein Jucken.	Idem. Hyperaemie stärker.	Die Wirkung des Adrenalins ist ungefähr gleich der Antihistamine.
5. G. K. 37 J. ♂. Vorher: Eis 1': in toto ödematös, starkes Jucken. Auf Wirkung von 100 mg Antistin i. v.	Nur vereinzelt Quaddeln, Ödem entsteht langsamer. Kein Jucken.	Idem.	Idem.	Idem.	Das Ödem fängt an zusammenzufließen. Kein Jucken.	Idem.	Wirkung, wie bei 2.
Auf Wirkung von 1 mg Adrenalin i. glut.	Vereinzelt Quaddeln. Kein Jucken.	Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	Wirkung, wie bei 2.
Auf Wirkung von 50 mg Ephedrin i. glut.	In toto ödematös, aber flacher. Geringes Jucken.	Idem.	Idem.	—	Idem.	—	Die Wirkung des Ephedrins ist viel schwächer, als die des Adrenalins.
Auf Wirkung von Nikotinsäure i. v. Nach 1 Min. starke Hyperaemie im Gesicht, an der Brust.	Vereinzelt Quaddeln. Kein Jucken.	Idem.	Idem.	—	Idem.	—	Die Wirkung der Nikotinsäure war annähernd gleich der des Adrenalins.

Wirkung der Antihistamine zeigt sich auch darin, dass sie die Prausnitz—Küstner-Reaktion zu schwächen, bzw. zu verhindern imstande sind (105, 55): Im Fall D. F., bei dem sowohl Kälte-, als »mechanische« Reagine im Serum nachgewiesen werden konnten, fiel die Reaktion nach einwöchiger Pyribenzamingabe (3—4mal 1 Tab. à 50 mg) mit Kältereiz als Allergen vollständig negativ aus, und mit mechanischer Einwirkung war sie ebenfalls stark abgeschwächt, d. h. unter Wirkung des Pyribenzamins besserten sich nicht nur die subjektiven und objektiven Symptome, sondern die Wirkung der Reagine kam ebenfalls nicht zur Geltung. Da synthetische Antihistamine die Reagine nicht zerstören, besteht die Möglichkeit der Pyribenzamin-Übertragung mit dem Krankenserum, wodurch die urtikarielle Reaktion lokal abgeschwächt werden kann.

### *Kältehämoglobinurie.*

Kältehämoglobinurie wird von den meisten Autoren (29, 24) für allergisch gehalten. Beweise dafür, ausser dem paroxysmalen Erscheinen, Auslösbarkeit durch geringfügige Kältereize und Spezifität, sind:

a) Auf Kälteeinwirkung einsetzende positive kolloidoklasische Krise (29, 106), obwohl sie sich nicht in jedem Falle einstellt. In einem Fall von *Salén* (106), ohne Hautsymptome, stieg nach Eintauchen des einen Fusses in 9° Wasser, die Temperatur, in Begleitung starker allgemeiner Symptome, auf 38, 4°, der Blutdruck von 115 auf 138 Hgmm, und die Zahl der Leukocyten sank von 14.300 auf 5200. In unserem 1. Falle traten nach Eiswassereinwirkung von 3 Min. Dauer deutliche Allgemeinsymptome auf: Pulsfrequenz verlangsamte sich, Temperatur und Blutdruck sank, es stellte sich Leukopenie ein und Refraktionswert des Serums fiel mit 20 Punkten (82). Hämolysinspiegel war höher, als vor Kälteeinwirkung, Urin nach 3 Stunden blutig gefärbt, bzw. von brauner Farbe, auch Nierenformelemente waren vorhanden.

Auf *wiederholte* Kälteeinwirkung milderten sich die Symptome: einerseits war stärkere und länger währende Kälte zur Auslösung des Anfalles notwendig, der dabei immer später auftritt (nach 20—45—60 Min.), andererseits wurden die Anfälle immer schwächer und kürzer. Parallel mit der klinischen Besserung war auch allmähliche Senkung des Hämolysinspiegels im Blute wahrnehmbar; der Wassermann-Antikörper zeigte ähnliche Fluktuation (82).

b) *Positive passive Übertragung.* Sie gelang zuerst *Harris*, *Lewis* und *Vaughan* (24) in einem mit Kälteurticaria kombinierten Fall, mit modifizierter Prausnitz—Küstnerscher Technik: die passiv sensibilisierten Hautstellen wurden zuerst in 10° Wasser auf 5 Min. eingetaucht, nachher folgte Bad von 35°; Quaddeln traten nur in Wärme auf. In unserem Fall gelang ebenfalls die Übertragung u. zw. sowohl mit Serum *vor*, als mit Serum *nach* Kälteein-

wirkung gewonnen. In die passiv sensibilisierten Hautstellen wurde nach 1 Stunde abgekühlte Kochsalzlösung injiziert (0.1 ml). (s. Tab. 7. Nr. 2. und 4)

Tabelle XIII.

	An Stelle des Krankenserums, gewonnen			Kontrollserum	Bemerkung
	vor	10'	30'		
	nach Kälteeinwirkung				
<i>Frühreaktion :</i>					
1. Testperson.....	10—12	13—17	11—16	9—12 mm	Stärker mit Serum, nach Kältereiz gewonnen
2. Testperson.....	15—20	16—21	16—19	10—11-mm	

c) *Spezifische Desensibilisierung.* Mit wiederholten Kälteeinwirkungen lassen sich die Kranken desensibilisieren (106). In einem Kältehämoglobinurie-fall, bei dem keine Zeichen von Kälteurticaria vorhanden waren (Hautproben und passive Übertragung negativ), konnten vermittelt Kälte hervorgerufene Blutinierungsanfälle und Allgemeinsymptome durch Antihistamine (Ahistan per os, Antistin i. v.) vollständig koupiert werden (107).

Zur Unterstützung der physikalisch-allergischen Genese der Kältehämoglobinurie sind in erster Linie diejenigen Fälle zu erwähnen, in denen Hämoglobinurie und Kälteallergie *zusammen* vorkommen (108). Das Krankheitsbild ist vollkommen der Kälteurticaria ähnlich, nur mit dem Unterschied, dass sich Symptome nicht an der Haut, sondern auch im Organismus abspielen und ausser Allgemeinsymptomen auch Blutinieren auftritt. Auf Grund gelungener passiver Übertragungen sind Kältereagine anzunehmen, gänzlich, wie bei Kälteurticaria.

Fraglich ist, ob das Reagin mit dem Kältehämolysin identisch oder verwandt ist, bzw. ob sie eine pathogenetische Einheit bilden: der Kälteantikörper manifestiert sich in passiven Übertragungen als Reagin im Blut und im In Vitro-Versuch als Lysin. Dafür sprechen Fälle (24), wo Kälteurticaria mit Kältehämoglobinurie verbunden ist. Möglicherweise aber sind beide Substanzen nicht identisch (109), und das durch Kälte aktivierte Reagin setzt nicht nur gesteigerte H-Substanzbildung in Gang, wie dies in allergischen Prozessen angenommen wird, sondern lässt auch die Wirksamkeit des Kältehämolysins sich entfalten. Dafür spricht unser Fall (82), in dem Kältehämoglobinurie ohne Kälteurticaria zu beobachten war und passive Übertragung von Kältereaginen doch gelang. Allerdings weist die Tatsache, dass beide Immunkörper auf Kälte reagieren, darauf hin, dass zwischen beiden enger genetischer Zusammenhang besteht. Syphilis spielt vielleicht als dispositioneller Faktor in Autoantikörperbildung, bzw. in Erzeugung allergischer Zustände eine Rolle. Antisyphilitische Behandlung wirkt zumeist günstig und Penicillin verhindert die Anfälle bzw. schwächt sie beträchtlich ab (110).

B) *Wärmeallergie.*

Hieher gehören :

1. *Wärmeurticaria*,
2. *Wärmejucken*,
3. *Wärmeerythem*.
4. *Wärmedermatitis* (Ekzem?).
5. *Wärmeprurigo*.

Ausserdem ist hier zu behandeln die

6. *Ermüdungs-Anstrengungsurticaria*, bzw. *Emotions* (psychische)-*Urticaria*.

*Wärmeurticaria* kommt ziemlich selten vor, obwohl auch über gehäufte Fälle berichtet wurde (111). Die *Wärmeurticaria* wird in erster Linie, ähnlich anderen physikalischen Urticarien, dadurch charakterisiert, dass sie an die Einwirkungsstelle lokalisiert auftritt, jedoch mit dem Unterschied, dass bis auf wenige Ausnahmen (68) nicht das ganze, der Wärmeeinwirkung ausgesetzte Hautgebiet ödematös wird, sondern innerhalb dessen kleinere oder grössere Quaddeln auftreten, zumeist von ungewöhnlich breitem hyperämischen Hof umgeben und von starkem Jucken begleitet.

*Pruritus e calore*, *Wärmeerythem-Dermatitis* kommen häufig vor, Diagnose und Feststellung ihres allergischen Charakters sind schwer, vielleicht noch schwerer, als bei Kälteallergie. Es gibt Fälle (112, 113), wo warmes Bad stets starkes Jucken und intensives Erythem mit hämoklasischer Krise, ohne Quaddelbildung hervorruft. Die allgemeinen Symptome der Wärmeallergie treten häufig nach akuten Infektionen (Pneumonie), ausser Urticaria mit Asthma-, Migrain-, Syncopesymptomen usw. auf. Es kommen aber auch gemischte Formen vor, z. B. in 2 Fällen beobachteten wir an Extremitäten diffuses Erythem, am Stamm winzige Quaddeln.

*Ermüdungs-Emotionsurticaria.*

Zur *Wärmeurticaria* gehören wahrscheinlich auch gewisse *Ermüdungs-Anstrengungsurticarien*, bzw. emotionelle (*psychische*) *Urticarien*, in deren Entstehung Temperaturerhöhungen infolge gesteigerter Muskelarbeit, oder psychischer Aufregung eine Rolle spielen, sie sind eben deshalb untereinander und von der generalisierten *Wärmeurticaria* nicht zu unterscheiden.

Französische Autoren pflegen die *Emotionsurticaria* separat zu behandeln; es kommt nämlich vor, dass sie ebenso wie die *Anstrengungsurticaria* nicht auf Wärme reagiert und nur brüske Emotion die Anfälle auslöst, wobei die *Urticaria* eventuell nur Symptom des Emotionssyndroms darstellt, bzw. Emotion nur als determinierende Ursache der *Urticaria* fungiert, die im übrigen anderen Ursprungs ist (114).

Die Temperaturerhöhung ist in diesen Fällen wahrscheinlich auf Störung des wärmeregulierenden Mechanismus zurückzuführen, welche sich zufolge

einer verminderten oder mangelhaften Funktion der Schweissdrüsen einstellt. Dafür spricht, dass in diesen Fällen die Urticaria zumeist auch mit Wärme auslösbar ist (115), es wurden ausserdem in Ermüdungsurticarien bei passiver Übertragung »Wärmereagine« nachgewiesen. Nach neueren Untersuchungen ist die thermoregulierende Rolle des Schwitzens oft mangelhaft (116) und an solchen Individuen kommen milde Reaktionen (Kopfschmerzen, Erytheme-Urticarien) nicht selten vor (68). Ob in solchen Fällen auch Wärmeallergie häufiger vorkommt, müssen weitere Beobachtungen zeigen.

Ermüdungs-Anstrengungs-bzw. emotionelle Urticaria wird aber durch lokale, bzw. allgemeine Wärme allein nicht immer ausgelöst (negative Hautproben auf Wärme), Wärme spielt manchmal nur als Begleitauslösung eine Rolle. In einem unserer Fälle (P. J.) konnten die Quaddeln durch Anstrengung, Ermüdung am leichtesten erzeugt werden, aber psychische Erregung, Wärme der Sonne (hinter geschlossenen Fenstern), prolongiertes warmes Bad wirkten, wenn auch in schwächerem Masse, ebenfalls urtikariogen. Auch warme Getränke und Alkohol rufen die Quaddeleruption hervor (117, 68). Es wird angenommen, dass im Anschluss an Ermüdung verursachende physische und geistige Anstrengungen im Organismus irgendwelche pathologische Stoffwechselprodukte entstehen, welche quaddelerregend wirken (30, 118, 119), besonders wenn sie sich mit anderen Reizen (Wärme) kombinieren.

Dafür sprechen Versuche von *Joltrain* u. a. (120, 121): wird der eine Arm von Ermüdungsurticaria-Kranken vollständig abgebunden und mit diesem Arm Übungen ausgeführt, so kommt Krise und Ausschlag nur nach Lösung der Binde zustande. Aus dem abgebundenen und angestregten Arm gewonnenes Serum rief in anfallfreier Periode (intravenös injiziert) ebenfalls Krise und Quaddeln am Kranken hervor, auch dann, wenn ähnlich präpariertes Serum eines anderen Ermüdungsurticariakranken dazu verwendet wurde. Aus der anfallfreien Periode stammendes Serum verursachte keine Krise. Im eigenen Fall gelang der soeben erwähnte Versuch nicht. *Herlitz* (122) konnte in 2 Anstrengungsurticariafällen nachweisen, dass bei ihnen nicht Wärme, sondern *Milchsäure* allergenartig wirkte: die i. c. Probe war stark gesteigert und es gelang mit der Prausnitz—Küstner-Methode Milchsäure-Reagine zu übertragen. Bemerkt sei, dass in meinen früheren und auch in 2 neuen Anstrengungsurticariafällen Milchsäure nicht als Allergen fungierte. Ein anderes Mal erscheint die Emotionsurticaria zusammen mit Urticarien chemischen-nutritiven Ursprungs, und unter solchen Verhältnissen verursacht vielleicht die Emotion durch Mitwirkung der Darmstörung die Urticaria (39).

Diese Befunde lassen die Folgerung zu, dass es sich hier vielleicht um einen kombinierten Mechanismus handelt, gleichwie z. B. Dermographie und Kältereiz sich gegenseitig stärken, oder chemische und physikalische Reize einen synergischen Effekt entfalten können. Auch Kälte kann in Verbindung mit Anstrengung als allergieauslösender Faktor mitwirken; im Fall von *Klaus*

(123) war die Hautreaktion nur dann auslösbar, wenn der Kranke während Gymnastik der Kälte ausgesetzt war, ebenso bei den Badetoden im kalten Wasser kann nicht nur der Kälteallergie, sondern mutmasslich auch der Anstrengung eine entscheidende Rolle zugeschrieben werden (68). Nur ausnahmsweise ist Schleimhautüberempfindlichkeit vorhanden (124). Auch über quincke-ödemartige Schwellung wird berichtet (68, 113). Leichtere-schwerere Allgemeinsymptome kommen nicht gar selten vor, sie steigern sich aber nur ausnahmsweise zu Kollapszuständen. Öfters wirkte aber Wärme allein nicht, sondern nur in Gemeinschaft mit Erregung oder Ermüdung.

#### Kriterien.

1., 2., 3.: Anfallsmässiges Erscheinen, starkes Jucken, Allgemeinsymptome sind sowohl bei der reinen Wärme, als auch bei Anstrengungsurticarien zu beobachten. Der Ausschlag ist niemals nur auf die Körpergegend lokalisiert, deren Muskel an der Anstrengung teilnehmen, sondern es handelt sich stets um eine generalisierte Eruption. Hier kann gleichfalls beobachtet werden, was sich übrigens besonders auf den Kälte- und Wärmepuritus bezieht, dass manchmal nur Jucken ohne Ausschläge auftritt, in anderen Fällen Jucken und Erythem, ohne Quaddeln erscheinen, und nur bei stärkeren Reizen treten auch Quaddeln auf (113.).

4. *Hämoklasische Krise* ist zumeist stark ausgeprägt (s. Tab. 14).

5. In der Frage der *Eosinophilie* kann ungefähr dasselbe wie bei Kälteurticaria gesagt werden (s. S. 87.) Die Allgemeinreaktion kann von Eosinophilie gefolgt werden (130).

6. Verhältnismässig milde Wärme, im Durchschnitt zumeist 39—40—42° Wasser, bzw. Wärmestrahlung ruft an Stelle der Einwirkung Quaddeln hervor, aber auch an *entfernteren* Hautstellen, bzw. zerstreut am ganzen Körper, wenn sich die Körpertemperatur erhöht (mit 0,4—1°); manchmal genügt sogar eine Steigerung von 0,2° um Fernreaktionen auszulösen (131). Im allgemeinen wird die Anstrengungsurticaria durch alle Formen der äusserlich-innerlich anwendbaren Wärme erzeugt. Auch Wärmegefühl verursachende Niacininjektionen können provozierend wirken (42). Es entstehen, ähnlich, wie bei der Wärmeurticaria, keine scharf begrenzte, zusammenfliessende grössere Ödeme, sondern disseminierte, oft symmetrisch verteilte, kleinere-grössere, Quaddeln, manchmal gruppiert, oder so dicht nebeneinander, dass beinahe die ganze Hautoberfläche mit kleinen, linsengrossen Quaddeln bedeckt ist.

8. *Passive Übertragungen* sind nur in wenigen Fällen beschrieben, sowohl in lokalisierten (125), wie in generalisierten Fällen, es wurden aber eher *Spätreaktionen* beobachtet, u. zw. sowohl bei der Prausnitz—Küstner-Methode, als bei der, übrigens in Spätreaktion sich manifestierenden Urbach'schen und Lehner—Rajka-Kaninchenohr-methode. Es scheint aber, dass auch die Wärmeurticaria keine Ausnahme bildet, denn *Rothman* (132) ist es neuerdings wieder-

Tabelle XIV.

A u t o r	Puls		Tension		Leukocyten- zahl		Refraktion		Senkung		Temperatur		Venöses Blut	A u s l ö s u n g !
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	nach	
<i>Wärmeurticaria :</i>														
1. Lehner und Rajka (54/a). A. B. 35 J. ♀	92	70	102	80	7.250	5.450	13.480	13.460	—	—	36.9	37.3	lebhaft rot	Sollux-Bestrahlung, Brust, Rücken. Hauttemperatur: 39—40°
2. Melczer und Wlassich (125). B. F. 25 J. ♀	—	—	—	—	6.800	9.000	—	—	—	—	36.8	37.2	—	Warmes Bad.
3. Rajka (126). 37 J. ♂	66	90	130	115	5.100	3.200	13.504	13.520	—	—	37.2	37.5	—	Warmes Bad.
<i>Anstrengungsurticaria :</i>														
4. Joltrain (127). 32 j. ♀	—	—	15.9	12.9	9.500	3.000	63.3	59.9	—	—	37	39	—	½ h anstrengender Spaziergang.
5. Joltrain und Bénard (128). 33 j. ♀	Nach 7' « 20' « 30'		14.1	11.5 11.5 11.7	5.800	2.600 3.400 5.400	55	55 54.8 49.5	—	—	37	37 37 37.4	—	Erschrecken nach einer Detonation.
6. P. Vallery—Radot und Mitarb. (129) 29 j. ♀	—	—	9¾	5½ 11¾	7.700	4.800 11.200	Albumin vermindert		—	—	—	—	lebhaft rct. Eosin. 6.5%	3½ Min. Laufen.
7. Liebner (57). R. F. 23 j. ♂	60	100	110	80	9.200	7.800	—	—	2	6	36.7	37	—	10 Min. Gymnastik.
8. Melczer und Wlassich (125). I. K. 24 j. ♀	—	—	—	—	6.200	12.000	—	—	—	—	36.8	37.8	—	Ermüdung. Auch Wärmeurticaria.
9. Rajka (55, 42). P. J. 32 j. ♀	76	120	130 90	150** 100	8.800	7.100	13.491	13.495	4/6	9/20	37.3	37.6	Unver- ändert	5' Stiegenlaufen.
Cs. E. 18 j. ♀ *	90	130	120 75	120 65	8.400	5.500	13.501	13.492	10	20	36.6	37.1	«	5' Laufen
10. Frouchtman (117). N. N. 21 j. ♂	52	64	115 60	110 60	5.900	4.100	—	—	—	—	36.4	36.9	—	10' Gymnastik.

\* Koagulationszeit verlängert.

\*\* Die erhöhte Tension ist wahrscheinlich Folge der Anstrengung.

holt gelungen in einem cholinergischen Urticariafall Reagine in urtikarieller Form mit Leichtigkeit passiv nachzuweisen (als Allergen fungierte Wärme). Dasselbe gelang jetzt auch uns (42) in einem nicht cholinogenen Ermüdungs-Wärmeurticariafall (P. J.) in Prausnitz—Küstner-Frühreaktion, gleichfalls mit Wärme (45—50—52° Wasser) als Allergen, interessanterweise anfangs nur mit Krankenserum, gewonnen *nach* Urticariaanfall, hervorgerufen durch Ermüdung,

Tabelle XV.

Nr.	Physikalische Allergie	Autor	Jahr	Übertragungs-		Zahl	Bemerkung
				Methode	Form		
1.	Wärmeurticaria, bzw.	Lehner und Rajka (133)	1929	P—K	Spätreaktion	1	Stärker mit Serum, gewonnen <i>nach</i> der Wärmeeinwirkung.
2.	Wärme- und Anstrengungsurticaria	Kambayashi (88)	1933	Meerschweinchenhaut	Arthus-Reaktion	1	—
3.		Richter (134)	1935	P—K	Früh- u. Spätreak.	1	Wärme neutralisierte die Reagine in vitro.
4.	«	Melczer u. Wlassich (125)	1937	Urbach und L—R	Spätreaktion	2	P—K neg. Wärme neutralisierte Reagin in vitro nicht. Der eine Fall war Ermüdungsurt. mit pos. Übertragung auf Wärme.
5.	«	Rothman (132)	1948	P—K	Frühreaktion	1	Cholinergische Urticaria.
6.	«	Rajka (42)	1949	P—K	Frühreaktion	1	Nicht cholinergisch. Anfangs nur mit Serum, gewonnen <i>nach</i> Ermüdung. Auch umgekehrte P—K Reaktion gelungen.
7.	«	Herlitz (122)	1949	P—K	Frühreaktion	2 9	Anstrengungsurt. Als Allergen diente Milchsäure.

P—K : Prausnitz—Küstner-Reaktion. Urbach : Urbachsche Kantharidinblasenmethode. L—R : Lehner—Rajka—Kaninchenohrsmethode.

später auch mit Seren, gewonnen vor der Ermüdung (s. Tab. XV.). Dies lässt die Folgerung zu, dass zu Beginn die Reagine nicht in nachweisbarer Menge im Blute zirkulierten und nur die Allergeneinwirkung (Anstrengung-Ermüdung) die Reagine im Blute derart anreicherte, dass sie im passiven Übertragungsversuch zum Vorschein kamen. In unserem zweiten cholinogenen Urticariafall (Cs. E.) gelang die passive Übertragung auf keinerlei Art, ob Wärme, Muskelextrakte, Ac. cholin als Allergen verwendet wurde, oder aber die Test-

personen selbst durch starkes Laufen ermüdet wurden (42). Die erste Auslösung erschöpfte die Reagine nicht, denn an einer Testperson gelang nach 24 Stunden die Quaddelreaktion wieder auszulösen.

Wir haben öfters versucht, in physikalischen Allergien, besonders in Kälteurticarien die Reagine auch mit der *umgekehrten* Prausnitz—Küstner-Reaktion nachzuweisen, stets mit negativem Erfolg (55). Im Prausnitz—Küstner positiven Wärme-Ermüdungsurticariafall wiederholten wir den umgekehrten Übertragungsversuch in der Annahme, dass sich während der Anstrengung allgemeine Temperatursteigerung einstellt, bzw. eventuell abnorme Stoffwechselprodukte im ganzen Körper zirkulieren.

Wir liessen 5 junge Testpersonen stark laufen, und sofort nachher injizierten wir Krankenserum I, gewonnen *vor*, und Serum II, gewonnen *nach* einer Anstrengung, i. c. à 0.1 ml. An 3 Testpersonen war die Reaktion positiv (Tab. 16.); Serum I und II zeigten unter sich nur unbedeutende Unterschiede.

Tabelle XVI.

29. April 1949.: Testpersonen	Krankenserum	Kontrollserum
1. ....	12—15* 11—16	juckt 11—12 min.
2. ....	11—14 9—12	8—11 5—6
3. ....	14—17 8—12	11—13 min.
4—5. ....	u n g e f ä h r g l e i c h g r o s s	

Der umgekehrte Übertragungsversuch fiel demnach positiv aus, er muss aber selbstredend noch mehrfach bestätigt werden, um weitgehendere Schlüsse daraus ziehen zu können. Allerdings ist es seither *Epstein* (135) gleichfalls gelungen, in einem *Urt. solaris*-Fall die Reagine auf *inversum* Wege zu übertragen (S. 113.)

Was die *Neutralisationsreaktion* in vitro betrifft, so gelang sie im Fall 3., war aber erfolglos im Fall 4. und 6.

9.—10. Die spezifische *Desensibilisierung* kann ebenso durchgeführt werden, wie bei der Kälteallergie: die Wärme in Form von IR Strahlung, warmen Bädern, Thermophor usw. wird täglich 1—2mal auf immer grössere Hautgebiete appliziert, eventuell in Kombination mit Eigenserum-bzw. Eigenblutinjektionen, gewonnen auf dem Höhepunkt des Anfalles, der Erfolg ist aber zumeist vorübergehend. Kälte wirkt im allgemeinen günstig. Ob es sich dabei um echte Desensibilisierung, oder Gewöhnung handelt, ist fraglich (S. 94.). Milchsäure-Anstrengungsurticariafälle konnten mit i. c. Milchsäureinjektionen steigender Konzentration desensibilisiert werden (122). Es wird ausserdem über günstige Wirkung der *Histaminazoprotein-Behandlung* (136/a), was in einem Anstrengungsurticariafall selber bestätigen konnte, und der synthetischen *Antihistamine* berichtet (136), sie waren aber z. B. in mehreren

\* Im Zähler Durchmesser der Quaddeln, im Nenner Halbdurchmesser der hyperämischen Höfe in mm.

unserer Fälle ohne Wirkung. Das würde auch dafür sprechen, dass in der Entstehung der Ermüdungs-Anstrengungsurticaria nicht so sehr oder nicht nur dem Histamin, als eher anderen Gewebssubstanzen eine Rolle zukommt.\* Es handelt sich in erster Linie um *Acetylcholin*, indem angenommen wird (121), dass in Ermüdungsurticarien und zum Teil auch in Wärmeurticarien hauptsächlich Acetylcholin freigesetzt wird.\*\*

Dementsprechend ist die Reaktionsfähigkeit der Hautzellen dem Acetylcholin gegenüber verändert, u. zw. zeigt sich die Haut als *Ac. cholin* überempfindlich. Dafür spricht :

1. Die *Expositionsprobe*, d. h. Quaddeln der Ermüdungsurticaria sind mit intramuskulären Injektionen von Acetylcholinpräparaten (*Ac. cholin*-bromid-chlorid, Mecholyl, Carbaminoylcholin (*Carbachol*, *Doryl*), usw.) auslösbar (*cholinergische*, bzw. *cholinogene Urticaria*).

2. *Intrakutane* Injektion, bzw. Iontophorese von 1% *Ac. cholin* übt an der Haut dieser Kranken eine stark urtikariogene, histaminähnliche Wirkung aus, wo doch 1% *Ac. cholin*lösung an Normalen nur schwache urtikarielle Reaktion hervorruft.

3. Die Ermüdungsquaddeln sind auch durch parasympathicuserregende *Pilocarpin*injektionen auslösbar. Allerdings verursacht *Pilocarpin* auch ein profuses Schwitzen ; es kommt daher auch eine *Schwitzurticaria* in Betracht.

4. *Atropin*-*Belladonna*präparate üben stark hemmende Wirkung auf Quaddelbildung aus, wohingegen *Antihistamine* in typischen Fällen weniger wirksam sind. *Adrenalin* wirkt zumeist deutlich hemmend. Es gibt aber Fälle, welche sich gegensätzlich verhalten, wo *Atropin* weniger deutlich, *Antihistamine* aber stärker antiallergisch wirken. Aus dem Verhalten der Quaddelbildung auf *Adrenalin* kann schwerlich auf Beschaffenheit der Gewebssubstanzen geschlossen werden, denn *Adrenalin* wirkt sowohl in cholinergischen wie in nichtcholinergischen Urticarien stark entzündungswidrig und verhindert Anfälle.

Passive Übertragungen mit *Ac. cholin* als Allergen sind erfolglos (139, 42), das folgt aber wahrscheinlich aus der chemischen Reiztheorie der Allergie, bei welcher *Ac. cholin* nicht als Allergen, sondern als eine der freiwerdenden Gewebssubstanzen mitwirkt.

Auf Grund des pharmakodynamischen Verhaltens können die Ermüdungsurticarien folgendermassen eingeteilt werden :

Es gibt : 1. *typische cholinergische* oder *cholinogene* Fälle, auf welche obige Kriterien gültig sind (68, 113). Unser 2. Fall entsprach vollkommen diesen Bedingungen, ausserdem, was besonders für den *Ac. cholineffekt* spricht, wies die s. c. Injektionsstelle von *Atropin*, besonders aber von zweimal stärker

\* Auch Kälteurticaria beruht wahrscheinlich nicht immer auf Histaminbasis (137, 138). *Hopkins* (68) beobachtete in einem Kälteurticariafall eine gesteigerte Acetylcholinreaktion.

\*\* Ausser Urticaria werden cholinogene Pruritus- und Purpurafälle beschrieben (136).

wirkenden Bellafolin am Oberschenkel, nach intensiver Auslösung der Ermüdungsquaddeln (die totale Hautoberfläche war von Quaddeln dicht besät), handflächengrosse scharfe Aussparung auf. Die lokale »Auslöschung« der cholinergischen urtikariellen Hauteruption nach s. c. Anwendung von Bellafolin ist offenbar der Blockierung der betreffenden Hautpartie gegen pathologisch verstärkte Acetylcholinwirkung zuzuschreiben.

2. gibt es Fälle, wo sowohl Ac. cholin, als Histamin freigesetzt wird. Im Fall von *Peters* und *Silverman* (115) löste weder Furmethid (Cholinpräparat), noch Histamin allein die Quaddeln aus, sondern nur die beiden Substanzen zusammen. Dementsprechend wirkt sowohl anticholinergisches Atropin, als synthetisches Antihistamin günstig. Antihistamine wirken übrigens in gewissem Grade auch auf Ac. cholin (140).

3. sind typische Ermüdungsurticaria-Fälle, bei welchen Ac. cholinüberempfindlichkeit *nicht* nachweisbar ist; in dieser Gruppe überwiegt mutmasslich das Histamin. Hieher gehört unser 1. Fall, der auf i. c. Ac. cholin, aber auch auf Histamin normal reagierte und die Symptome durch Ac. cholin nicht ausgelöst werden konnten; Pyribenzamin wirkte deutlich jucklindernd. Es sind Fälle (117), die histaminüberempfindlich sind, reagieren aber trotzdem nicht auf Antihistamine (zu kleine Dosen?), andere zeigen nach Auslösen der Quaddeln durch Anstrengung starke Steigerung des Bluthistaminwertes (141).

Zwischen Anstrengungs-Ermüdungs- und emotioneller Urticaria ist der *Zusammenhang* vielleicht dort zu suchen, dass Erregungen im Wege des vegetativen Nervensystems als *cholinergische Stimulation* wirken, was zur gesteigerten Freisetzung von Acetylcholin führen kann. Wie es scheint, ruft Acetylcholin unter solchen Umständen nicht nur den reflektorischen hyperämischen Hof, wie bei »normalen« Entzündungen, sondern auch den zentralen Teil der dreifachen Reaktion hervor.

Hier soll die *psychische Urticaria*, deren Existenz als selbständiges Krankheitsbild seit Jahrzehnten umstritten ist und damit die Rolle des Nervensystems in urtikarieller Entzündung besprochen werden. Wir betrachten die psychische Urticaria als mit der emotionalen Urticaria identisch, sie gehört also mutmasslich der kombinierten Gruppe der Wärme-Anstrengungs-Ermüdungsurticarien an. Das Wesen dieser alten Streitfrage (142) ist: kommt Entzündung auf rein *chemisch-physikalischer Basis zustande* in der Weise, dass entzündliche Reize die Zellen, ob von aussen, oder von innen, unmittelbar alterieren, oder aber reflektorisch im Wege der Nerven?

Das Problem wurde entscheidend durch die Erkenntnis beeinflusst, dass *urtikarielle Entzündung* ebenso, wie in Spätreaktion sich manifestierende Entzündungen auch *an Gebieten mit vollständiger Lähmung, bzw. Degenerierung des sensiblen Nerves, bzw. an anästhesierten Stellen zustandekommen* (selbstredend ohne den reflektorischen roten Hof), demnach nicht reflektorischen Ursprungs sein kann. Entzündlicher Reiz kann auch in Organismus entstehen, auch unter Nervenfluss, wenn das chemische Gleichgewicht irgendwo gestört ist und abnormale Stoffwechselprodukte, bzw. autogene Substanzen usw. auftreten, oder die Körpertemperatur auf psychische Erregungen sich plötzlich pathologisch verändert. In diesen Fällen handelt es sich schliesslich ebenfalls um chemische oder physikalische Einwirkungen.

Über Mitwirkung des cholinergischen Nervensystems in *jeder* Entzündung durch Hervorrufung des reflektorischen hyperämischen Hofes wurde bereits Erwähnung gemacht, die aktive Erweiterung der Vasodilatoren ist wahrscheinlich einer Freisetzung von Acetylcholin zu verdanken (143, 144). Wegbleiben des reflektorischen Hofes an nervengelähmten, bzw. anästhesierten Hautgebieten wurde experimentell in Kälteurticaria bewiesen (57, 77),

indem an der Haut, durch Leitungsanästhesie unempfindlich gemacht, Kälteurticaria ebenso entstand, als am Kontrollgebiet, aber ohne den reflektorischen Hof. Dermographia elevata ist ebenfalls unabhängig vom Nervensystem, d. h. sie kommt in einem mit Novocain anästhesierten Gebiet ebenfalls zustande (145). Auch Wärmeurticaria kann an novokainanästhesierten Stellen ausgelöst werden (125).

Psychische Faktoren wirken wahrscheinlich durch das vegetative Nervensystem bzw. durch freigesetzte Gewebssubstanzen. Auf diese Freisetzung unter Wirkung seelischer Aufregungen weist hin, dass 1. bei Emotions-Anstrengungsurticaria die hämoklasische Krise zumeist positiv ist (s. Tab. 14.). 2. In emotioneller Urticaria konnten mit Blutserum, nach Körperarbeit gewonnen, an Testpersonen viel grössere Quaddeln, als mit vor der Anstrengung gewonnenem Serum ausgelöst werden (146); ersteres enthielt demnach mehr entzündungserregende H-substanzen. 3. Abbindungsversuche an Extremitäten von Ermüdungsurticariakranken (s. S. 101).

### 3. Lichtallergie.

Es ist nicht leicht genau zu entscheiden, welche *Photodermatosen* zu den physikalischen Allergien gehören. Von Lichtdermatosen werden im allgemeinen hierher gerechnet: a) *Urticaria photogenica (solaris)*, b) *Ekzema solare* (Photodermatitis) und c) *Prurigo aestivalis*. Die Häufigkeitsreihenfolge ist: Lichtekzem, Prurigo, Urticaria. *Jausion* (147) fasst sie unter der Bezeichnung *Aktinoanaphylaxie* zusammen.

Den 3 photoallergischen klinischen Formen entsprechen dreierlei Reaktionstypen (dies bezieht sich mehr oder minder auch auf die übrigen physikalischen Allergien): 1. unmittelbare *urtikarielle Frühreaktion*, 2. *erythematöse Spätreaktion* und 3. *prurigoartige Reaktion*. Es kommen auch kombinierte Fälle vor, bei welchen 2 oder alle 3 Reaktionstypen vorhanden sind (7). *Qualität* der allergischen und normergischen Entzündung ist nicht immer dieselbe, so entsteht an licht-, kälte-, wärmeallergischen Individuen Urticaria, an normergischen erythem-ekzemartige Dermatitis. An physikalisch allergischen Personen tritt im allgemeinen *Frühreaktion* auf, auf *stärkere* Reize, z. B. auf UV Licht meldet sich aber auch gewöhnliches Erythem, als *nichtallergische Spätreaktion*. Aber auch Spätreaktion kann von der normalen abweichen; *Epstein* (148) erwähnt einen Lichtdermatose-Fall, bei dem am Arm auf schwache Einwirkung Urticaria, auf stärkere Prurigo entstand. Im *MacKinnon's* (149), auf infrarote Strahlen empfindlichen Fall traten 3 Stunden nach Besonnung auch Blasen auf (IR Strahlen riefen von 60 cm Entfernung binnen 20 Minuten Blasen hervor).

Zwischen Porphyrinurie und Lichtempfindlichkeit besteht nicht immer klarer Zusammenhang, es gibt stark lichtempfindliche Kranke mit minimaler Porphyrinausscheidung (von der Lichturticaria mit fehlender Porphyrinurie gar nicht gesprochen) und Kranke mit Porphyrinurie ohne Lichtempfindlichkeit (150, 151, 152).

Lichtquaddeln können auch nach intrakutaner Injektion von Porphyrin und anderen photosensibilisierenden Substanzen entstehen (118, 20). Zur Unterscheidung dieser nichtallergischen, photodynamischen Reaktion von echter allergischer Lichturticaria dient u. a. die *Oxygenprobe*. Abbindung

des Armes, d. h. Ausschliessung von Oxygen vor und während der Bestrahlung verhindert die Entwicklung weder der allergischen Lichturticaria, noch des Erythmes, wohingegen die photodynamische Lichtquaddel unter solchen Umständen nicht zustande kommt, da sie dazu  $O_2$  benötigt (153, 154). Weitere Differenzen sind: *a)* Optimale Auslösung der Porphyrinübertragung beträgt 3—6 Stunden nach der Injektion, wohingegen allergische Reaktionen noch nach Tagen auslösbar sind. *b)* Bei photodynamischen Substanzen entsteht nach Rückenwicklung der urtikariellen Reaktion zumeist Spätreaktion mit nachträglicher Pigmentation, bei allergischen Lichturticarien kommen Spätreaktionen und Pigmentationen nicht vor. *c)* Mit Urin konnte bei Lichturticaria keine allergische Reaktion (*Prausnitz—Küstner*) hervorgerufen werden (33). *d)* Das Photoreagin ist thermolabil, das Porphyrin thermostabil.

Möglich, dass photodynamische Substanzen die Allergen-Reagin-Reaktion als Katalysator beschleunigen können, aber eben in der charakteristischsten lichtallergischen Dermatose, in der Lichturticaria konnte Porphyrin niemals nachgewiesen werden. Annahme photosensibilisierender Substanzen in Erklärung der Entstehung von Photoallergien ist daher keine Notwendigkeit.

#### *Lichturticaria.*

Kommt ziemlich selten vor und noch seltener ist auf Lichtwirkung erscheinendes Quincke-Ödem (147). In der Literatur sind zumindest 66—67 Fälle publiziert, bzw. erwähnt. Von diesen konnte die Strahlenqualität bei 4 nicht festgestellt werden, von den übrigen waren 16 UV empfindlich ( $\lambda < 3600—3700 \text{ \AA}$ ) und 34 gegenüber langwelliges UV+sichtbares Licht empfindlich ( $\lambda > 3600—3700 \text{ \AA}$ ); von diesen war aber bei 16 die Bestimmung der Strahlenempfindlichkeit unsicher, bzw. nicht genauer angegeben und bei 2 war nur Empfindlichkeit gegen sichtbares Licht (violett-rot) vorhanden (155, 156). 6 Fälle waren auch gegenüber rotes Licht und IR Strahlen, bzw. nur gegenüber IR empfindlich (157, 6, 124, 158, 159); bei letzteren kommt auch Wärmeempfindlichkeit in Frage, sind doch Quaddeln der Wärme-Anstrengungsurticaria öfters mit IR Strahlen ebenfalls auslösbar. In 2 Fällen richtete sich die Empfindlichkeit wahrscheinlich sowohl gegen UV, als längerwelliges Licht.

Zwischen den Fällen waren, soweit feststellbar, 18 Männer und 36 Frauen (1 : 2). Der grössere Anteil der Frauen hängt vielleicht mit endokrinen Ursachen zusammen, denn es kommt Dysmenorrhoe öfters vor, bzw. zur Zeit von Menstruationsstörungen ist die Lichtempfindlichkeit oft gesteigert, oder sie ist während der Menses stärker auslösbar. Lichturticaria kommt in jedem Alter vor: der eine Fall von *Epstein* (7) war 7 Jahre alt und mein jetzt in Beobachtung stehender Fall ist ein 3 jähr. Knabe ( $\lambda > 3700 \text{ \AA}$ , passive Übertragung negativ); über 45 scheint aber die Lichturticaria nicht zu entstehen.

Von *Kombinationsurticarien* sind zu erwähnen: gleichzeitig kälteempfindlich (160), gleichzeitig druck- und wärmeempfindlich (161); gleich-

zeitig Purpura (135), gleichzeitig Urticaria fact. (156), mit passiver Übertragung der »mechanischen« Reagine (s. Tab. IV.). Über *familiäre* Lichturticaria berichtet *Polano* (162) in 3 Generationen, bei 6 Mitgliedern einer Familie. Dauer der Empfindlichkeit bei Lichturticaria ist sehr verschieden, sie kann kurze Zeit, aber auch Jahre, ja Jahrzehnte lang dauern. Sie tritt in erster Linie an unbedeckten Hautpartien auf, Lichtquaddeln können aber durch Bestrahlung an allen Teilen der Haut ausgelöst werden. Es sei nochmals betont, dass bei Lichturticaria *keinerlei Photokatalysatoren (Porphyrine) nachweisbar sind*. Auch im Paramaecium-Versuch ist es nicht gelungen photodynamische Substanzen in Serum eines Lichturticariakranken nachzuweisen (35).

### Kriterien.

1—5. Paroxysmales Erscheinen, starkes Jucken, Allgemeinsymptome sind mehr oder minder vorhanden. Der oben erwähnte Knabe bekam nach 10 Min. Sonnenbestrahlung des Rückens disseminierte Quaddeln im bestrahlten Gebiet und einen äusserst starken Juckanfall. Es gibt Fälle, wo sich Allgemeinsymptome überhaupt nicht melden, andererseits wurden bis zur Ohnmacht, bzw. bis zum Unwohlsein sich steigernde Symptome beobachtet (162, 163, 164). *Hämoklasische Krise* wurde kaum untersucht; im eigenen Fall war die Krise ziemlich deutlich (33). Bezüglich der Eosinophilie sind keine genaue Angaben zu finden.

7. Was die *Hautproben* anbelangt, ist Lichturticaria genau an der Reizstelle auslösbar, und zumeist wird die ganze bestrahlte Hautfläche in toto ödematös, es können aber auch im bestrahlten hyperämischen Gebiet disseminierte kleinere-grössere Quaddeln entstehen. Es besteht sowohl qualitative, als quantitative Abweichung, d. h. es wirken auch solche Strahlen urtikariogen, welche unter normalen Verhältnissen keinerlei sichtbare Reaktion an der Haut hervorrufen (sichtbares blaues, violettes, gelbes, rotes Licht). Die Empfindlichkeit kann sich zugleich gegenüber mehreren Strahlenarten äussern, z. B. gegenüber Röntgen und UV-Strahlen (165). Auch unser Lichturticariafall war ausser Strahlen von Wellenlängen 4000—5000 Å gegenüber Röntgenstrahlen empfindlich, indem auf 30 r. (ohne Filter—1 mm. Aluminiumfilter) nach 2 Tagen schwaches Erythem und nach 4 Tagen im bestrahlten Gebiet blasse Pigmentation entstand (33).

In der Regel sind aber die Kranken nur gegen eine Strahlenart empfindlich. Diesbezüglich werden im allgemeinen die Lichturticariakranken in 2 *grosse Gruppen* eingeteilt: 1. in *UV lichtempfindliche Gruppe*, mit Maximum bei 3000—3200 Å ( $\lambda < 3700$  Å) und 2. in die *blau-violett empfindliche Gruppe* ( $\lambda > 3700$  Å) (34). Noch eine weitere Unterteilung dieser 2. Gruppe: a)  $\lambda < 3400$  und b)  $\lambda < 3700$  wird empfohlen (135). Andererseits kann schon *minimale* Menge von auch normalerweise wirksamen UV Strahlen (aber auch von anderen Strahlenarten) urtikariogen wirken, so z. B. war der Schwellen-

wert einmal 5 Sekunden (33, 35), andersmal 1—3 Sekunden (98). *Bernstein* (166) konnte mit Kromayer-Kompression in 1 Sekunde Lichturticaria auslösen.

8. Die erste *positive Übertragung* in Form von Prausnitz—Küstner-Reaktion gelang in unserem Falle bereits 1940 (126), seither sind mehrere Übertragungen beschrieben (s. Tab. 17.). Nach Meinung gewisser Autoren (34) gelingt passive Übertragung nur in der 1. UV empfindlichen Gruppe ( $\lambda < 3700 \text{ \AA}$ ), in der 2. Gruppe nicht. Unser Fall gehörte aber zur 2. Gruppe ( $\lambda > 3700 \text{ \AA}$ ), da Quaddeln auch durch aussergewöhnlich dickes (8 mm) Glas auslösbar waren (8) und die Prausnitz—Küstner-Reaktion doch einwandfrei positiv ausfiel, was auch andere betonen (98). Es ist demzufolge als wahrscheinlich anzunehmen, dass die künstliche Scheidewand zwischen beiden Gruppen nicht aufrecht erhalten werden kann. Lichturticaria wird durch verschieden wellenlängige Strahlen hervorgerufen, in der Haut können daher verschiedene photoaktive, lichtabsorbierende Substanzen angenommen werden und *Epstein* (7) weist mit Recht darauf hin, dass auf blau-violettes Licht entstehende Quaddeln von auf UV-Licht oder auf Strahlen von verschiedener Wellenlänge auftretenden Quaddeln prinzipiell nicht abweichen, ebenso, wie zwischen Eier- und Krebsurticaria kein Unterschied gemacht werden kann.

Es sei ausserdem auch hier darauf hingewiesen, dass die homologe Allergeneinwirkung zur Vermehrung der Serumreagine führen kann (s. S. 91.). Wird daher das Blut zwecks passiver Übertragung *nach* dem physikalischen Reiz entnommen, so kann in gewissen Fällen mit diesem Post-Serum eine intensivere Prausnitz—Küstner-Reaktion ausgelöst (33, 135), bzw. auch dann eine positive Übertragung erreicht werden, wenn die Prae-Serumübertragung negativ ausfiel, wie dies klar beobachtet wurde (98) (s. Tab. XVII. Nr. 2., 6. und 8.).

*Neutralisationsreaktion* war in einigen Fällen (33, 98) positiv (Tab. XVII. Fall Nr. 2. und 6.), d. h. Bestrahlung des Krankenserums inaktivierte den grossen Teil der Reagine, bei passiver Übertragung wurden demzufolge viel geringere Quaddeln, als mit im Dunkeln gehaltenem Serum ausgelöst. In einem anderen Fall (135) gelang Neutralisierung *in vitro* nicht; sie gelang aber *in vivo*: u. zw. auf *umgekehrtem Wege*. *Epstein* ging derart vor, dass er Testpersonen mit filtriertem Licht, mit 3100—3400  $\text{\AA}$  bestrahlte (zur Ausscheidung der erythembildenden Strahlen) und 5—10 Min. später Kranken-, bzw. Kontrollserum in bestrahltes und nicht bestrahltes Gebiet injizierte. Im 1. Versuch entstand keine Sofortreaktion und auch die zweite Bestrahlung nach 24 Stunden rief keine Reaktion hervor, obwohl im vorher nichtbestrahlten Gebiet die Prausnitz—Küstner-Reaktion prompt entstand (s. Tab. XVII. Nr. 8). Das beweist, dass die Reaktion zwischen Allergen und Reagin im Sinne einer Neutralisation ohne klinische Symptome verlief. (In Kälteurticariafällen gelang die Neutralisierung auf diese Art nicht. S. 92.)

Tabelle XVII.

Nr	Physikalische Allergie	Autor	Jahr	Übertragungs		Zahl	Strahlenqualität	Porphyrin	Bemerkung
				Methode	Form				
1.	Urticaria photogenica (solaris)	Bernstein (166)	1933	Tierhaut*	Spätreaktion	1	UV?	neg.	P—K neg. Künstliche Sensibilisierung?
2.	«	Rajka (33, 126)	1940	P—K	Frühreaktion	1	$\lambda > 3.700$ 4.000—5.000	neg.	Mit Serum nach der Einwirkung stärker. Licht inaktiviert Reagin in vitro.
3.	«	Prieto, Lopez und Dochao (167)	1942	P—K	«	1	$\lambda < 3.400$	neg.	—
4.	«	Sulzberger und Baer (9)	1945	P—K	«	1	$\lambda < 3.700$	neg.	Thermolabil.
5.	«	Burckhardt (35)	1947	P—K	«	1	$\lambda < 3.700$	neg.	—
6.	«	Beal (98, 168)	1947—1948	P—K	«	3	$\lambda < 3.400$	neg.	Mit Serum nach der Einwirkung stärker. Licht inaktiviert Reagine in vitro. Thermolabil.
7.	«	Ehrlich (164)	1947	P—K	«	1	$\lambda < 3.700$	neg.	—
8.	«	Epstein (135)	1949	P—K	«	2 11	$\lambda < 3.400$	neg.	Mit Serum nach der Einwirkung stärker. Neutralisierung in vivo.
9.	Photodermatitis	Rajka (169)	1930	P—K	Spätreaktion	1	—	neg.	Vorher Trypafлавинinj.-en + UV Bestrahlungen wegen Psoriasis. Künstliche Sensibilisierung?
10.	«	Callaway (170)	1940	P—K	«	1	—	Koproporphyrin I gesteigert	Kein Unterschied beim bestrahlten Serum.
11.	Bullöse Photodermatitis	Flarer (171)	1930	K—U	«	2	—	neg.	Nach Urbach fehlten die nötigen Kontrollen.
12.	Prurigo aestivalis	Epstein (7)	1942	P—K	«	2 6	—	neg.	Im 1. Fall nach 7 h Quaddeln, im 2. am 8—9. Tag prurigoartige Veränderung.

P—K: Prausnitz—Küstner-Reaktion.

K—U: Königstein—Urbach-Methode.

\* Intraperitoneale Seruminjektion an Meerschweinchen und weissen Mäusen.

In einem Versuch gelang sogar Epstein die passive Übertragung auch auf umgekehrtem Wege, indem an Stelle des injizierten Krankenserums in bestrahltes Gebiet nach 15—60 min. Erythem und Quaddel entstand. Nach 24 Stunden löste eine 2. Bestrahlung an dieser Stelle keine Reaktion aus, d. h. das Neutralisationsphänomen stellte sich nach der 1. Auslösung der Reaktion ein.

Passive Übertragung auf umgekehrtem Wege ist in physikalischen Allergien von besonderer Wichtigkeit, denn bisher blieb sie im allgemeinen erfolglos, bzw. gelang nur ausnahmsweise: in Kälteurticaria in Form einer Fernauslösung (s. S. 118.), in einem nichtcholinogenen Wärme-Ermüdungsurticariafall nach vorherigem Laufenlassen (42) und in einem Wärmeurticariafall mit Spätreaktion (125). Es scheint also, dass auf diesem Gebiet noch manche schwebende Fragen zu lösen sind.

9—10. *Spezifische Desensibilisierung* gelang bis zu einem gewissen Grade (33), auch in der Weise, dass eine Kranke anfangs peroral Pyribenzamin bekam, das die Toleranz sechsfach steigerte und während dieser Zeit, bzw. unter der Wirkung des Antihistamins wurde »Desensibilisierung« mit Bestrahlungen von urtikariogenen und erythematogenen Dosen durchgeführt (172). Diese Wirkung des Pyribenzamins hält Rothman (173) für echte Antihistaminwirkung, die nichts mit der Lichtabsorptionsfähigkeit des Pyribenzamins zu tun hat und sich auch auf Benadryl einstellt. Antihistamine sind daher auch bei Urticaria sol. wirksam. In einem Fall (35) erhöhte Antergan den urticariaauslösenden Schwellenwert von 5 Sekunden auf 120 Sekunden (Antistin war unwirksam) und Nikotinsäureamid auf 30 Sekunden; nach Einnahme einer Tablette Antergan konnte der Patient an der Sonne spazieren. Hapamin-Injektionen beeinflussten den Schwellenwert nicht (154). Über die Wirksamkeit der Histaminase sind die Meinungen geteilt.

In Lichtallergiefällen ist es übrigens schwer zu beurteilen, ob es sich um spezifische Desensibilisierung oder um Lichtschutz handelt, denn hier treten im Laufe wiederholter Bestrahlungen auch anders geartete Schutzmechanismen der Haut, nämlich Hornhautverdickung und Pigmentation in Aktion, welche z. B. die Toleranz auf das 200-fache erhöhten (172).

*Ekzema solare (Veiel)* ist manchmal erythemartig, mit Ödem geringeren-stärkeren Grades, ein anderes Mal bläschenartig. Der Ausschlag meldet sich im Gesicht, am Hals dem Kleiderausschnitt entsprechend und an Händen; im Winter vergehen die Erscheinungen, um im Frühjahr wieder zu erscheinen. Das Ekzem wird dadurch charakterisiert, dass UV-Bestrahlungen von kleineren Dosen, welche an normalen Individuen keine Reaktion auslösen, zumeist nach kürzerer Latenz, längerwährendes Erythem verursachen. Die pathologische erythematische Lichtreaktion unterscheidet sich demnach eigentlich nur quantitativ von normaler UV Reaktion.

In einigen Fällen gelang auch die passive Übertragung (s. Tab. XVII. Fall Nr. 9, 10, 11). Im Fall Nr. 10. (170) genügte 45 Sekunden lange Bestrah-

lung der passiv sensibilisierten Stelle von 75 cm zur Auslösung eines intensiven Erythems mit Bläschen binnen 1 Stunde. In unserem Fall (169) kann vielleicht angenommen werden, dass die Lichtempfindlichkeit im Anschluss an Trypaflavininjektionen künstlich entstand. In allen 3 Übertragungen tritt nur eine *Spätreaktion* auf. Photokatalysatoren sind zwar in den meisten Fällen nicht nachweisbar, es kann aber trotzdem nicht ausgeschlossen werden, dass bei positiver Übertragung doch irgendeine photodynamische Substanz mitgewirkt hat.

Die übrigen hier nicht erwähnten Kriterien kommen, soweit die Fälle nach dieser Richtung hin überhaupt untersucht wurden, weniger in Betracht. Desensibilisierung mit allmählich steigenden Strahlendosen ist möglich. Bei einer durch Sonnenstrahlen verursachten intensiven Dermatitis wurden mit Hapamin-Behandlung gute Resultate erzielt (174).

Antihistamine erhöhten den Schwellenwert: die Latenzzeit verlängerte sich, das Erythem war abgeschwächt und dauerte kürzere Zeit ohne Brennen und Jucken (175). Mit Pyribenzamin-Elektrophorese konnte der Erythem-effekt der Lichtstrahlen verhindert werden (176, 177). Ob es sich aber hier um einen Antihistamin-Mechanismus handelt, ist fraglich, denn Pyribenzamin absorbiert das Licht eben in der erythemerzeugenden Zone. Derselbe Schutzeffekt gegen UV Strahlen wurde auch mit 2% Pyribenzaminsalbe erreicht (2% Benadryl- und Decaprynsalben waren unwirksam); von allen untersuchten Substanzen zeigte Pyribenzamin den höchsten Extinctionseffekt, dann folgten Thenylen, Neoantergan usw. (178).

c) *Prurigo aestivalis* (*summer prurigo Hutchinson*) tritt ebenfalls an unbedeckten Hautgebieten auf, entsteht im allgemeinen im Frühjahr und vergeht im Herbst. Ihr klinischer Charakter entspricht vollkommen der Prurigo anderen Ursprungs (Prurigo-Knötchen mit konsekutiver Lichenisation), juckt ebenfalls stark. Die gesteigerte Lichtempfindlichkeit kann nicht immer nachgewiesen werden.

Insbesondere *Epstein* wies darauf hin (7), dass 1. Bestrahlung *vorher* krank gewesener Hautgebiete nach einigen Stunden Prurigo provoziert an bestrahlten und nichtbestrahlten, aber vorher krank gewesenen Stellen (*Herdreaktion*); vorher intakte Haut reagierte nicht. 2. Wurde *normales* Hautgebiet, das auch früher nicht krank gewesen war, bestrahlt, so entstand überhaupt keine Prurigo, oder erst nach 5—9 Tagen, auch in vorher krank gewesenen, aber nicht bestrahlten Gebieten. Der Prurigo-Reaktion geht stets ein Erythem voraus, die beiden laufen ungefähr parallel. In einem Fall (179) wurde die Prurigo durch gelb-rotes Licht verursacht, das gewöhnlich kein Erythem erzeugt, in diesem Falle aber erythematogen wirkte.

In den meisten Prurigo aestivalis-Fällen kann *kein Porphyrin* nachgewiesen werden, es gibt aber Ausnahmen. In einem porphyrinnegativen Fall wurde Krankenserum in weiße Ratten injiziert, nach Bestrahlung trat Ödem,

Jucken, Erregung auf und nach 20 Min. endeten die Tiere (180). Möglich, dass es sich in diesem Falle um echte allergische Übertragung gehandelt hat, denn es gelang nicht photodynamische Substanzen nachzuweisen. *Epstein* (7) berichtet über 2 positive Übertragungen bei Prurigo aestivalis: in einem Fall entstand am 8—9. Tag eine prurigoartige Veränderung, im anderen Falle tritt nach 7—15 Stunden eine urtikarielle Reaktion auf.

Das Vorkommen der übrigen, hier nicht erwähnten Kriterien ist fraglich. Bei Prurigo aest. konnte keine hämoklasische Krise festgestellt werden (181). Sensibilisierungs- und Desensibilisierungsphasen können miteinander abwechseln.

Urticaria solaris, Ekzema solare und Prurigo aestivalis bilden eine zusammengehörige Gruppe, mit vielen Übergängen untereinander, weshalb *Hausmann* und *Haxthausen* (182) die Erkrankungen unter dem Namen *polymorphe Photodermatosen* zusammenfassten. Manche als Lichturticaria erscheinende, bzw. zum Teil hierher gerechnete Fälle sind eher erythematöse-ekzematöse-pruriginöse Photodermatosen. An solchen Kranken löst die Lichtprobe zumeist tagelang dauernde, mehr oder minder urtikarielle-ödematöse Spätreaktion aus; die Grenze gegen reine Lichturticaria ist verschwommen.

### III. Theorie der physikalischen Allergie.

#### Frage des sekundären Allergens.

Schliesslich soll die Frage aufgeworfen werden, wie die physikalische Allergie zustandekommt, richtiger, ob die gangbaren *neueren Allergietheorien auf physikalische Allergie anwendbar sind?* Nach diesen Theorien ist in der Antikörperbildung die chemische Struktur, die determinante Gruppe des Allergens entscheidend. Die Theorie von *Pauling* (183) geht von der Hypothese aus, dass der stereochemischen Konfiguration des Antigens eine ähnliche sterische Konfiguration des Antikörpers entspricht. Demgemäss legt sich die starke polare Gruppe des Antigenmoleküls dem Globulinmolekül an und ändert dessen Produktion in der Weise, dass das Globulin ebenfalls die Form der Polargruppe des Antigenmoleküls annimmt. Mit anderen Worten: an der Oberfläche des Globulins verteilen sich die chemischen Gruppen derart, dass sich das neue Globulinmolekül räumlich und in Bezug auf Verteilungen der Ladungen der determinanten Gruppe des Allergens vollkommen anpasst, bzw. eine Gruppe gegensätzlicher Ladung bildet. Diese neue chemische Konfiguration ist der Antikörper, der sich von der Zelle abtrennt und stets neugebildet wird. Besitzt daher dieser Antikörper identische Konfiguration mit dem Allergen, so kann zwischen beiden eine Verbindung zustande kommen und es entsteht die Allergen-Reaginreaktion.

Auf chemische Substanzen, bzw. auf chemisch bedingte Allergien sind diese und ähnliche Vorstellungen gut anwendbar. Schwierigkeiten tauchen

nur dann auf, wenn mit der Theorie auch physikalische Allergien erklärt werden sollen, denn physikalische Allergene können mit dem Reagin in keine, sei es noch so lockere Bindung treten. Deshalb nahm man Zuflucht zur Aushilfstheorie der *sekundären, endogenen Allergene*; dies bedeutet, dass unter Wirkung physikalischer Allergene im Organismus zunächst ein spezifisch eingestelltes sekundäres Allergen produziert wird, das dann mit dem Reagin in Verbindung tritt.

Diese Theorie, welche die meisten Autoren, die sich mit physikalischer Allergie beschäftigen, annehmen (184, 166, 32, 185, 9, u. a.), erscheint ziemlich plausibel, sekundäre Allergene wurden aber bisher *nicht* nachgewiesen. Dagegen spricht auch, dass bei passiver Übertragung physikalischer Allergien die Art und Weise der Entstehung der Sekundärallergene im Test-Individuum schwer zu erklären ist, wenn wir nur nicht annehmen wollen, dass im Krankenserum *mit dem Reagin gleichzeitig auch das Sekundärallergen übertragen wird*. Letzteres müsste also fast ständig im Blut zirkulieren, auch dann, wenn das Blut zur Übertragung *vor* der physikalischen Einwirkung entnommen wird. Oder aber es müsste vorausgesetzt werden, dass unter Wirkung relativ geringfügiger physikalischer Reize, die zur Durchführung passiver Übertragungen genügen, das zur spezifischen Bindung geeignete »Allergen« *in jeder normalen, zur Übertragung geeigneten Testperson binnen Minuten ebenfalls entstehen kann*.

Dieser Auffassung, welche früher auch von uns als weniger wahrscheinlich erwähnt wurde, schlossen sich neuerdings mehrere Autoren (34, 168, 35) an, indem sie annehmen, dass sich auf geringfügige physikalische Einwirkungen *in jeder Haut* Änderung irgend eines Zelleiweisses oder einer anderen »pro-urtikariogenen« Substanz einstellen kann; es entstehen hochmolekuläre urtikariogene Substanzen und in gewissen, wenn auch seltenen Fällen, vermag diese veränderte autogene Substanz zur Sensibilisierung, bzw. Reaginbildung führen. Wird daher bei passiver Übertragung reagenthaltendes Serum vorher injiziert und später die Testperson bestrahlt oder einer Kälte Wirkung ausgesetzt, so ist in der Tat leicht vorstellbar, dass eine in der Haut auf Bestrahlung oder Kälte auftretende veränderte autogene Substanz als Allergen urtikarielle Reaktion auslöst. Für diese Annahme sprechen auch Versuche von *Kritschewski* (185): wird aus der Haut von physikalisch Allergikern Autolysat verfertigt und homologer physikalischer Einwirkung ausgesetzt, so verursacht es bei intrakutaner Anwendung grössere entzündliche Reaktion als ein Kontrollautolysat.

Anhänger des Sekundärallergens glaubten starke Stütze zu finden in Versuchen *Karádys* (186), dem es gelang, bei Meerschweinchen mit Kälte-Wärmereizen Sekundärallergenen entsprechende »Autoantigene« nachzuweisen, namentlich Eigenserum in Allergen umzuwandeln, damit zu sensibilisieren und auch anaphylaktischen Schock auszulösen. In seinen Versuchen wurden aber Temperaturen appliziert ( $-5^{\circ}$  und  $+56^{\circ}$ ), welche in der Pathologie

der menschlichen physikalischen Allergie wegen Nekrose verursachender Wirkung nicht in Betracht kommen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass das Eigenserum bereits an und für sich dem Körper »fremd« sein und gelegentlich auch ohne jegliche thermische Eingriffe sensibilisieren kann.

Insbesondere verändert sich aber das Blutserum, falls es thermischen Einwirkungen ausgesetzt wird: 15—30 Min. bei 56—58° lässt Stoffe entstehen, welche die urtikariogene Wirkung *jedes* inaktivierten Serums gegenüber nicht-erwärmtem Serum intensiv steigern (37). Es gelang aber *Karádys* Versuche nicht, zu erhärten (187, 188), ihre Verwendbarkeit in Erklärung physikalischer Allergien ist daher fraglich.

Bei genauerer Analyse des Problems der Sekundärallergene, gibt es zweifelsohne Argumente, welche *für* und solche, welche *dagegen* sprechen. *Dafür* spricht: 1. Die bisher allgemein anerkannte allergische Theorie, derzufolge kein physikalischer Reiz Glied der allergischen Reaktion darstellen kann, sondern nur irgendein chemischer Stoff.

2. *Kritschewski's* positive Hautproben (185), ferner die oben skizzierten Kälte-Wärme- und Serumversuche weisen gewissermassen auch auf Sekundärallergene hin.

3. In Lichturticariafällen (9, 35, 98, 135) tritt die Quaddel auf Strahlen derselben Wellenlänge auf, welche auch im passiven Übertragungsversuch die urtikarielle Reaktion ausgelöst haben, es handelt sich daher bei beiden wahrscheinlich um dieselbe lichtabsorbierende Substanz.

4. *Scharfe Grenze* mancher physikalischer Urticarien. Die scharfe Begrenzung der Lichturticaria lässt nämlich die Folgerung zu, dass das Sekundärallergen nur eine nicht, oder nur kaum diffundierende urtikariogene Substanz sein kann. Hier knüpft sich dann die Frage der *Diffusions-* oder *Nichtdiffusionsfähigkeit* des Sekundärallergens an. Die weiter unten beschriebenen Versuche, vorausgesetzt, dass von einem Sekundärallergen überhaupt die Rede sein kann, unterstützen eher die erstere Annahme, d. h. die Diffusionsfähigkeit. (s. auch S. 71).

*Gegen* Annahme eines Sekundärallergens sprach bisher die *Erfolglosigkeit der umgekehrten passiven Übertragung*, d. h. wenn zuerst die physikalische Einwirkung: Kälte oder Lichtbestrahlung und nachher Injektion des reaginenthaltenden Serums appliziert wird, besonders in Fällen, bei welchen die übliche Prausnitz—Küstner-Reaktion gelungen ist. Aus Begegnung des auf physikalische Reize erzeugten, ob diffundierenden, oder nichtdiffundierenden Sekundärallergens und *nachher* sofort, oder auch später injizierten Reagens müsste nämlich die urtikarielle Reaktion ebenso entstehen, wie wenn sich vorher appliziertes Reagin später mit dem Sekundärallergen trifft. Bisher blieb sowohl bei Lichturticaria und Urticaria fact., als bei Kälteurticaria (55) die umgekehrte passive Übertragung, wenigstens mit Blutserum (die Sera wurden wiederholt, unter verschiedener Abänderung der experimentellen Bedingungen: sofort, nach einer viertel, halben und 24 Stunden injiziert) bisher

erfolglos. In einem Wärmeurticariafall (125) ist zwar die umgekehrte Übertragung mit Blaseninhalt gelungen, der Versuch ist aber schwer zu beurteilen, da es sich um eine Spätreaktion handelte. In jüngster Zeit ist aber auch die umgekehrte passive Übertragung einwandfrei gelungen: in einem Wärme-Ermüdungsurticariafall (42) (s. S. 105.) und in einem Urt. sol.-Fall (135) (s. S. 113.), was allerdings eher für das Vorhandensein eines Sekundärallergens spricht. Im Ermüdungsurticariafall ist aber ausserdem mit dem Entstehen von »Ermüdungsstoffen« a priori zu rechnen, d. h. hier fungierte wahrscheinlich als Allergen weniger die Wärme, als eine autogene chemische Substanz. Auch *Kritschewski* (185) berichtet über gelungene Übertragung in Kälteallergien, sowohl in der üblichen, als in *umgekehrter* Weise auf weisse Ratten, die Resultate sind aber schwer zu beurteilen, da es sich um hämorrhagische Entzündung innerer Organe handelt, was den Gedanken eines Sanarelli—Shwarzman-Phänomens aufwirft.

Zur Entscheidung des Problems sind weitere Versuche notwendig. Von diesen erscheint am wichtigsten die *Fernausslösung der passiven Übertragung*, bzw. ihr Erfolg oder ihre Erfolglosigkeit in physikalischen Allergien. Sie blieb erfolglos im eigenen (33) und anderen (9, 35) Prausnitz—Küstner positiven Lichturticariafällen und gelang auch in unseren Kälteurticariafällen nicht, trotz wiederholten Versuchen — die Krankenserumquaddeln wurden zumeist an der Beugeseite des Oberarms dicht nebeneinander halbkreisförmig angelegt und der Unterarm verschiedenen Kältewirkungen (Eis, kaltes Wasser) ausgesetzt — an Testpersonen, die sich vorher als reaktionsfähig erwiesen und auch *nachher* an den Seruminjektionsstellen (am Oberarm) auf unmittelbare Kälteeinwirkung positiv reagierten (55). Gelingt also die Fernauslösung *nicht*, wie dies in obigen Versuchen der Fall war, so kann das für Anhänger des Sekundärallergens bedeuten, dass es nicht diffusionsfähig ist, daher auch keine Fernreaktion auszulösen imstande ist. Es kann aber auch einfach bedeuten, dass kein Sekundärallergen vorhanden ist; nur ist dann die Frage, warum die unmittelbare Wirkung des abgekühlten Blutes ähnlich wie in Abbindungsversuchen nicht zur Geltung kommt, schwer zu beantworten. Vielleicht ist an Testpersonen die angewendete Abkühlung nicht genügend intensiv zur Fernauslösung, d. h. es erwärmt sich das Blut, bevor es die passiv sensibilisierten Stellen erreicht. Falls wir schliesslich auf *diffusionsfähiges* Sekundärallergen denken, von dem anzunehmen ist, dass es äusserst leicht in der Haut entsteht, so müsste die Fernauslösung ebenso gelingen, wie bei der üblichen Prausnitz—Küstner-Übertragung, von der bei physikalischer Urticaria bekannt ist, dass sie im positiven Falle leicht, schnell, auf verhältnismässig schwache physikalische Reize, an derselben Teststelle auch wiederholt zustandekommt.

Bei Anwendung eines Kunstgriffes (s. S. 92.) gelang zwar die Fernauslösung an einer Testperson, indem reagenthaltiges Serum von Kälteurticariakranken am *Rücken in vorher eisgekühlte* Stelle injiziert, auf den Unterarm

appliziertes kaltes Wasser, bzw. Eis nach 24 Stunden typische urtikarielle Reaktion auslöste und Wiederholung des Versuches an derselben Testperson ähnliches Resultat ergab; an anderen Testpersonen gelang aber bisher diese modifizierte Fernauslösung nicht, obwohl sie, wie Vorversuche zeigten, zum Nachweis von Kältereaginen geeignet waren.

Die *Abbindungsversuche*, d. h. physikalische Einwirkung auf total abgebundenen Arm, Auftreten der Symptome nur nach Lösung der Ligatur, sprechen eher für ein diffusionsfähiges Sekundärallergen. Bisher wurden derartige Versuche mit nur Kälte und Wärme (Anstrengung) mit positivem Resultat erzielt. Diese »Fernreaktionen« können entweder durch Verschleppung eines diffundierbaren Sekundärallergens, oder einfach durch in die allgemeine Zirkulation gelangendes abgekühltes, bzw. erwärmtes Blut erklärt werden. Allerdings ist bei Anstrengungsurticaria mit Bildung von »Ermüdungsstoffen« zu rechnen.

Gegen Sekundärallergen spricht auch die *Neutralisationsreaktion*. Physikalisches Allergen vermag Reagin ebenfalls zu neutralisieren, wenn auch nicht leicht, sowohl in vivo, als in vitro. Im eigenen Lichturticariafall (33) rief vorher bestrahltes Krankenserum im passiven Übertragungsversuch deutlich schwächere Quaddel, als das nicht bestrahlte (im Dunkeln gehaltene) Serum hervor; hier spielte sich also die Neutralisation, zumindest zum Teil, in vitro ab. Über ähnliche Beobachtung wird bei Lichturticaria und in einem Wärmeurticariafall berichtet (168, 98, 135, 134). Nach der Theorie des Sekundärallergens müsste man in solchen Fällen annehmen, dass es auch in vitro entsteht, denn Reaginneutralisation ist nicht Aufgabe der Lichtstrahlen bzw. der Wärme, sondern des durch physikalische Reize ausgelösten Sekundärallergens. Aber dann müsste auch angenommen werden, dass Sekundärallergen relativ leicht diffundiert, denn es gelangt auch in die Blutzirkulation oder entsteht auch im Blut. Vielleicht erscheint aber die Annahme weniger gezwungen, dass bei Neutralisierung der physikalische Reiz das passende Reagin unmittelbar, ohne vermittelnden Faktor inaktiviert. Im Lichtfall würde das bedeuten, dass der Lichtabsorber in vitro derselbe ist, wie beim Kranken und im passiven Übertragungsversuch.

Bemerkt sei, dass bei Kälteurticaria die Neutralisation bisher nicht gelungen ist. In Fällen mit positiver Prausnitz—Küstner-Reaktion inaktivierte Kälte die Reagine nicht (85): tagelanges Aufbewahren von Krankenserum im Eisschrank, oder Erfrierenlassen des Serums schwächte nicht, bzw. in einigen Versuchen nur kaum den Reaginspiegel (55). Erfolglosigkeit der Neutralisation spricht aber in diesen Fällen nicht unbedingt für Sekundärallergene (85), denn sie bedeutet eventuell nur soviel, dass Kältereagine, ähnlich den Reaginen im allgemeinen sehr resistent sind, im Eisschrank durch Monate aufbewahrt werden können.

Es wäre aber verfehlt zu verallgemeinern, denn das Reagin (im Serum) verliert manchmal schnell seine Aktivität. Dieser Gegensatz in Bezug auf

Resistenz der Reagine zeigt sich bis zu gewissem Grade interessanterweise auch in der *In vivo-Neutralisierung*. Es wurde nämlich in Lichturticariafällen beobachtet (9, 98), dass passiv sensibilisierte Hautstellen nach »volle Reaktion« produzierender Exposition erschöpft sind, es ist sogar gelungen auf umgekehrtem Wege die Lichtreagine zu neutralisieren (135) (s. S. 113.), wohingegen in unseren Kälteurticariafällen nach der ersten kräftigen Auslösung der Prausnitz—Küstner-Reaktion die weitere Auslösung — in 24-stündigen Abständen — *wiederholt* gelungen ist. Allerdings stellt *Baer* fest (98), dass bei neuerlicher Untersuchung ihres Falles derart hoher Reagentiter gefunden wurde, dass die passiv sensibilisierte Hautstelle nach  $\frac{3}{4}$  Erythemdosis nicht erschöpft wurde. Er weist mit Recht darauf hin, dass Neutralisationsphänomene in erster Linie von Quantität der Reagine und von Intensität der Bestrahlung abhängen. Ausserdem zeigten Serumreagine des Urticaria sol.-Falles bei Nachuntersuchung auch grössere Stabilität, indem sie sich noch nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten als übertragbar erwiesen. Es scheint nach diesen Erfahrungen die Stabilitätsfrage der Reagine u. a. Funktion der Mengenverhältnisse zu sein.

Die *scharfe Begrenzung* der Hautreaktionen bei Urticaria solaris, factitia und e frigore kann, wie bereits erörtert, für *und* gegen die Theorie der Sekundärallergene verwendet werden. Tritt an die Stelle des physikalischen Reizes sekundäres Allergen, so müsste erwartet werden, dass sich die Grenzen physikalischer Urticarien an der Stelle der Einwirkung ebenso unregelmässig gestalten wie bei chemischen Substanzen, und auch disseminierte Herde müssten auftreten. Andererseits sehen Autoren (9) gerade in der scharfen Begrenzung Beweise für die Existenz des Sekundärallergens und für dessen Indiffusibilität, was aber andere Versuche zu widerlegen scheinen (s. S. 71.).

Es gibt vielleicht noch ein theoretisches Moment, das gegen das Sekundärallergen spricht, u. zw. die *normale physikalische Entzündung*. Benötigt die Erklärung der Lichturticariagenese eine urtikariogene Substanz, das sekundäre Allergen, so wären eigentlich auch zur Entstehung eines Lichterythems entzündungserregende »sekundäre« erythematogene Substanzen notwendig, die das Freiwerden der Gewebssubstanzen vermitteln, da doch beide Entzündungen sind, beide scharfrandig sind, beide eine lichtabsorbierende Substanz benötigen und schliesslich beide durch Freisetzung von Gewebs(H-)substanzen bedingt sind. Nach Meinung der meisten Autoren, die sich mit Entzündung befassen, ist aber zur Entstehung eines Lichterythems keine vermittelnde Substanz notwendig, das Licht setzt das Freiwerden der Gewebssubstanzen unmittelbar in Gang, unabhängig davon, welche Gewebssubstanzen in der Lichtentzündung eine Rolle spielen (H-Kolloide?).

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Kälteurticaria. Bei allergischer Kälteurticaria, mit nachweisbaren Reaginen, denken Anhänger des Sekundärallergens offenbar ebenfalls an eine sekundäre urtikariogene Substanz, bei nichtallergischer Kälteurticaria wäre aber dies überflüssig, denn in nichtaller-

gischen Entzündungen setzt physikalischer Reiz H-Substanzen unmittelbar frei. Falls daher von zwei vollkommen *identischen*, bzw. verwandten Krankheitsformen bei einer sekundäre vermittelnde Substanzen nicht erforderlich sind, so kann das Zustandekommen der anderen ebenfalls ohne sie vorstellbar sein.

Noch eine lichtallergische Theorie soll erwähnt werden. Nach *Epstein* (7) ist bei photoallergischen Individuen ausser dem Reagin ein *Pro-Antigen* vorhanden, das an Zellen fixiert, aber auch zirkulieren kann (im letzteren Falle kann es sich nur um eine diffundierende Substanz handeln). Dieser Phase geht die Sensibilisierungsperiode voraus, in der aus Pro-Antigen, so oft es der Wirkung des Lichtes ausgesetzt ist, Antigen wird, das dann die Reaginbildung auslöst. Lichtentzündung entsteht nur dann, wenn sich auf Lichtwirkung *Pro-Antigen vorher in Antigen umwandelt*, denn nur letzteres verbindet sich mit Reagin. Diese Theorie entspricht im grossen und ganzen der Annahme eines diffundierenden Sekundärallergens. Die Hauptabweichung von der oben skizzierten Sekundärallergen-Theorie besteht in Erklärung der gelungenen passiven Übertragung. Nach *Epstein* (7) gelangt mit Krankenserum nicht nur Reagin, sondern auch offenbar im Blut ständig vorhandenes Pro-Antigen in die Haut der Testperson. (Diese Möglichkeit, dass nämlich bei Annahme eines Sekundärallergens in passiver Übertragung mit dem Krankenserum in irgend einer Form auch das Allergen übertragen werden kann, wurde bereits erwähnt (33).) Licht aktiviert dann das Pro-Antigen zum Antigen, worauf Bindung mit Reagin und Entfaltung klinischer Symptome stattfinden kann.

*Zusammenfassend* kann festgestellt werden, dass die mitgeteilten Erfahrungen und Versuche schliesslich nicht genügen, die Frage zu entscheiden, ob in der physikalischen Urticaria, im allgemeinen in physikalischer Allergie Sekundärallergene eine Rolle spielen oder nicht. Die Beweise und Gegenbeweise halten sich so ziemlich die Waage, zur Klärung der Frage sind jedenfalls weitere Untersuchungen notwendig.

Wenn auf Grund des bisher gesagten manche Autoren die Theorie des Sekundärallergens ablehnen, so muss an deren Stelle eine *andere Theorie* aufgestellt werden. Hier gibt es *zwei Möglichkeiten*: entweder akzeptiert man die bisherige Theorie der chemischen oder chemisch-physikalischen Bindung zwischen Allergen und Reagin, die sich für chemische Allergien im höchsten Masse bewährt hat, und sucht zur Erklärung physikalischer Allergien eine andere Theorie, oder aber soll im Sinne einer *einheitlichen biologischen Auffassung*, was vielleicht richtiger ist, eine neue Theorie aufgestellt werden, die sich zur Erklärung sowohl chemischer, wie physikalischer Allergien eignet.

So entstand die *Theorie der Reaginaktivierung*, welche zuerst 1938 publiziert wurde (189). Nach dieser Theorie tritt das Allergen in keinerlei chemische bindung mit dem Reagin ein, sondern der physikalische Reiz wirkt *spezifisch* auf eine in den Zellen ruhende *präformierte Substanz (Proreagin genannt)*,

aktiviert sie zum Reagin und das aktivierte Reagin setzt dann als *Katalysator, oder organisches Enzym* das plötzliche Freiwerden von H-Substanzen in der Zelle in Gang, wodurch das Auftreten klinischer Symptomen ausgelöst wird. Dieser Auffassung stehen keine besondere Hindernisse im Wege, denn physikalische Aktivierungen kommen in der Natur öfters vor, ich erinnere nur an die Entstehung des D-Vitamins unter Wirkung der UV Strahlen.

*Ehrlich* spricht (164) ebenfalls von Reaginaktivierung. Ausserdem erleichtert die Annahme der Theorie, dass Enzyme, Biokatalysatoren im heutigen Sinne nicht so sehr für selbständige Substanzen, als eher für Effekte gehalten werden und demzufolge »sind die meisten Proteinstrukturen als Enzyme zu betrachten« (190).

Wenn angenommen werden kann, dass physikalische Reize (Allergene) zur Entstehung von Sekundärallergenen im Organismus Anlass geben, welche infolge ihrer Nichtdiffusionsfähigkeit und ihres Allergencharakters von hochmolekulärer Struktur sein müssen, so kann ebenso vermutet werden, dass physikalische Reize an und für sich in die Plasmasynthese einzugreifen und während der Bildung der  $\gamma$ -Globuline dieselben Veränderungen hervorzurufen imstande sind, wie chemische Substanzen, d. h. auf physikalische Reize können wahrscheinlich ebenfalls hochmolekuläre modifizierte  $\gamma$ -Globuline (Reagine) mit spezifischem Charakter, ohne Mitwirkung eines Sekundärallergens, entstehen. Voraussetzung ist natürlich, dass sich Reagin auch *in der Haut* bilden kann, da physikalische Reize in der Mehrzahl (mechanischer Reiz, Kälte zumeist, Licht) an der Einwirkungsstelle (in der Haut) lokalisiert bleiben. Antikörperbildung als Funktion des RES kann überall stattfinden, wo Makrophagzellen vorhanden sind, also auch in der Haut (191, 192). Die Wahrscheinlichkeit bezüglich Teilnahme der Haut in der Antikörperbildung wird ausserdem durch verschiedene Versuchsergebnisse unterstützt (Überlegenheit der Epicutan-Cutan-Intracutansensibilisierung; bei punktförmiger, bzw. Depotsensibilisierung das frühere Überempfindlichwerden der Umgebung vor allgemeiner Sensibilisierung, usw.).

Die strenge Spezifität bedeutet, dass nur mit entsprechenden determinanten Gruppen ausgerüstete Reagine durch den physikalischen Reiz aktiviert werden können. Bei Lichtallergien (Lichturticaria) müsste vermutet werden, dass das Reagin das Licht absorbiert — eine Möglichkeit, worauf auch andererseits (34) hingewiesen wurde.

Am nächsten steht der Aktivierungstheorie die Auffassung von *Burnet* (193), derzufolge das Allergen in die Fermentsynthese des Globulins sich einschaltet. Es entstehen unter Wirkung des Allergens veränderte intrazelluläre Proteinase und diese modifizierten Enzyme synthetisieren dann die Antikörper, welche, wenn einmal die Zelle — ob Lymphozyten, Plasmazellen, oder andere Zellen des RES — dazu spezifisch eingestellt ist, ohne neuerlichen Allergenkontakt stets neugebildet werden. Der Antikörper kann demnach als

ein adaptiertes Enzymsystem angesehen werden, bzw. als Produkt, das infolge des veränderten Enzymsystems zustande kommt (194). Der Unterschied zwischen der Aktivierungs-(189, 33) und der Theorie von *Burnet* (193) besteht vielleicht darin, dass bei der ersteren auch die Reagine selbst als modifizierte, neu entstehende Enzyme aufgefasst werden.

Es handelt sich vorläufig um eine *Hypothese*, die uns — nach *Har-kavy* (130) — um keinem Schritt dem Verständnis der physikalischen Allergie näherbringt, es darf aber nicht vergessen werden, dass die anderen Theorien ebenfalls auf mehr oder minder hypothetischem Boden ruhen, und vor Klärung der Antikörperfrage wird das ganze Problem schwer lösbar sein. Die Aktivierungstheorie besitzt bisher zweifelsohne nicht die entsprechende experimentelle Basis, wir wissen namentlich nicht, *ob ein physikalischer Reiz in die Antikörperbildung einzugreifen*, bzw. eine solche Bildung *in Gang zu setzen* imstande ist. Was bisher bekannt ist, ist grösster Wahrscheinlichkeit nach folgendes :

1. Antikörper sind veränderte Serumglobuline, hauptsächlich  $\gamma$ -Globuline (Immunglobuline), bzw. vom Serumglobulin nicht abtrennbare Substanzen.

2. Immunglobuline werden in Zellen produziert (RES, Lymphocyten, Makrophagssystem).

3. Der antigene Reiz modifiziert nicht bereits fertige Serumglobuline, sondern schaltet sich — auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse — eher in die Produktion, in die Synthese der Serumglobuline ein, und während dieser Bildung wird irgendeine modifizierende Wirkung entfaltet.

Ob diese Modifizierung chemische Strukturänderung, oder eher im Sinne der Theorie von *Pauling* (183) nur Änderung in der Konfiguration der Molekularstruktur der Proteine (geometrische Konfiguration? (195), oder aber, den neuesten Auffassungen gemäss (189, 33, 193, 194), katalytischen Prozess, bzw. enzymatische Adaptation der sensibilisierten Zelle bedeutet, mag dahingestellt sein. Es ist aber jedenfalls fraglich, ob solche Änderungen in der Produktion der Serumglobuline auch physikalische Reize auszulösen imstande sind, bzw. ob dazu der physikalische Reiz allein genügt, oder noch eine im Körper auf physikalische Einwirkung entstehende Substanz, das sekundäre Allergen nötig ist. Die künstliche Antikörperbildung *in vitro* (falls es sich tatsächlich um Antikörper handelt) wurde allerdings ausser Beigabe von Haptenen (Azofarbstoffe usw.) zu den  $\gamma$ -Serumglobulinen eben durch Wärme (57—65°) erreicht (196) und auch zur Erzeugung der *In vitro*-Antikörper von *Kuzin* und *Newrejeva* (197) (Methylenblau- $\gamma$ -Globulin, usw.) war eine Temperatur von 57° notwendig.

Welche Theorie schliesslich im Sinne der einheitlichen biologischen Auffassung sowohl die chemischen, wie die physikalischen Allergien am besten und befriedigendsten erklären wird, können nur weitere Versuche entscheiden.

#### IV. Zusammenfassung

Die durch physikalische Einwirkungen hervorgerufene allergische Hautmanifestationen sind in klinischer, pathoanatomischer Hinsicht mit den durch chemische Allergene bedingten ähnlichen Veränderungen identisch. Unterschiede ergeben sich: 1. Im *Wege der Einwirkung*. Von physikalischen Reizen wirkt der mechanische und Lichtreiz stets äusserlich, thermische können auch innerlich wirksam sein. 2. *Art der Einwirkung*. Physikalische Reize erreichen auch durch unversehrte Haut das Stratum papillare, können daher urtikariogen wirken. An normaler Haut verursachen zwei Faktoren: die entzündungserregende physikalische Einwirkung *und* H-Substanzen die Entzündung. Die urtikariogene Wirkung verschiedener chemisch-physikalischer Reize hängt im allgemeinen von der entzündungserregenden Wirkung der freigesetzten gefässerweiternden Gewebssubstanzen ab.

In der *allergischen* Entzündung wirkt ein dritter Gewebsfaktor: das spezifische *Reagin* mit. Somit übernimmt die Allergen-Reaginreaktion die Rolle des entzündlichen Reizes. In physikalischen Allergien besorgt das, durch physikalische Reize aktivierte, Reagin die Freisetzung von Gewebssubstanzen. Die Mitwirkung eines 4. Gewebsfaktors, des endogenen Sekundärallergens ist möglich, bisher aber nicht nachgewiesen.

3. *Lokalisation*. Bei mechanischen und Lichteinwirkungen ist die Entzündung scharf begrenzt, Fernwirkungen kommen nicht vor. Bei thermischen Einwirkungen kann die Entzündung scharfrandig sein und auch Fernreaktionen kommen vor, falls Kälte-Wärme mit dem Lymphstrom weiterbefördert wird.

Die *Kriterien* physikalischer Allergien sind dieselben wie bei den chemischen Allergien. Die passive Übertragung der Reagine gelingt verhältnismässig selten; sind aber die übrigen Kriterien vorhanden, so kann das Krankheitsbild auch ohne dieses Kriterium als allergisch angesehen werden. In solchen Fällen kann angenommen werden, dass die Reagine, ähnlich wie in den Fixausschlägen stärker zellgebunden sind.

*Theorie der physikalischen Allergie*. Nach Auffassung vieler Autoren bildet sich zunächst ein Sekundärallergen, bzw. *Pro-Antigen*. Dieses konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Die Erfolglosigkeit der umgekehrten passiven Übertragung und der Fernauslösung in der Prausnitz—Küstner-Reaktion im allgemeinen spricht u. a. eher gegen das Sekundärallergen. Wahrscheinlicher erscheint, dass physikalische Reize das Reagin *aktivieren*, was — als Vorbedingung für das Erscheinen klinischer Symptome — das plötzliche Freiwerden der H-Substanzen in Gang setzt. Es kommen demnach zwei Haupttheorien in Betracht: die *Sekundärallergen-* und die *Aktivierung* (Katalysator-Enzym) theorie; alle erzielten Untersuchungsergebnisse werden von diesem Gesichtspunkt aus beurteilt. Die Frage ist derzeit nicht zu entscheiden.

## LITERATUR

1. *Bikov K. M.*: Szovjet Orv. Tud. Beszámoló 1950. 118.
- 1/a. *Ebbecke U.*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 169 : 1. 1917, 199 : 197. 1923.
2. *Lewis Th.*: Heart 11 : 119. und 151. 1924. The blood vessels of the human skin and their responses. London. 1927.
3. *Török L.* und Mitarbeiter : Ann. Dermat. 9 : No. 7, 8, 9. 1938.
4. *Bray G. W.*: Recent advances in allergy. London. 1934.
5. *Lewis Th.*: Clinical Science. London. Shaw. 1934.
6. *Wucherpennig V.*: Arch. f. Dermat. 156 : 520. 1928.
7. *Epstein St.*: J. Investig. Dermat. 5 : 187, 225, 285, 289. 1942.
8. *Abramson H. A.*: Am. College of Allergists. 1947 nov. Course No. 13.
9. *Sulzberger M. B.* und *R. L. Baer*: J. Investig. Dermat. 6 : 345. 1945.
10. *Kenedy D.*: Giorn. ital. Dermat. 79 : 99. 1938. Gyógyászat 1938. No. 37.
11. *Rajka E.*: Bőrgyógy. Szemle 1949. 193.
12. *Chmel L.* és *Hegyí E.*: Bratislavské lek. Listy 1948. 119.
13. *Strehler E.*: Schweiz. med. Woch. 1949. 144.
14. *Mackenzie S. M.* und *L. B. Baldwin*: Proc. Soc. Exp. Biol. 18 : 214. 1921; Arch. Int. Med. 1921. 722.
15. *Cooke R. A.*: J. Immunol. 7 : 219. 1922.
16. *Török L.*, *Lehner E.* und *F. Urbán*: Krankheitsfrschg. 1 : 571. 1925.
17. *Seeberg G.*: Acta Dermat. ven. 28 : 331. 1948.
18. *Rajka E.*: Ann. Inst. d'Actinol. 1933. 248.
19. *Duke W. W.*: J. A. M. A. 80 : 1835. 1923, 81 : 886. 1923.
20. *Frei W.*: Arch. f. Dermat. 151 : 67. 1926.
21. *Rajka E.*: Ztbl. Hautkrkh. 40 : 462. 1932; Corp. Icon. Morb. Cutan. Budapest 1938.
22. *Rajka E.* und *A. Asbóth*: Bőrgy. Szemle 1948. 129; Ann. Dermat. 1949. 149.
23. *Vallery—Radot P.* und *P. Blamoutier*: cit. *P. Vallery—Radot* und *Rouquès* 30.
24. *Harris K. E.*, *Lewis Th.* und *J. M. Vaughan*: Brit. Med. J. 1928. 3541; Heart 14 : 305. 1929.
25. *Lehner E.*: Klin. Wochschr. 8 : 306. 1929.
26. *Bray G. W.*: J. Allergy 3 : 367. 1932.
27. *Horton B. T.* und *G. E. Brown*: Am. J. Med. Sc. 178 : 191; J. Allergy 1 : 193. 1930; Tr. A. Am. Physicians 47 : 353. 1932.
28. *Berlin Ch.*: Acta Dermat. ven. 20 : 77. 1939.
29. *Widal F.*, *Abrami P.* und *E. Brissaud*: Sem. Méd. 1912. 513; C. r. Soc. Biol. 1913. 429, 951; Press. Méd. 1921. No. 19.
30. *Vallery—Radot P.* et *L. Rouquès*: Les Phénomènes du Choc. Masson. Paris 1930.
31. *Fiessinger N.* und *A. Gajdos*: Urticaire et Histamine. Vigot. Paris. 1937.
32. *Urbach E.*: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien. 1635. Allergy. London. 1944. Heinemann.
- Urbach E.* und *P. M. Gottlieb*: Allergy. Grune a. Stratton. New York. 1946.
33. *Rajka E.*: J. Allergy 13 : 327. 1942; Orvosképzés 1943. 230; s. ausserdem 126.
34. *Blum H. F.*, *Baer R. L.* und *M. B. Sulzberger*: J. Invest. Dermat. 7 : 99. 1946.
35. *Burckhardt W.*: Dermatologica 94 : 202. 1947; Ärztl. Monatsh. 3 : 627. 1947.
36. *Urbach E.*: Münch. med. Wochschr. 1937. 2054.
37. *Rajka E.* s. *Hajós—Rajka*: Asthma, Ekzem, usw. Budapest. 1944. S. 494.
38. *Günther H.*: Erg. inn. Med. 15 : 620. 1917.
39. *Joltrain E.*: Les Urticaires. Doin. Paris. 1930.
40. *Horton B. T.*, *Brown G. E.* und *G. M. Roth*: J. A. M. A. 107 : 1263. 1936.

41. Luce J.: *Gewerbepathol.* 8: 206. 1937.
42. Rajka E.: *Orvosi Het.* 1949. 620.
43. Rajka E.: *Klin. Wchschr.* 1926. No. 25.
44. Török L. und E. Lehner: *Arch. f. Dermat.* 132: 401. 1921.
45. Jadassohn J.: *Dtsch. med. Wchschr.* 1923. 1544.
46. Ebbecke U.: *Erg. Physiol.* Bd. 22. 1923.
47. Török L. und E. Rajka: *Arch. f. Dermat.* 147: 559. 1924.
48. Rajka E.: *Arch. f. Dermat.* 149: 525. 1925.
49. Török L. und E. Rajka: *Dermat. Wchschr.* 81: 1031. 1925.
50. Lewis Th. und R. Grant: *Heart* 11: 209. 1924.
51. Comel M. und E. Redaelli: *Giorn. ital. Dermat.* 73: 727. 1932.
52. Vallery—Radot P., Krief J. und R. Jacquemaire: *Press. méd.* 32: 517. 1924.
53. Worms W.: *Med. Klin.* 1923. 1087.
54. Lehner E. und E. Rajka: a) *Arch. f. Dermat.* 158: 402. 1929.  
b) *Arch. f. Dermat.* 159: 172. 1930.
55. Rajka E.: Bisher nicht publizierte Versuche, und Rajka und A. Asbóth: *Orvosi Het.* 1949. 353.
56. Comel M.: *Boll. Soc. ital. Sper.* 6: 420. 1931.
57. Liebner E.: *Orvosi Hetilap.* 1934. No. 9.
58. Walzer A.: *Arch. of Dermat.* 18: 868. 1928.
59. Prieto Gay J.: *Ztbl. Hautkrkh.* 43: 281. 1932.
60. Duke W. W.: *J. Allergy* 6: 568. 1935.
61. Tosatti P. M.: *Policlin. Sez. med.* 43: 205. 1936.
62. Feinberg S. M. und S. Friedlaender: *J. Allergy* 16: 296. 1945; *Am. J. med. Sc.* 213: 58. 1947.
63. Kesten B. M.: *Ann. Allergy* 6: 408. 1948.
64. Goodson W. H.: *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* 13: 500. 1938.
65. Jonson E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 39: 561. 1932.
66. Pisacane C.: *Giorn. ital. Dermat.* 73: 821. 1932.
67. Abramson H. A.: *Ann. Allergy* 6: 219. 1948.
68. Hopkins J. G., Kesten B. M. und O. G. Hazel: *Arch. of Dermat.* 38: 679. 1938.
69. Yater W. M. und E. W. Nicklas: *Ann. Int. Med.* 15: 743. 1941.
70. Peters G. A. und B. T. Horton: *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* 16: 631. 1941.
71. Bernstein F.: *Arch. f. Dermat.* 168: 103. 1933.
72. Kile R. L. und H. A. Rusk.: *J. A. M. A.* 114: 1067. 1940.
73. Urbach E., Herrman M. F. und P. M. Gottlieb: *Arch. of Dermat.* 43: 366. 1941.
74. Witherspoon F. G., White C. B., Bazemore J. M. und H. Hailey: *Arch. Dermat.* 58: 52. 1948.
75. Sellei J.: *Ztbl. Hautkrkh.* 33: 811. 1930; *Arch. f. Dermat.* 158: 378. 1929.
76. Horton B. T.: *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.* 2: 276. 1927.
77. Saylor L. L. und I. S. Wright: *Am. J. Med. Sc.* 192: 388. 1936.
78. Kline B. S., Cohen M. B. und J. A. Rudolph: *J. Allergy* 3: 531. 1932.
79. Affolter J.: *Schweiz. med. Wochschr.* 1933. II. 881.
80. Benjamins C. E.: *Nederl. Geneesk. Tijd.* 77: 4461. 1933; 78: 5362. 1934.
81. Liebner E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 34: 406. 1930.
82. Lehner I., Rajka Ö. und L. Bárkán: *Gyógyászat* 1934. 293.
83. Covisa J. S. und Gay Prieto: *Dermat. Wochschr.* 91: 1188. 1930.
84. Lehner E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 41: 199. 1932.
85. Bernstein F.: *Dermat. Ztschr* 64: 242. 1932.
86. Weissenbach R. J. und J. P. Brisset: *Ann. méd.* 32: 333. 1932.

87. *Lehmann W.*: Arch. f. Dermat. 167: 634. 1933.
88. *Kambayashi T.*: Jap. J. Dermat. 33: 82. 1932.
89. *Rikimaru H.*: Jap. J. Dermat. 36: 106. 1934.
90. *Bodenstein E.*: Dissert. Halle 1934.
91. *Pernyés—Pietsch S.*: Ztbl. Hautkrkh. 56: 8. 1936.
92. *Garazsi M.*: Orvostud. Közl. 1944. 62.
93. *Frouchtman R.*: Medicina Rev. Mexic. 27: 278. 1947.
94. *Landsteiner K.* und *M. W. Chase*: Proc. Soc. Exp. Biol. 49: 688. 1942.
95. *Chase M. W.*: Proc. Soc. Exp. Biol. 59: 134. 1945.
96. *Haxthausen H.*: Acta Dermato-ven. 27: 275. 1947.
97. *Chase M. W.*: J. Exp. Med. 86: 489. 1947.
98. *Beal P. L.*: J. Invest. Dermat. 11: 415. 1948.
99. *Lehner E.* und *E. Rajka*: Krankheitsfrschg. 5: 57. 1927.
100. *Osborne E. D.*, *Jordon J. W.* und *N. G. Rausch*: Arch. of Dermat. 55: 309. 1947.
101. *Perry E. L.* und *B. T. Horton*: Am. J. Med. Sc. 214: 553. 1947.
102. *Kallós P.*: Nord. Med. 34: 1015. 1947.
103. *McElin T. W.* und *B. T. Horton*: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 20: 417. 1945.
104. *Notier V. A.* und *G. M. Roth*: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 21: 170. 1946.
105. *Vallery—Radot P.*, *Mauric G.* und *B. N. Halpern*: C. r. Soc. Biol. 140. Nos 13—14. 1946.
- Vallery—Radot M. G.* und *B. N. Halpern*: C. r. Soc. Biol. 140: 480. 1947.
106. *Salén E. B.*: Studien über die Kältehaemoglobinurie. Stockholm. 1925.
107. *Rajka E.*: Bőrgyógy. Sze. 1950. 210.
108. *Jedlička V.* und *J. Král*: Sang 5: 654. 1931.
109. *Walzer M.*: J. Allergy 9: 64. 1937.
110. *Goldberg L. C.*: Am. J. Syph. 31: 163. 1947.
111. *Sigel H.*: Arch. of Dermat. 57: 204. 1948.
112. *Drouet P.* und *M. Véraïn*: C. r. Soc. Biol. 1926. 675.
113. *Nomland R.*: Arch. Dermat. 50: 247. 1944.
114. *Flandin Ch.*: Bull. Soc. méd. Hôp. 1926. 1264.
115. *Peters G. A.* und *J. J. Silverman*: Arch. Int. Med. 77: 526. 1946.
116. *Wolkin J.*, *Goodman J. I.* und *W. E. Kelley*: J. A. M. A. 124: 478. 1944.
117. *Frouchtman R.*: Med. Clin. 10: 395. 1948.
118. *Duke W. W.*: J. A. M. A. 83: 3. 1924.
119. *Mitchell*: Arch. of Dermat. 17: 144. 1928.
120. *Joltrain E.*, *Bénard R.* und *A. Gajdos*: Bull. Soc. franc. Dermat. 44: 1035. 1937.
121. *Grant R. T.*, *Pearson R. S. B.* und *W. J. Comeau*: Clin. Sci. 2: 253. 1936.
122. *Herlitz G.*: Acta Allergol. 2: 44. 1949.
123. *Klaus F. J.*: Dtsch. med. Wochschr. 1941. 845.
124. *Scheer M.*: Arch. of Dermat. 41: 1191. 1940.
125. *Melczar N.* und *T. Wlassich*: Arch. f. Dermat. 176: 157. 1937.
126. *Rajka E.*: Ztbl. Hautkrkh. 65: 197. 1940.
127. *Joltrain E.*: Bull. Soc. méd. Hop. 45: 330. 1921.
128. *Joltrain E.* und *R. Bénard*: Bull. Soc. méd. Hop. 1926. 1155.
129. *Vallery—Radot P.*, *Carrié P.*, *Blamoutier P.* und *Laudat*: Press. méd. 1927. 737.
130. *Harkawy J.* in *Cooke*: Allergy in Theory and Practice. Saunders. Philadelphia. 1947.
131. *Duke W. W.*: Allergy, Asthma, Hay fever, Urticaria etc. Mosby. St. Louis. 1925.
132. *Rothman St.*: Briefliche Mitteilung.
133. *Lehner E.* und *E. Rajka*: Krankheitsfrschg. 8: 85. 1930.
134. *Richter W.*: Dermat. Wochschr. 1935. I. 129.

135. Epstein S.: *Ann. Allergy* 7: 443. 1949.
136. Loewenthal L. J. A.: *Brit. J. Dermat.* 61: 403. 1949.
- 136/a. Cohen M. B. und H. J. Friedman: *J. Allergy* 18: 7. 1947.
137. Rose B.: *Am. J. Physiol.* 129: 450. 1940; *J. Allergy* 12: 327. 1941; *Am. J. Med.* 3: 545. 1947.
138. Epstein St.: *Ann. Allergy* 6: 617. 1948.
139. Kalz F. G.: *Canad. M. A. J.* 53: 247. 1945.
140. Yonkman F. F., Hays H. W. und B. Rennick: *Feder. Proceed.* 4. 1945.
141. Serafini U. und L. Coari: *Clin. nuova* 1: 100. 1945.
142. Török L.: *Hdb. Hautkrkh. v. Jadassohn.* VI/2: 166. 1928.
143. Dale H. H.: *Lancet* 216: 1285. 1929.
144. Rothman St. und J. M. Coon: *J. Invest. Dermat.* 3: 79. 1940.
145. Goldscheider und Hahn: *Deutsch. med. W.* 1925. N<sup>o</sup>. 11, 12, 13.
146. Liebner E.: *Dermatologia (ung.)* 3: 50. 1929.
147. Jausion H. und F. Pagès: *Les maladies de lumière.* Masson. Paris. 1933; *J. méd. franc.* 1936. No. 4.
148. Epstein St.: *Dermatologica* 80: 291. 1939.
149. MacKinnon D. A.: *Proc. St. Meet., Mayo Clin.* 12: 333. 1937.
150. Lehner E. und E. Rajka: *Allergieerscheinungen der Haut.* Marhold. Halle. 1927. p. 165.
151. Orbaneja J. G. und H. C. Mendoza: *Dermatologica* 94: 327. 1947.
152. Brunsting L. A. und H. L. Mason: *Proc. St. Meet., Mayo Clin.* 22: 489. 1947.
153. Blum H. F., Watrous W. G. und R. J. West: *Am. J. Physiol.* 113: 350. 1935.
154. Blum H. F., Barksdale E. E. und H. G. Green: *J. Invest. Dermat.* 7: 109. 1946.
155. Vallery—Radot P., Blamoutier P., Stehelin J. und J. Saidman: *Bull. Soc. méd. Hôp.* 44: 1122. 1928.
156. Sellei J. und E. Liebner: *Arch. f. Dermat.* 161: 32. 1930; *Ztbl. Hautkrkh.* 34: 405. 193.
157. Flandin Ch. und Laubry: *Bull. Soc. méd. Hop.* 44: 1122. 1928.
158. Arnold H. L. Jr.: *Arch. of Dermat.* 43: 607. 1941.
159. Watkins A. L.: *Arch. Phys. Ther.* 24: 291. 1943.
160. Cummins: *Arch. of Dermat.* 03: 419. 1926.
161. Urbach E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 37: 36. 1931.
162. Polano: *Dermatologica.* 97: 327. 1948.
163. Urbach E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 46: 293. 1933.
164. Ehrlich E. E.: *Ann. Allergy* 5: 478. 1947.
165. Hirtz: *Bull. Soc. Radiol. méd. franc.* 1921. 185.
166. Bernstein F.: *Arch. f. Dermat.* 168: 177. 1933.
167. Prieto Gay I., Lopez de Azcona und A. Dochao: *Arch. f. Dermat.* 183: 287. 1942.
168. Beal P. L.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 66: 470. 1947. und Rothman 132.
169. Rajka E.: *Ztbl. Hautkrkh.* 34: 405. 1930.
170. Callaway J. L.: *Arch. of Dermat.* 41: 889. 1940.
171. Flarer F.: *Arch. ital. Dermat.* 5: 543. 1930.
172. Rubin L., Beal P. und S. Rothman: *J. Invest. Dermat.* 8: 189. 1947.
173. Baer R. L., Kline P. R. und L. Rubin: *J. Invest. Dermat.* 11: 405. 1948.
174. Toland J. A. L.: *Letters Int. Corr. Club of All.* 9: 122. 1946.
175. Borelli D.: *Giorn. ital. Dermat.* 88: 473. 1947.
176. Kurtin A., Bierman W. und R. Yonteff: *J. Invest. Dermat.* 9: 163. 1947.
177. Kline P. R. und R. L. Baer: *J. Invest. Dermat.* 10: 397. 1948.
178. Friedlaender A. S., Friedlaender S. und J. M. Vandenbelt: *J. Invest. Dermat.* 11: 397. 1948.

179. *Urbach E. und J. Konrad* : Strahlenther. 32 : 193. 1929.
180. *Mühlmann und Akobjan* : Arch. f. Dermat. 159 : 318. 1930.
181. *Sellei J. und E. Liebner* : Arch. f. Dermat. 152 : 19. 1926 ; 159 : 318. 1930.
182. *Hausmann W. und H. Haxthausen* : Die Lichterkrankungen der Haut. Strahlenther. XI. Sonderbd. Berlin. 1929.
183. *Pauling L.* : J. Am. Chem. Soc. 62 : 2643. 1940 ; s. ferner in K. *Landsteiner* : The Specificity of Serological Reactions. 1945.
184. *Vallery—Radot P. und G. Mauric* : Nutrition 5 : 5. 1935.
185. *Kritschewski A.* : IX. Congr. Internat. Dermat. Budapest. 1935. I. 240.
186. *Karády S.* : J. Immunol. 37 : 457. 1939.
187. *Richardson E. H. Jr.* : Proc. Soc. Exp. Biol. 45 : 787. 1940.
188. *Feinberg S. M.* : Allergy in Practice. Year Book Publ. Chicago. 1944.
189. *Rajka E.* : Bőrgyógy. Szemle 1939. 113 ; Ztbl. Hautkrkh. 63 : 98 ; 64 : 313. 1939 ; s. ferner 33.
190. *Lajtha L.* : Orvosi Hetilap 1948. 1589.
191. *Sabin F. R.* : J. Exp. Med. 70 : 67. 1939.
192. *Hartley G. Jr.* : J. Infect. Dis. 66 : 44. 1940.
193. *Burnet F. M.* : The Production of Antibodies. Melbourne. 1941.
194. *Rostenberg A. Jr. und Brunner M. J.* : Ann. Allergy 8 : 108. 1950.
195. *Macheboeuf M.* : cit. *Doerr* : Die Immunitätsforschung. Antikörper. Wien. 1947.
196. *Pauling L. und D. H. Campbell* : Science 95 : 440. 1942 ; J. Exp. Med. 76 : 21. 1942.
197. *Kuzin und Nevrejeva* : Biochimija 12 : 49. 1947.

## Физические аллергодерматозы

## Резюме

Аллергические дерматозы вызванные физическими раздражителями и аллергодерматозы причиненные химическими аллергенами являются тождественными с точки зрения клинической и патоанатомической. Разница: 1. Путь раздражения. Из физических раздражителей механические и световые действуют всегда внешними путями, а термические могут влиять и внутренними. 2. Способ раздражения. Физическое раздражение достигнет папиллярного слоя и в нормальной коже, значит может вызвать крапивницу. В нормальной коже воспаление вызывается двумя факторами: воспалительным физическим раздражением + веществом Н. Уртикариогенное действие различных физико-химических раздражений вообще зависит от воспалительного действия освобожденных ими сосудорасширительных тканевых веществ. В аллергическое воспаление включается и третий тканевый фактор: специфический реагин. В таком случае аллергенная-реагинная реакция занимает роль воспалительного раздражения. В физических аллергиях освобождение тканевых веществ совершается реагином активизированным физическим раздражением. Возможно, что содействует и 4-е тканевое вещество: вторичный эндогенный аллерген, но это до сих пор не доказано. 3. Локализация. В механических и световых раздражениях воспаление имеет ясные границы «дальнего действия»: здесь их не имеется. В термических раздражениях воспаление может иметь определенные границы и могут происходить и «дальние» реакции, если холод и теплота носятся лимфо-кровообращением.

Критерии физических аллергий тождественны с критериями в химических аллергиях: 1. Пароксизмальное появление, 2. сильный зуд, 3. общие симптомы, 4. положительный гемоклазный кризис, вызванный гомологическим раздражением, 5. рост эозинофилии, 6. характерная тканевая картина, 7. положительные кожные пробы, с охраной специфической сущности и экспозиционная проба, 8. специфическая десенсибилизированность, 9. тормозящее действие синтетических антигистаминов, 10. пассивная трансмиссия реагинов и реакция «нейтрализации». Пассивная трансмиссия реагинов удается относительно редко, но, если другие критерии не отсутствуют, дерматоз может быть назван аллергическим. В таком случае можно предполагать, что реагины сильнее связаны с клетками, подобно фиксированной эритеме.

Главные физико-аллергические дерматозы: механическая, термическая, крапивница, уртикария, вызванная светом, пруриго, экзема, зуд. По новым экспериментальным данным, крапивница вызванная усталостью или переутомлением и т. н. психические крапивницы, принадлежат к группе уртикарий вызванных теплом. Часть этих крапивниц гиперсенсильна к ацетил-холину и может быть вызвана ацетил-холином (холиногенной уртикарией).

Все эти дерматозы трактуются подробно в статье с точки зрения их соответствия перечисленным критериям.

Теория физических аллергий. По некоторым мнениям, во первых образуется вторичный аллерген или про-антиген. Выявить их до сих пор не удалось. Неудача «обратной пассивной трансмиссии» и «дальнореакции» Празнида-Кюстнера говорит против вторичного аллергена. Более вероятно, что физическое раздражение активизирует реагин, который со своей стороны внезапно освобождает вещество Н, будучи предусловием появления клинических симптомов.

Следовательно, имеется 2 основных теории: теория вторичного аллергена и теория активизации. В статье все экспериментальные результаты оцениваются с этой точки зрения. Сейчас этот вопрос еще не решен.

# EFFECT OF VAGUS EXCLUSION ON THE ATOPHAN (CINCHOPHEN) ULCER OF DOGS

By:

*Artur Hámori, Karolina Scossa and Géza Hetényi*  
From the Medical Clinic, Director; *Géza Hetényi*  
(of the University of Szeged)

## *Introduction.*

The development of peptic ulcer is still obscure. The experiments of *Pavlov, Speransky, Mann and Dragstedt* and clinical observations suggested our present theory that psychic hypersecretion transferred by the vegetative nerve centers is the decisive factor in its development.

The immediate impulse to our experiments we received in the works of *Hetényi and Kalapos* (1) which seemed to indicate that acetylcholine and histamine promote and atropine prevents the development of the dog's atophan ulcer.

## *Experiments :*

### *A) Effect of vagus resection on atophan ulcer in dogs.*

In the first group of our experiment we tried to determine whether vagus resection can prevent development of atophanulcer in dogs. We decided on atophan poisoning as the ulcer evoked by it in dogs — according to the description of *Van Wagoner* and *Churchill* — shows the closest resemblance to the human ulcer.

*Vagotomy* was not limited to the severance of the branches only, we cut the trunk of the vagus nerve. Essential points of this intervention can be summarized in the following: from abdominal approach we have penetrated through the diaphragm in the neighbourhood of the hiatus esophageus and excised a 3—4 cm. long piece out of both trunks of the vagus. This is the so-called transdiaphragmatic vagus resection. Similar operative method is used by *Orr* and *Johnson* on man. (3.)

*Operative technique :* upper median laparotomy. First the left vagus trunk is exposed. Upon traction applied on the fine branches which run alongside the blood vessels on the anterior abdominal wall, the trunk, which runs below the diaphragmatic muscles appears. We push a Dechamps-needle under it and tie the thread around it. By means of this thread we lift the nerve trunk, then push the needle upwards to the level of the diaphragmatic dome. Here

we sever the vagus trunk, lift it out of the diaphragmatic sack and quickly unite the wound edges with interrupted sutures. Should any substantial pneumothorax develop in the meantime, the assistant should apply pressure on the thorax when the last stitch is being inserted. Then we perform resection. Resection on the right side takes place in a similar manner, only the exposure of the nerve is more difficult here. We recommend the following technique: the operator should lift the diaphragmatic muscles with his index finger inserted under the diaphragmatic bundles, whereupon the nerve trunk running alongside the esophagus becomes taut like a string.

*Estimation of the success of vagotomy.* As we know, *Ihre* (4) and later *Jemerin, Hollander and Weinstein* (5) recommended the insulin test for the control of successful vagotomy.

Vagotomy was performed on dogs weighing 8—16 kilograms each. 4—44 days later we examined the effect of insulin on blood sugar and of histamine on the secretion of gastric juice. After 18 hours of starving we sucked the gastric contents through a duodenal tube and injected 300 cc. of »Plantä« tea (made of herbs) in its place. As this tea contains no stimulating substances, the samples taken at intervals of 15 minutes soon gave identical results. Blood sugar was determined in venous blood taken  $\frac{1}{2}$  hour after insulin administration. Finally, we injected subcutaneously 1 mgm. of histamine. Samples for tests were taken every 15 minutes and determinations were made by titration. In 11 cases the effect of insulin and histamine on the secretion was examined by us also prior to the operation.

The findings are summarized in Table 1. We emphasize here that in a considerable number of cases we received negative insulin reaction prior to operation: increase in the acid production of dogs No. 1, 9, 10 and 12 did not reach the desired level of 20 cc. n/10 HCL, though decrease in the blood sugar took place in each case. *Consequently, loss of secretional reaction to insulin hypoglykemia can occur in case of an intact vagus.*

In the majority of the cases there is considerable increase in acid secretion; the peak value is usually reached 1 hour after insulin injection. The maximum change in acid value was from 16—20 to 100—116. The intensity of the reflex action does not change in parallel with the decrease of blood sugar.

Another disadvantage of this method became manifest after the operation when the histamine test was made for the determination of the gastric reactive capacity in case of the expected negative insulin reaction.

The results are divided into two groups. The first group comprises experiments performed a comparatively short time after vagotomy. (See Figure 1), the second group includes tests performed 4—44 days after vagotomy.

As appears from the table, *in about half of the cases (dogs 1—6) there is no appreciable increase in acid secretion as the effect of histamine during the*

**Figure 1.**  
**INSULIN TEST IN SUCCESSFUL BILATERAL VAGOTOMY.**

Serial No.	Animal's weight, kilograms	Period between operation and insulin test, days	Decrease of blood sugar level upon insulin mgm %				Acidity					
			preoperatively		postoperatively		preoperatively		postoperatively			
			insulin		insulin		insulin		histamine			
			at beginning	minimum	at beginning	minimum	at beginning	maximum	at beginning	maximum	at beginning	maximum
1.	10	18	69	29	76	26	0—2	15—30	0—70	0—78	0—78	32—106
2.	12.2	5	112	55	110	53	18—24	50—62	4—20	0—10	0—10	60—72
3.	8.10	10	103	50	—	—	10—22	48—64	2—10	2—16	0—8	60—70
4.	8.50	4	107	57	63	38	16—20	100—116	0—16	2—20	2—20	60—68
5.	10.2	4	—	—	105	51	—	—	16—38	24—40	24—40	46—76
6.	15.8	16	108	43	—	—	0—2	20—40	20—50	28—44	28—44	70—110
7.	12.2	13	100	28	77	45	20—26	43—72	26—50	24—46	10—50	20—46
8.	14.1	12	111	34	92	56	4—10	40—70	0—46	0—56	0—46	0—74
9.	10.3	13	88	46	—	—	14—28	24—52	0—20	0—34	0—34	8—40
10.	10.3	5	119	47	103	31	0—2	12—14	8—64	10—70	2—62	6—45
11.	8.2	4	117	60	120	38	0—2	22—30	0—8	6—30	2—14	12—32
12.	8.8	9	—	—	—	—	8—10	22—44	4—6	20—32	6—8	20—28

*first 3 postoperative weeks*, which indicates complete loss of gastric reaction. This circumstance obscures the results of insulin tests during the first few postoperative weeks.

There were 5 dogs in the second group. We received correct values in each case, as reactive secretion of gastric juice did not take place, but histamine considerably increased hydrochlorid acid secretion.

As to the value of insulin and or histamine tests we quote here *Van-zant's* report (6). He studied carefully for 16—57 months after transthoracal vagotomy the gastric motility and secretion in dogs. According to his findings the secretion remains under the effect of histamine 20—80% below the normal. *Oberhelman* and *Dragstedt* (7), *Woodward*, *Dragstedt*, *Tovee*, *Oberhelman* and *Neal* (8) report similar results.

These experiments indicate that the *insulin test does not in each case constitute a precise method for the control of successful vagotomy. Successful vagotomy — at least in animals — can be proved by histological evidence, autopsy findings and by the visible physiologic consequences of the operation.*

On all animals used in our experiments, autopsy findings revealed successful vagus trunk resection and none of them showed any evidence of regenerated errant nerve during the experiments. All the branches issuing from the neuroma, which gave reason to some suspicion, have been referred to the Institute for Anatomy at Szeged for histological examination. These examinations were carried out by *Gyula Szávay*.

There are two phenomena which merit special attention :

1) In spite of total bilateral vagus resection some hydrochloric acid secretion can be observed in insulin hypoglykemia (below 20 cc n/10 HCL). The reason is not known. Probably it is due to the spontaneous oscillations in the secretion of gastric juice, but it is also likely that insulin exerts a direct effect beside the vagus reflex on the gastric wall.

2) In the case of 5 animals out of the 12 registered cases shown in the table we received sour smelling, fermenting starvational gastric contents indicating atonic retention. There was an enormous difference between the free hydrochloric acid and total acidity. The maximum dissociation was 0—78.

### *Method applied*

Atophan poisoning was undertaken with 10 egm./kg of atophan sodium administered for 3 weeks. The »tophosan sodium pulvis« used for this purpose was supplied by the firm »Richter« in Budapest. It was daministered intravenously in 5 % solution.

For each group of experiments we established parallel control tests using the same number of animals with identical weights. It is known, that

the development of atophan ulcer depends largely on external circumstances: diet, general care and rest have an influence on it, therefore proper evaluation of the results was possible only with control tests.

The animals, which developed necrosis of the extremities, contracted some disease, or died within the first two weeks due to some unknown reason, most probably to atophan poisoning, have been left out of the registers. The dogs were fed on kitchen garbage. After 3 weeks they have been exsanguinated through the arteria carotis and dissected. The changes found at autopsy have been divided into 5 groups. We distinguish here cases with *negative* findings, with *inflammation* of the mucosa with occasional bleeding in spots, and cases with *small, medium* and *large* ulcers. The small ulcers are the size of a colored pin's head, the medium ones reach the size of a lentil and they were superficially situated. All the greater ones have been assorted into the group of large ulcers. Actually these larger ulcers are those which show similar pathologic changes with the ulcers found in man. These are accompanied by fibrinoid necrosis, granulation and considerable proliferation, and even perforation is seen in some of the cases. The first group of our vagotomy experiments is registered in Figure 2.

Figure 2.

## VAGOTOMY AND ATOPHAN ULCER. EXPERIMENTS GROUP 1.

Intervention	No. of cases	Negative finding	Place of pathol. change	Inflammation	Ulcer		
					small	medium	large
Atophan	13	0	Stomach	2	1	3	7
			Duodenum	2	—	—	1
Vagotomy and atophan	13	1	Stomach	—	1	2	8
			Duodenum	2	—	—	—

We see that vagus resection *does not* influence the development of atophan ulcer. 13 control animals received only atophan: as a result 7 large gastric and 1 large duodenal ulcer developed. At the same time we found 8 large gastric ulcers among the 13 operated animals. One remained healthy. On the basis of these findings we came to the same conclusion as *Hilsabeck* and *Hill* (9) and *Grindlay* (10) that vagotomy affords no protection against the development of atophan ulcer.

We find a different situation, however, if we analyse the vagotomy cases in 2 different groups set up according to the length of period passing between operation and atophan poisoning. The results are seen in Figure 3.

Figure 3.

## VAGOTOMY CASES REGISTERED ACCORDING TO PERIOD PASSED BETWEEN OPERATION AND POISONING.

Period	No. of cases	Negative finding	Place of path. change	Inflammation	Ulcer		
					small	medium	large
Less than 3 weeks	5	1	Stomach	—	1	2	1
			Duodenum	—	—	—	—
More than 3 weeks	8	—	Stomach	—	—	—	7
			Duodenum	2	—	—	—

We assorted to the first group those dogs which have been poisoned *within 3 weeks after the operation*, i. e. *comparatively soon*. The second group comprises cases in which a *long period, at least 3 weeks, have elapsed* between operation and poisoning. As a result, we were surprised to find that the large ulcers were located almost exclusively in the stomach of dogs which belonged to the second group. As poisoning in the first group was performed shortly after the operation, when the non-specific effects of operation may confuse correct evaluation of the results, we assume that the findings of the second group show the actual results of vagus resection. The suspicion arose that vagotomy aggravates the pathologic process. Consequently, in the next group of experiments we examined the gastric effect of simple vagus resection.

We performed simple vagus resection in 20 cases. The animals were exsanguinated 18—70 days, the average period being 36 days, after the operation and then dissected. Our suspicion was justified: in 2 cases we have been able to evoke gastric ulcer. The ulcers were situated along the smaller curvature. Dissection was performed in both cases 3 weeks after operation. *Beazell and Ivy* (11) found no ulcer in 60 vagotomized dogs.

The above findings indicate that ulcer develops only exceptionally after vagus resection in dogs. We can find no explanation for the cause of this ulcer. According to *Unger, Bettmann and Rubaschow* (12) *ulcus pepticum rotundum* develops in cases when vagotomy is performed on dogs with a full stomach and well fed after the operation. We took all measures necessary for the promotion of ulcer, we gave plenty of bones to the dogs, in 4 cases we operated the animals immediately after feeding to increase the harmful effect of the assumed atony to the maximum. Contrary to our expectations, ulcer did not develop on either of these 4 dogs.

Sporadical appearance of ulcer after bilateral vagus resection led us to the conclusion that this operation was a harmful intervention.

Figure 4.  
VAGOTOMY AND ATOPHAN ULCER. EXPERIMENTS GROUP 2.

Intervention	No. of cases	Negative finding	Place of path. change	Inflam- mation	Ulcer		
					small	medium	large
Atophan	9	2	Stomach	1	1	4	—
			Duodenum	1	—	—	3
Vagotomy and atophan	10	2	Stomach	—	1	1	5
			Duodenum	1	—	—	—

ATOPHAN POISONING. PLANIMETRIC ILLUSTRATION OF ULCERS.

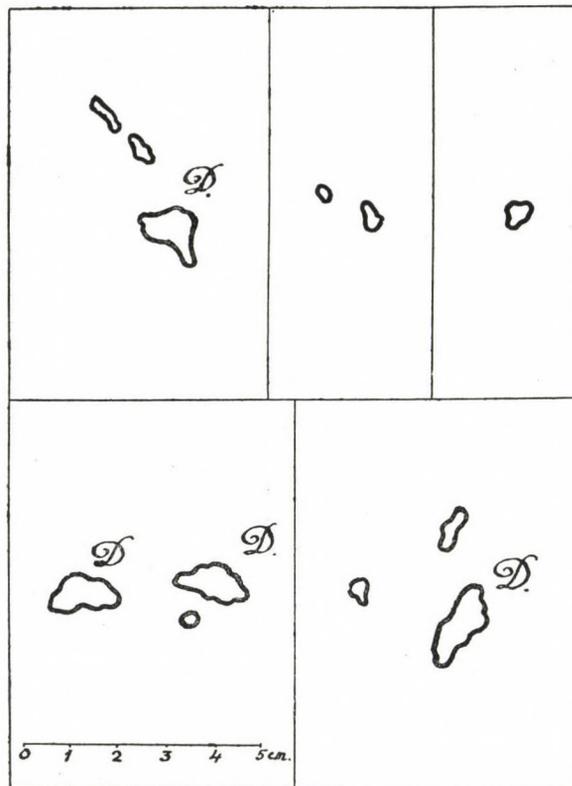


Figure 5.

D = Duodenal Ulcer.

The next series of experiments was established to decide this question. In this group we began poisoning of the animals at a later date: not less than

3 weeks after the operation. The average period was 31 days, it varied in the different cases between 24 and 39 days. The results are registered in Figure 4.

This table reveals at first sight that no large ulcers have developed in the control group, but in 5 of the vagotomized cases large gastric ulcers

VAGOTOMY AND ATOPHAN POISONING. PLANIMETRIC ILLUSTRATION OF ULCERS.

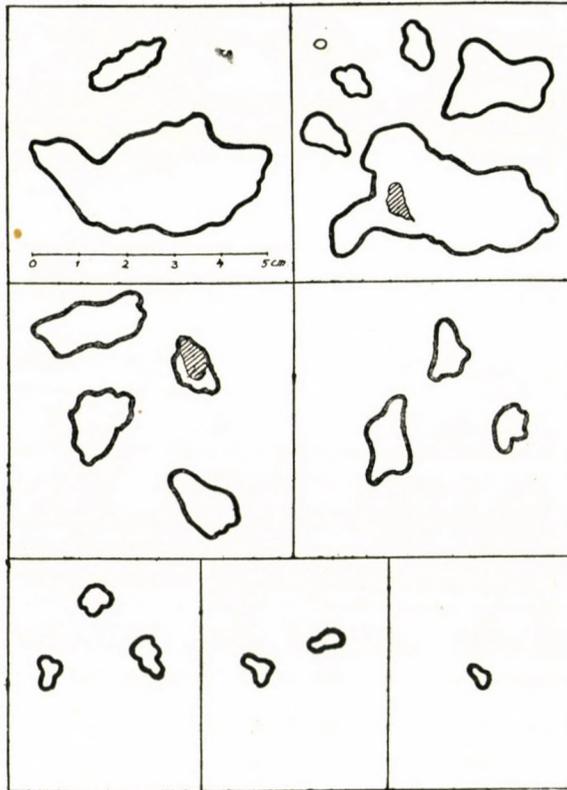


Figure 6.

Dog No. 9 died on the 16th day of poisoning.  
Striped areas indicate holes of perforations.

are seen. The difference between the two groups becomes more apparent in planimetric representation as shown in our table. Figure 5 shows figures of the control group and Figure 6 reveals data showing the effect of bilateral vagus resection on atophan poisoning. It is remarkable that in the vagotomized, atophan-poisoned group there are huge ulcers of several cm. diameter, the like of which we have not seen in the previous experiments. For the visualization of their deep penetration we attach the photo of one (Figure 7).

For comparison the largest ulcer of the stomach belonging to the control group is illustrated (Figure 8). The harmful effect of vagus resection is indicated by autopsy findings which revealed cases of perforating ulcers in the operated group. As a final conclusion we can say that the atophan ulcers became larger

#### VAGOTOMY AND ATOPHAN POISONING.

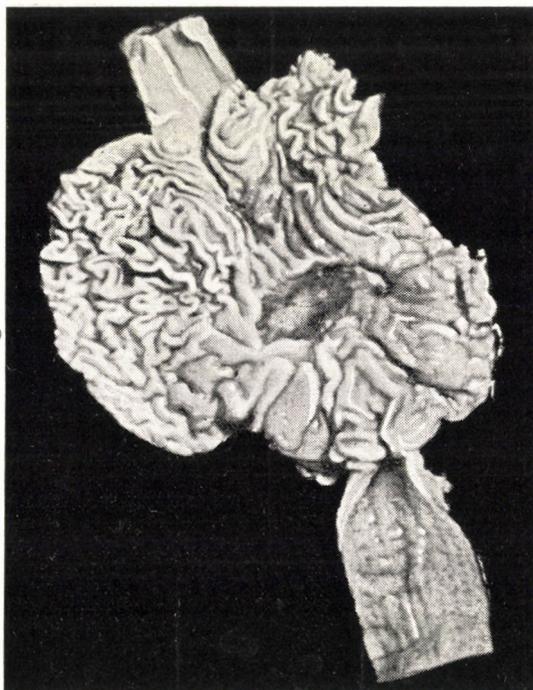


Figure 7.

and deeper after vagus resection; their number, however, did not increase in any degree worth mentioning.

The fact, that among 23 cases of vagus resection no consecutive duodenal ulcer was observed, whereas 4 cases of duodenal ulcer have been diagnosed among the 23 control cases, is noteworthy. It seems, that vagus resection protects against the development of duodenal atophan ulcer. This protection, however, is not absolute, as it is seen in our later experiments when atophan was administered during a longer period. We gave atophan to the dogs for 4 weeks. We registered the slightest change observable on the mucosa with *Jancso's* indian-ink test (13) and found one case of quite superficial acute duodenal ulcer among the 4 cases. Perhaps the number of experiments was too small to give us absolute certainty; it seems to be safe, however, to dec-

lars that vagus resection does not aggravate duodenal atophan ulcer. By this circumstance the suspicion seems well-grounded that the origin of duodenal and gastric ulcers is not identical. Certain clinical observations seem to support this hypothesis.

We requested Prof. Béla *Korpássy* to investigate the problem whether gastric ulcers of different origin will show different histological patterns. He summarized his findings in what follows :

#### ATOPHAN POISONING.

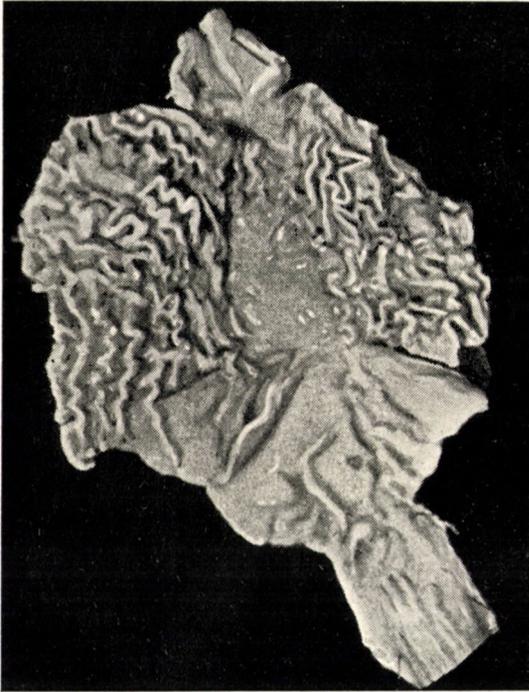


Figure 8.

No fibrinoid necrosis is observable on the ulcer after simple vagus resection (Figure 9), consequently it shows no progressive tendency. On the contrary, atophan ulcer has a tendency to spread and its histological appearance very much resembles the ulcer in man. This statement is equally valid for both groups. Bilateral vagus resection does not change the histological structure of atophan ulcer.

Figure 10 shows fibrinoid necrosis in one of our vagotomized atophan-treated cases. Figure 11 shows a very deep, simple atophan ulcer which penetrates into the gastric muscle-layer. This belongs to the control group.

## VAGOTOMY INDUCED ULCER, 30 TIMES ENLARGED.

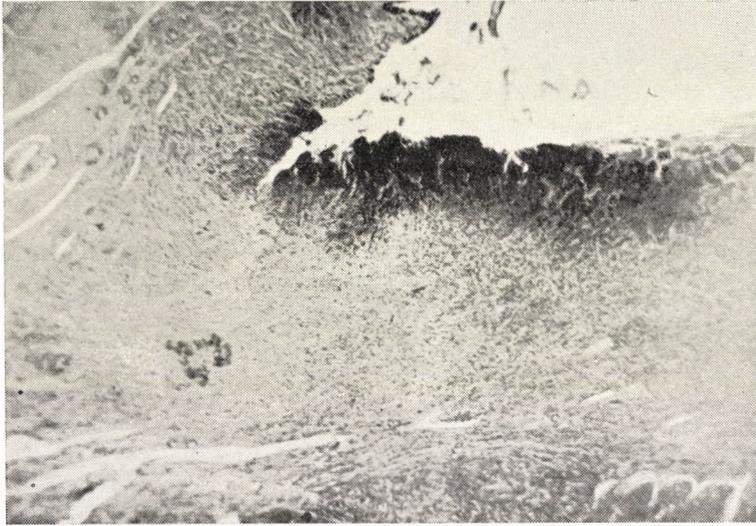


Figure 9.

## ATOPHAN ULCER AGGRAVATED BY VAGOTOMY. 30 TIMES ENLARGED.

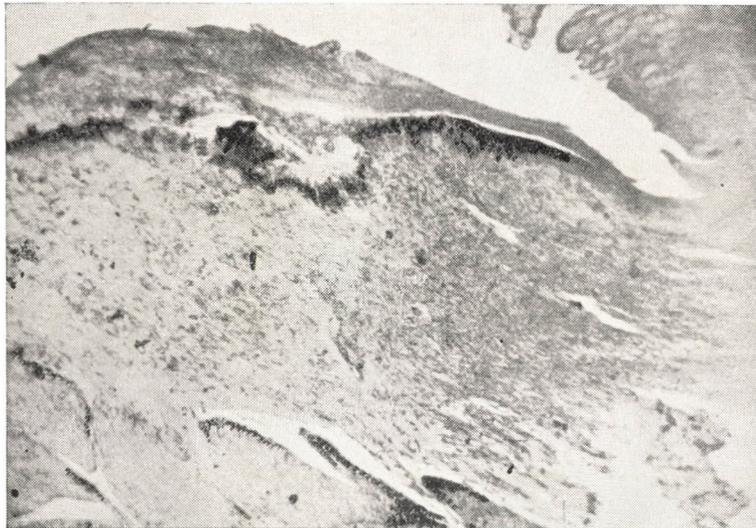


Figure 10.

B) *Effect of atropine on the atophan ulcer in dogs.*

As the results obtained by vagotomy were in controversion with those seen in previous atropine experiments, we considered it necessary to repeat atropine experiments on a larger scale.

*Technique.*

Rapid dissociation of atropine in water caused some difficulty. Consequently we examined atropine solutions on the cat's eye as well as on Straub's heart-preparation the effectiveness of our (acetylcholine inhibition) we found that we had to use a solution prepared freshly every second day to assure the correctness of the values.

ATOPHAN ULCER. 30 TIMES ENLARGED.



Figure 11.

We injected subcutaneously the dose of 2 mgm. of atropinum sulfuricum twice a day. The dog's weight was not taken into consideration. This treatment was continued for 3 weeks with simultaneous atophan poisoning. Figure 12. shows that  $2 \times 2$  mgm. of atropin had no effect on the pathologic process.

In the next group of experiments we administered toxic doses. We calculated the dose on the basis of reports from other authors who put the lethal dose of atropine for a dog at 136—400 mgm/kg in subcutaneous

administration (14). We injected 7.5 mgm/kg. subcutaneously. All the dogs suffered atropinism, which lasted for one day. The pupils attained a maximum dilatation in each case. We gave 2.5 mgm/kg. on the second day and 2 times

Figure 12.

THE EFFECT OF DAILY  $2 \times 2$  MGM. OF ATROPINE ON ATOPHAN ULCER.

Intervention	No. of cases	Negative findings	Place of path. change	Inflammation	Ulcer		
					small	medium	large
Atophan	7	2	Stomach	—	1	3	—
			Duodenum	2	—	—	1
Atropin and atophan	7	3	Stomach	—	—	2	1
			Duodenum	2	—	—	1

1.25 mgm/kg. daily from the third day onward, to maintain the desired atropine effect. The pupils retained their maximum dilatation during the entire experiment. Results are summarized in Figure 3.

Figure 13.

POISONING WITH SUBLETHAL DOSES OF ATROPINE AND ATOPHAN ULCER.

Intervention	No. of cases	Negative findings	Place of path. change	Inflammation	Ulcer		
					small	medium	large
Atophan	9	2	Stomach	—	2	2	2
			Duodenum	3	1	1	1
Daily $2 \times 1.25$ mgm/kg atropine and atophan	5	1	Stomach	—	—	—	4
			Duodenum	—	—	—	—

The atropine treated dogs showed almost without exception large gastric ulcers; the development of duodenal ulcers was, however, not observed. We have seen 3 cases of duodenal ulcer in the control group. Consequently a large dose of atropine aggravates the pathologic process of gastric ulcer in the same way as vagus resection and it seems to protect against duodenal ulcer. We have seen enormous ulcers among the atropine treated dogs like the one illustrated on Figure 7. Figures 14 and 15 show the planimetric illustration of ulcers in the control and in the atropine treated group.

*It can be declared that large atropine doses can exclude the action of cholinergic fibers in the same way as vagus trunk division excludes it.*

The circumstance that we had to use toxic doses weighs in strongly against the practicability of these experiments. We cannot regard our experiments as final and we expect further results from an atropine preparation with delayed effect.

ATOPHAN POISONING. PLANIMETRIC ILLUSTRATION OF ULCERS.



D = Duodenal ulcer.

Figure 14.

We already requested the Central Bureau for Pharmaceutic Products to start the manufacture of this drug.

*Discussion*

Our experiments gave us the surprising result that vagotomy, which has been applied all over the world for the therapy of ulcer, seriously aggravates the pathologic process of atophan provoked gastric ulcer. Huge gastric ulcers have

developed as the joint effect of vagotomy and atophan poisoning. At the same time it became apparent that the operation gave some protection against duodenal ulcer. This contradiction induced us to believe that the origin of gastric and duodenal ulcers is not identical. This assumption seems to be supported by certain clinical observations.

DAILY  $2 \times 1.25$  MGM/KG OF ATROPINE AND ATOPHAN ULCER.  
PLANIMETRIC ILLUSTRATION.

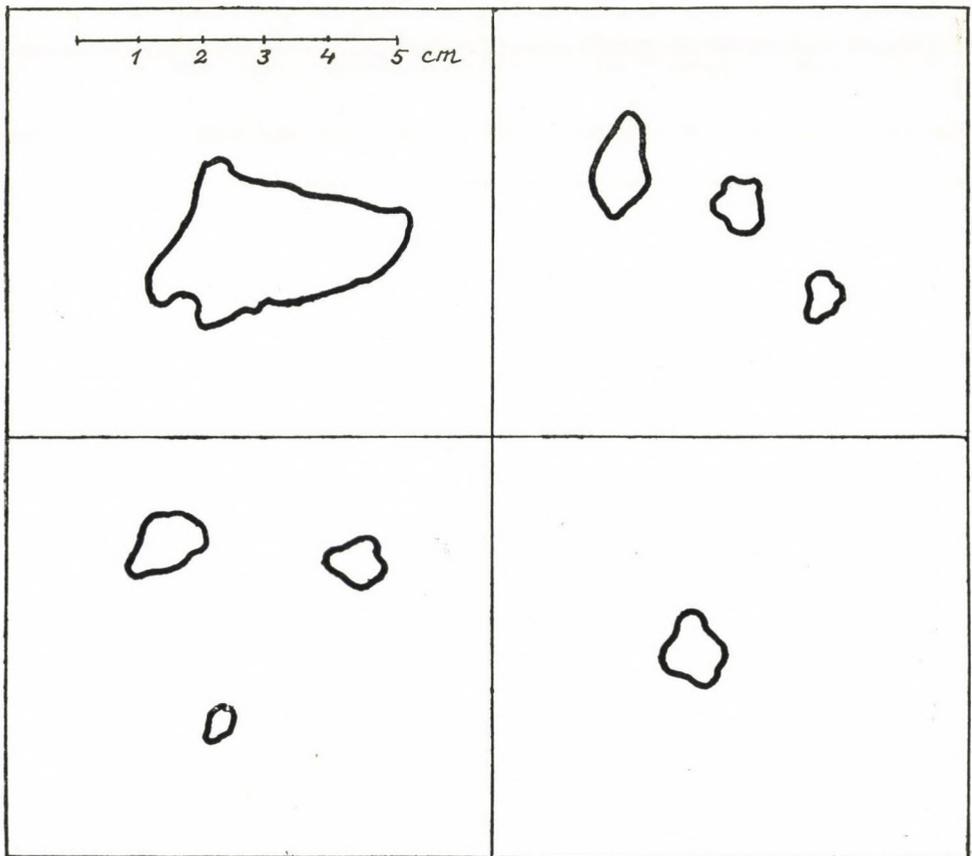


Figure 15.

The so-called psychic hypersecretion transmitted by the vagi can play a role only in the development of duodenal ulcers. The development of gastric ulcer must occur in some other way.

There must be some role of the nervus vagus in the pathologic process however, but its action exerted on the gastric area must be just the reverse of what we thought it was up to the present. Our experiments led us to the conclusion that the vagi assures the *gastric eutrophia*. This word does not imply an exact designation nor a definite statement; neverthe-

less however, it indicates our opinion. According to our view, the nervus vagus controls the defensive mechanism of the gastric wall against the development of ulcer, and consequently it is a decisive factor in the protection against ulcer.

We may add, that we do not attribute great significance to atony, as after simple vagotomy the animals, which were operated while their stomachs were replete, remained healthy.

We are fully aware of the fact that the results of animal experiments cannot be unconditionally applied to human diseases; however, the above described experimental findings support our belief that our previous theories formed about the development of ulcers are in need of revision.

### Summary

It was found after bilateral transdiaphragmatic vagus resection performed on dogs, that the insulin-histamine tests are not reliable means whereby the success of the operation can always be determined. There are negative insulin reactions to be seen before operation. Postoperatively, the loss of acid secretion due to histamine obscures the results.

As an exception, vagus resection itself may cause gastric ulcer; it considerably aggravates the atophan ulcer, but protects against duodenal ulcer up to a certain degree. Similar results can be obtained with toxic atropine doses.

We believe that the vagi play a role in the safeguarding of the defensive mechanism against gastric ulcer. Our experiments seem to indicate that the origin of gastric and duodenal ulcers is not identical.

### LITERATURE

1. *Hetényi, G. and Kalapos I.*: Klin. Wschr 1943, I. 234—Orvostudományi Közlemények, 1944, 5, 284.
2. *Van Wagoner F. H. and T. P. Churchill*: Arch. Path. 1932, 14, 860.
3. *Orr I. M. and H. D. Johnson*: Lancet, 1947, II. 84.
4. *Ihre B. J. E.*: Acta Med. Scandinav, Suppl. 1938, 95.
5. *Jemerin E. E. F., Hollander and V. A. Weinstein*: Gastroenterology, 1943, 1, 500.
6. *Vanzant F. R.*: Gastroenterology, 1947, 8, 768.
7. *Oberhelman H. A. Jr. and L. R. Dragstedt*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1948, 67, 336.
8. *Woodward E. R., L. R. Dragstedt, E. B. Tovee, H. A. Jr. Oberhelman and W. B. jr. Neal*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1948, 67, 350.
9. *Hilsabeck J. R. and F. C. Hill*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1947, 66, 155.
10. *Grindlay* quoted in Ann. Rev. Physiol. 1949, 129.
11. *Beazell J. M. and A. C. Ivy*: Arch. Path. 1936, 22, 213.
12. *Unger, Bettmann and Rubaschow*: Berl. Klin. Wschr. 1911, 48, 939.
13. *Jancso, M.*: Orvosok Lapja, 1947, 3, 1025.
14. *Abderhalden E.*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. IV. 7, B. 1311.

Сообщили А. Хамори, К. Скосса, Г. Хетени.

»ВЛИЯНИЕ РЕСЕКЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА СОБАКИ НА ЯЗВЫ,  
ВЫЗВАННЫЕ АТОФАНОМ«.

Резюме.

Двусторонняя чрездиафрагмальная резекция блуждающего нерва собаки привела нас к заключению, что инсулино-гистаминовая проба не дает удовлетворительного ответа на вопрос об успешности операции. До операции мы также получаем негативную реакцию на инсулин. После операции, под влиянием гистамина, замечается отсутствие выделения соляной кислоты в желудке. Простая резекция блуждающего нерва редко вызывает язвы желудка, она может их усилить, если они вызваны атофаном, но, с другой стороны, создает специальную иммунность против язв двенадцатиперстной кишки: иохожие результаты получаются применением граничащих с максимумом доз атропина.

Таким образом, мы бидия значение блуждающего нерва в защитном механизме организма против желудочных язв.

Наш опыт доказывает, что происхождение язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки — различно.

# KNOCHENMARK UND ANAPHYLAXIE

Von :

A. Bán, G. Filipp und L. Matkó

Aus der Medizinischen Klinik, Direktor ; Prof. B. Fornet, und aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut, Director ; Prof. B. Kellner (Universität Debrecen)

Auf die Ähnlichkeit der experimentellen Anaphylaxie und der allergischen Krankheiten wurde erst von *Widal* hingewiesen. Sie wurde später durch andere Forscher bestätigt. Es gelang die verschiedensten allergischen Veränderungen verschiedener Organe künstlich hervorzurufen und die Rolle allergischer Momente in verschiedenen Krankheitsbildern zu zeigen.

So ist es z. B. in Tierexperimenten gelungen, die allergische Entzündung des Gehirns u. der Gehirnhaut, (*Pasteur—Vallery Radot, Pagniez, Vaughan, Funk, Kämmerer, Róth—Szauter*) des Magens, (*Storm van Leeuwen, Saphiro, Filipp*) der Lunge, (*Busson, Hajós*) der Leber (*Mannwaring, Pick, Fornet* und seine Mitarbeiter) des Herzens und Kreislaufsystems, (*Klinge, Masugi*) der Niere, (*Sato, Masugi*) und der Gelenke (*Friedberger* und *Klinge*) künstlich hervorzurufen.

Im Gegensatz zu den erwähnten Organen ist die *Anaphylaxie des Knochenmarkes* wenig, in mancher Beziehung überhaupt nicht bekannt. Die Bedeutung der allergischen Pathogenese der Knochenmarkserkrankungen nahm mit der Verbreitung der Sternalpunktion erheblich zu. Noch vor der Entwicklung der Knochenmarkspunktion 1922, berichtet *Schultz* als erster über die Agranulozytose, (Agr.) die später von *Naegeli* »Granulozytopenie« genannt wurde. *Pepper* lenkte die Aufmerksamkeit auf die mögliche allergische Aetiologie dieser Krankheit. Dies wurde durch *Kracke—Parker, Madison—Squier* bestätigt. Diese Autoren betrachteten die Pyramidon Agr. als eine anaphylaktische Knochenmarkschädigung ; nachher wurde im Menschen- und Tierversuch eine lange Reihe ähnlicher medikamentös verursachten Agr.-n bekannt, die der sog. akuten Form der Krankheit (Typus *Schulz*) entsprechen. Hier spielen, die primäre myelotoxische Wirkung oder die dadurch ausgelöste allergische Reaktion, manchmal sogar beide eine wichtige Rolle. Nach *Rohr* entsteht die chronische Form der Krankheit als Komplikation verschiedener Infektionskrankheiten, in denen allergische Zustände auch eine gewisse Rolle spielen. Die dritte Form, die Begleitagr. hat mit den allergischen Veränderungen nichts zu tun.

Ausser der Agr. sind isolierte Thrombopenien und aplastische Anaemien bekannt, bei denen die allergische Aetiologie ausser Zweifel steht. Es seien nur z. B. die Salvarsan, Arsen, Phosphor, Bismut, Chinin und Sedormid Purpura erwähnt. Die aplastische Anaemie kann auf ähnliche Noxen entstehen, mehr oder weniger, mit Granulo- und Thrombopenie begleitet.

Das Knochenmark reagiert auf die verschiedenen Schädigungen als einheitliches Organ, mit mehr oder minder verbreiteter Beteiligung aller Zellsysteme. Es kommt vor, dass die Schädigung eines Systems auf das andere übergreift, wodurch sich z. B. die Agr. graduell zur *Frankschen* aleukischen Haemorrhagie oder Panmyelophthise entwickeln kann.

Die erste Arbeit, die über Veränderungen des Knochenmarkes während des anaphylaktischen Schockes berichtet, ist die von *Schilling* und *Loewe*, erschienen vor 20 Jahren. Die Autoren betonen den raschen Schwund besonders die reifen Zellen betreffend, der durch die Ausschwemmung dieser Formen zu erklären ist. Der beschleunigten Ausschwemmung hält eine rasche Proliferation die Wage, die sich auch auf das Fettmark erstreckt. Wenn die Zellausschwemmung und der Zelluntergang durch den Nachschub nicht kompensiert werden kann, verläuft die Reaktion natürlich letal. *Habelmann* untersuchte das Sternalpunktat bei allergischen Erkrankungen. Er betont die absolute Eosinophilie, welche die unreifen Elemente erfasst. Die Promyelocyten, Myelocyten, Metamyelocyten und Lymphocyten fand er vermehrt mit gleichzeitigem Schwund der Stab- und Segmentkernigen. Das plasmazelluläre Retikulum war vermehrt. Die Reifungshämmung war durch das paradoxe Verhalten der Kern- und Plasmareifung unterstützt. Es wurde noch eine lebhaftige Phagocytose erwähnt. Verfasser hält die Veränderungen für die Folge eines parasymphathischen Reizes. *Salvatore* und *da Renzi* sahen im Mark bei allergischen Krankheiten eine vermehrte Erythroblastose ohne periphere Erythrocytose.

### *Arbeitsplan*

Um die Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarkes bei anaphylaktischem Schock eingehender zu studieren, haben wir Tierversuche (Katzen) vorgenommen, in denen wir das Blut und Knochenmark vor und nach dem Schock untersuchten. Peripheres Blutbild und Knochenmark der Katze unterscheiden sich vom menschlichen in der Hauptsache nur zahlenmässig; das Tier entspricht auch als Schocktier den Anforderungen, worauf *Filipp* hingewiesen hat.

### *Methodik und Materialbesprechung*

Da wir in der Literatur keine ausführliche Blut- und Knochenmarkwerte (Katze) gefunden haben, haben wir die normalen Werte vorerst an 24 wurmeiernegativen Tieren eingehend studiert (*Bán—Filipp*).

*Methodik*: Das periphere Blut der Katze wurde mit einem Rasier-

klingschnitt aus dem Ohre des Tieres entnommen. *Knochenmarkpunktion*: Erfolgte immer in Aetherrausch; die Haut wurde an der oberen Femurepiphyse mit einem kurzen Schnitt durchtrennt und durch die Schnittstelle wurde der Femur punktiert.

*Blutbild der Katze*: Die roten Blutkörperchen sind kreisrund, klein. (Durchmesser:  $4.5 \mu$ .) Das weisse Blutbild entspricht in seiner Zusammensetzung dem des menschlichen, nur die Eosinophilie ist etwas höher. Bei den jüngeren Tieren kommen einzelne Erythroblasten vor, was auf eine extramedulläre Blutbildung zurückzuführen ist. Die Stab- und Segmentkernigen haben keine Plasmagranulierung. Granulation haben unter den sog. »Granulocyten« nur die Eosinophilen, die stäbchen- oder kommaartig ist. Wir unterscheiden Eos. Stab- und Segmentkernige. Mastzellen wurden nicht gefunden. Thrombozyten haben wir in den späteren Versuchen nicht gezählt. Sonst gleicht das Blutbild dem menschlichen. (Tabelle 1.)

**Tabelle I.**  
NORMALES BLUTBILD DER KATZE.

(Mittlere Werte.)

Erythrocyten .....	6,300,000
Hgb. ....	94 %
F. I. ....	0.74
Weisse .....	18,500
Metamyelocyten .....	0.5
Stabkernige .....	9.8
Segmentkernige .....	55.8
Monocyten .....	1.1
Lymphocyten .....	27.6
Eos. Stabkerniger .....	0.9
Eos. Segmentkerniger .....	4.5
Normoblast .....	0.08/100 Weisse

*Knochenmark der Katze*: die Auswertung des Myelogrammes erfolgte bei den oben erwähnten 24 Tieren immer parallel mit dem Blutbilde. Es wurden je 500 Zellen der myeloischen Reihe, inklusive Lymphocyten, gezählt mit den darauf entfallenden Erythroblasten, Retikulumzellen und Megakaryocyten.

Die Erythroblasten sind ganz ähnlich den menschlichen Zellen, nur sind sie viel grösser als die Erythrocyten, im Vergleich zu den menschlichen Verhältnissen. Die Erythropoese steht zur Myelopoese im Verhältnis von 1:6 statt 1:3. In der myeloischen Reihe müssen wir den sog. neutrophilen Myelocyt erwähnen, der keine der menschlichen ähnliche Granulation aufweist. Die Plasmagranulation ist nämlich fein staubförmig und eher basophil. Mastzellen haben wir auch im Katzenknochenmark nicht gefunden. Bei den Eosinophilen sind 2 Zelltypen zu unterscheiden. Der eine Typus umfasst fast jede Übergangsform vom Eos. unreifen Myelocyten bis zum Eos. Segmenten. Er ist durch die schon erwähnte stäbchenförmige rote Granulation gekennzeichnet und wird in den weiteren Schilderungen *reifer Eosinophiler* (Reif. Eos.) genannt. Der andere Typ ist ähnlich dem ersten, unterscheidet sich davon aber in der

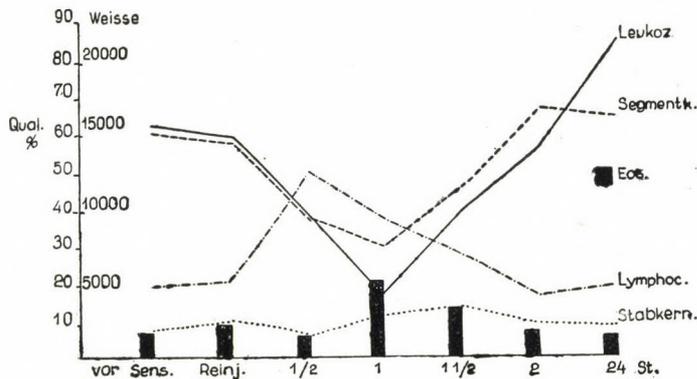
Granulation, welche immer kreisrund und blauschwarz, also basophil erscheint. Sie ist bei den Myelocyten spärlich, bei den Stabkernigen dichter. Man kann vom unreifen Myelocyten bis mit dem Stabkernigen jeden Übergang finden. Diese Zellen wurden als *unreife Eosinophile* bezeichnet. (Unr. Eos.) Der segmentierte Eos. findet sich nur als reife Form. Sonst gleichen fast alle Zellen den menschlichen. Die Mitosen sind bei den weiteren Untersuchungen in ‰ angegeben. Da nicht 1000 Erythroblasten gezählt wurden, ist nur die darauf entfallende Mitosenzahl angegeben. (Tabelle II.)

**Tabelle II.**  
NORMALES KNOCHENMARK DER KATZE.  
(Mittlere Werte.)

Proerythroblast .....	0·8
Makroblast .....	4·8
Normoblast .....	10·4
Myeloblast .....	1·2
Unreifer Myelocyt .....	2·4
Reifer Myelocyt .....	6·7
Unr. Eos. Myelocyt .....	0·9
Reif. Eos. Myelocyt .....	1·8
Metamyelocyt .....	14·3
Stabkerniger .....	55·8
Unr. Eos. Stabkerniger .....	1·2
Reif. Eos. Stabkerniger .....	2·0
Segmentkerniger .....	5·4
Eos. Segmentkerniger .....	2·2
Lymphocyt .....	6·4
Lymph. Ret. Zelle .....	4·7
Plasmazell. Ret. Zelle .....	1·3
Mitose (Rote) .....	4·7 ‰
Mitose (Weisse) .....	5·6 ‰

**Materialbesprechung :**

I. Gruppe. 10 Tiere wurden mit menschlichem Blutserum subkutan sensibilisiert. Die Einzeldose stieg 2 täglich graduell von 0·1—1·0 ccm. Die



**Fig. 1.**

Sensibilisierung dauerte 12 Tage. Der anaphylaktische Schock wurde 10 Tage nach der letzten Injektion mit intravenöser Einspritzung von 3·0 ccm Serum

in die Vena Saphena ausgelöst. Der Schock erfolgte 10—15 Minuten nach der Reinjektion, mit Schwankungen in der Stärke, abhängig von der Fütterung der Tiere. Blut und Knochenmark wurden folgendermassen untersucht: Blut: vor der Sensibilisierung und Reinjektion und  $\frac{1}{2}$ —1—1 $\frac{1}{2}$ —2—24—48 Stunden nachher. Knochenmark: vor der Sensibilisierung und manchmal auch vor der Reinjektion und 1—24—48 Stunden nachher.

No. 1. Gewicht: 3.5 Kg Eiweissarme Kost. Anaphylaktischer Schock in Form kurzer Dyspnoe und Darmperistaltik. Die Blut- und Knochenmarkwerte blieben während der Sensibilisierung unverändert. Die Reaktionen der verschiedenen Zellarten im Blut und Knochenmark erreichten ihr Maximum

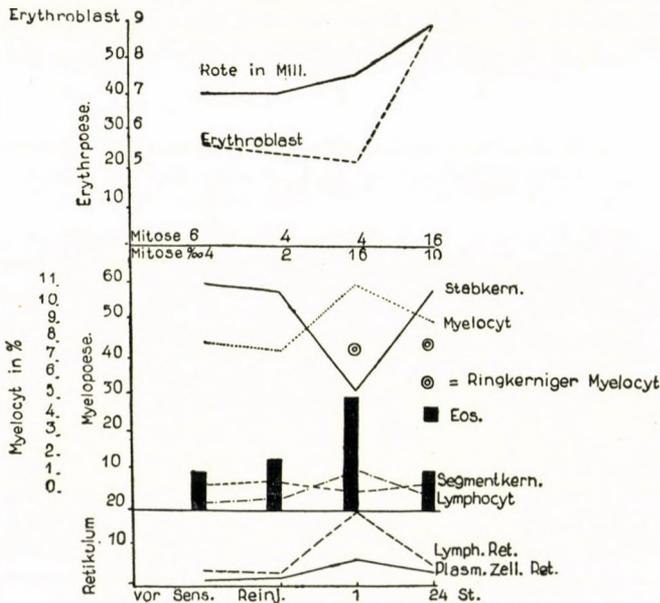


Fig. 2.

in der ersten bzw. 24.-sten Stunde nach dem Schock (Fig. 1. und 2.). Der gegensätzliche spiegelbildartige Verlauf der peripheren Leukopenie und Lymphocytose ist wahrscheinlich die Folge einer Gefässreaktion, die 24 St. später einsetzende Leukocytose wird hingegen als die Folge einer Knochenmarkreaktion betrachtet, worauf später noch eingegangen wird. Die periphere Eosinophilie muss als Ausschwemmung der reifen Knochenmarkeosinophilen angesehen werden, denn gleichzeitig mit der Vermehrung der peripherischen Eos. Segmentkernige, fehlen diese Zellen fast ganz im Mark. Auch die anderen emigrationsfähigen Zellen des Markes wandern aus, was aus der Vermehrung der periph. Stab- und Segmentkernigen zu ersehen ist. Die Verminderung der Knochenmarkstabkernigen und Segmentierten ist zuerst relativ, denn zugleichnehmen die unreifen und reifen Myelocyten, Eosinophilen und Lymphocyt

zu, später tritt aber auch eine absolute Verminderung gemäss der Ausschwemmung der reifen Zellen ein. Die Myelocytose wird neben der zahlenmässigen Vermehrung, durch die gesteigerte Mitose und mit dem Auftreten der sog. ringkernigen Myelocyten gekennzeichnet. Das Erscheinen dieser Zellen wurde

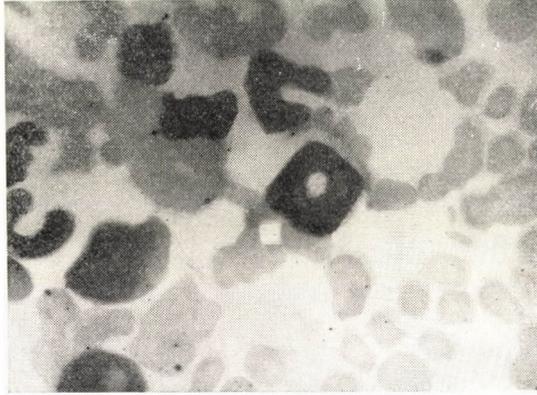


Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.

zuerst von Löwinger, bei Urethan behandelter Myelose festgestellt. Verfasser beobachtete diese Zellformen auch bei Agr.; es deutet auf beschleunigte Zellreifung hin. Der Myelocyt reift auf diesem Wege durch Überspringen des Metamyelocystenstadiums zum Stabförmigen. (Fadenförmige Verschmälerung des Ringes und zuletzt Zerreißen des Fadens.) In diesem Falle beobachteten wir die Mehrzahl dieser Ringzellen nach dem Teilungsmaximum der Myelocyten.

(Fig. 3., 4., 5.) Sie kamen bei normalen Tier niemals vor. Es konnte auch eine Zunahme der Erythroblasten mit beschleunigter Zellteilung und später auch eine leichte Erythrocytose beobachtet werden. Das plasmazelluläre und lymphoide Retikulum hatte sich gleichzeitig vermehrt.

No. 5. Gewicht : 2·5 Kg. Eiweissreiche Kost. Nach Reinjektion heftiger Schock. Schwere Dyspnoe und starke Darmperistaltik, oft Erbrechen, Rumination, Durchfälle, tonische-klonische Krämpfe. Der periphere Anstieg der Stabkernigen erfolgte erst nach 24. St. mit gleichzeitiger Verminderung der Knochenmarkstabkernigen. (Tabelle III.) Sonst verlief auch dieser Versuch *ähnlich wie der vorige*, ohne Besonderheiten. 30. Minuten nach der Reinjektion wurden kernhaltige Rote im periph. Blut beobachtet, deren Zahl langsam abnahm. Dass es sich um eine extramedulläre Herkunft dieser Erythroblasten handelt, erwies die Milzpunktion und die im Anfang des Schockes eintretende erhebliche Milzkontraktion. Die Vermehrung der Erythroblasten im Knochenmark erfolgte erst nach 24. St., zur Zeit, als die periph. Erythroblasten nicht mehr aufzufinden waren, ein weiterer Beweis für die extramedulläre Herkunft der periph. kernhaltigen Roten.

No. 8. Gewicht : 4·0 Kg. Eiweissreiche Kost. Sehr schwerer, die bisherigen übertreffender Schock. Dyspnoe, 2 St. lang dauernde Krämpfe, Darmperistaltik, Erbrechen, Durchfälle. Das Tier war nach dem Schock niedergeschlagen, appetitlos und starb nach 54 St.

Das Blut und Knochenmark zeigte anfangs, trotz dem letalen Ausgang keine besondere Unterschiede; es war nur eine extreme Vermehrung der periph. Stabkernigen zu sehen, der auch diesmal eine gegensätzliche, spiegelbildartige Abnahme im Knochenmark entsprach. (Tabelle IV.) Nach 24 St., da die Reaktion praktisch ablief, fanden wir einen fast völligen Schwund der periph. Granulocyten, welche kurz vor dem Tode bis auf Null sanken. Die relative Lymphocytose erreichte plötzlich 100%. Das Knochenmark reagierte anfangs wie gewöhnlich, aber die unreifen Zellen erreichten weiterhin nicht mehr ihren Ausgangswert, sondern sanken weiter, bis der Tod eintrat. Nur das relative Intaktbleiben der Eosinophilen war auffallend. Es sei noch eine parallele Zunahme des lymphoiden und plasmazellulären Retikulums erwähnt, mit gleichzeitiger Lymphocytose. Die Zahl der roten Blutkörperchen und Erythroblasten war terminal auch gesunken. *Das Knochenmark zeigte also eine Pannyelophthise, mit gleichzeitiger Zunahme der Retikulumzellen.* (Fig. 7.)

Das Tier wurde nach dem Tode seziiert. Lebergewicht : 150 g. (Norm. 50—60 g.) Milz klein, Oberfläche runzelig. (Für Schnittpräparate der inneren Organe und für die weiteren Sektionen sprechen wir Herrn Assistenten L. Matkó unseren Dank aus.)

*Knochenmarkschnitt* : das Mark ist ausserordentlich zellarm; in kleinen Herden sieht man aus myeloischen Zellen bestehende kleine Klumpen, in denen Zeichen einer beginnenden Regeneration zu sehen sind. Die Reti-

kulumzellen, besonders die plasmazell. Formen sind auch absolut vermehrt. Die übrigen Zellen sind unreif, darunter in grosser Zahl Eosinophile.

*Leber*: die vv. Centrales sind erweitert, mit Blut gefüllt. Die Leberzellbalken zeigen eine mässige Dissoziation. Die Sinusoide sind ebenfalls mit

#### NORMALES MARK

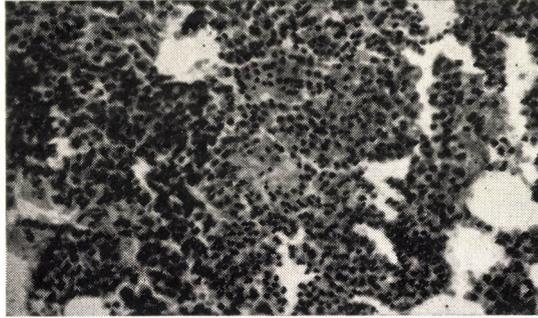


Fig. 6.

Blut gefüllt. In den Kupferschen Sternzellen ist Haemosiderin. Extramedulläre Blutbildung konnte in der Leber nicht beobachtet werden.

Das *Milzretikulum* ist gegenüber dem Parenchym stark vermehrt. Die Milzfollikel sind allgemein vermindert und kleiner. Die Zellen des Retikulums sind plumper, dabei findet man in grosser Zahl Plasmazellen.

#### PANMYELOPHTHISISCHES MARK

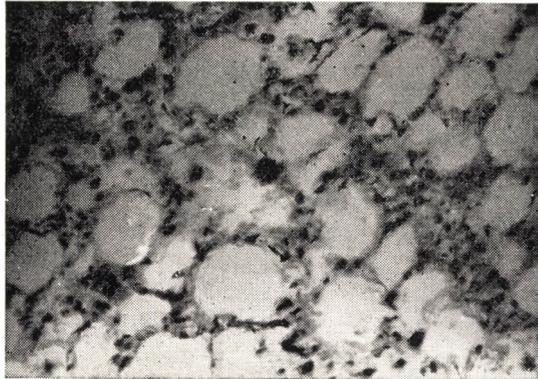


Fig. 7.

Aus den Experimenten No. 2., 3., 4., 6., 7., 9., 10. die zu No. 1., 5. einen ähnlichen Verlauf zeigten, ergaben sich folgende Resultate:

#### I. Blut.

1. Der anaphylaktische Schock entstand unabhängig von Gewicht und Geschlecht der Tiere. Unterschiede konnte man nur der Fütterung entsprechend

sehen, indem der Schock bei eiweissarmer Kost mässiger, bei eiweissreicher schwerer verlief.

2. Das Blutbild änderte sich während der Sensibilisierung nicht.

3. Die Gesamtleukocytenzahl erreichte ihren Tiefpunkt meistens in  $\frac{1}{2}$ —1 St. nach der Reinjektion. Der Ausgangswert wird in 2 St. erreicht, wobei dieser in einigen Fällen übertroffen wird. Die Stabkernigen vermehrten sich erst mit dem Anstieg der Leukocytenzahl.

4. Die Lymphocyten erreichten am Tiefpunkt des Leukocytensturzes ihren Höhepunkt (Relative Lymphocytose) und wurden nach 2 St. wieder normal.

5. Die Eosinophilen nahmen in jedem Falle zu. Die anfangs gefundene ( $\frac{1}{2}$  St.—1 St.) meist maximale Eosinophilie betraf fast ausschliesslich die Eos. Segmentkernigen. Später haben sich auch die Eos. Stabkernigen vermehrt, unter denen unreife Formen vorhanden waren.

6. Die Monocyten zeigten keine bemerkenswerte Reaktion.

7. Die periph. Erythroblastose folgte in seltenen Fällen (Junge Tiere) in  $\frac{1}{2}$ —1 St. nach der Reinjektion und war auf die extramedulläre Blutbildung derselben zurückzuführen. Ihr Maximum fiel mit der Milzkontraktion des Schockes zusammen.

Die Lymphocytose und Leukopenie war während der ersten 2 St. als Gefässreaktion zu deuten, denn sie klangen innerhalb dieser Zeit ab. Dagegen müssen wir die Eosinophilie und Zunahme der Stabkernigen als absolut annehmen.

## II. Knochenmark :

1. Das Mark änderte sich während der Sensibilisierung nicht.

2. Die Verminderung der Stabkernigen war nur relativ, denn sie fiel mit der Vermehrung der unreifen und reifen Myelocyten, Eosinophilen und Lymphocyten zusammen. Später wird die Verminderung der Stabkernigen, entsprechend ihrer Emigration aus dem Knochenmark, eine absolute.

3. Die unreifen Myelocyten vermehrten sich nur sehr mässig, die reifen dagegen bedeutender, mit beschleunigter Mitose. Die Erscheinung der *ringkernigen Formen* erfolgte auf dem Höhepunkt der Myelocytose oder zumeist nach deren Abklingen. Die Myeloblasten änderten sich nicht.

4. Die Metamyelocyten blieben in 4 Fällen unverändert, dreimal haben sie sich vermehrt und ebenfalls dreimal vermindert.

5. Die Segmentierten zeigten mit den Stabformen eine parallele Reaktion.

6. Die maximale Eosinophilie ging den anderen Zellreaktionen immer voraus, erreichte in 1—24 St. ihren Höhepunkt und lief in 48 St. ab. Die unreifen Formen nahmen in allen Fällen beträchtlich zu. Auf dem Höhepunkt, da die Zahl der Eos. Segmentkernigen im Blute zunahm, waren jedoch speziell diese Zellen aus dem Knochenmark fast völlig verschwunden, im Sinne einer

beschleunigten Ausschwemmung der ausschwemmungsfähigen Zellen. Der Übergang zwischen unreifer und reifer Granulation konnte öfters beobachtet werden.

7. Die Lymphocyten nahmen mit der Zunahme der anderen Zellen zu und sanken mit diesen parallel auf die Norm.

8. Die Erythroblastose war in jedem Falle ausgeprägt. Gleichzeitig konnte Mitosenvermehrung beobachtet werden. Die Makro- und Normoblasten nahmen an der Vermehrung gleichmässig teil. Dagegen entsprach der lebhaften Regeneration im Marke nur eine mässige Vermehrung der roten Blutkörperchen der Peripherie. Wahrscheinlich konnten die Erythroblasten nicht völlig zu Erythrocyten heranreifen. Sie gingen zum Teil zugrunde. Die spätere Zellphagocytose scheint diese Annahme zu stützen.

9. Die lymphoiden und plasmazellulären Retikulumzellen nahmen in jedem Falle zur Zeit der Zellvermehrungen zu.

10. Auch haben wir eine erhöhte Segmentierungstendenz der Polynucleären beobachtet.

Im Gegensatz zur Peripherie, wo die maximale Reaktion nach einer Stunde eintrat, (U. E. als Folge einer Gefässerweiterung) wurden die grössten Markveränderungen nach 24 St. gefunden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Bild einerseits durch die Zunahme der unreifen, andererseits durch die Verminderung der reifen Zellen charakterisiert wird. Die Erythroblasten können nicht völlig zu Erythrocyten heranreifen. Die gleichzeitige Zunahme der Ret. Zellen mit den anderen Zellvermehrungen ist ein neuer Beweis für die einheitliche Reaktion des Knochenmarkes bei anaphylaktischem Schock.

II. Gruppe. In der zweiten Gruppe haben wir ebenfalls 10 Katzen untersucht. Die Reinjektion der sensibilisierten Tiere erfolgte aber in dieser Gruppe direkt in die Markhöhle des Femurs. Um Irrtümer möglichst zu verhüten, haben wir gleichzeitig auch den anderen, nicht reinjizierten Femur, zwecks Kontrolle, punktiert.

*Methodik* : Sensibilisierung wie bei der ersten Gruppe. Die Haut wurde an der Mitte des Femurs mit einem kurzen Schnitt durchtrennt und durch die Schnittfläche wurde mit einem dünnen Bohrer in die Knochenmarkhöhle gebohrt. Durch das kleine Loch wurde 0.5 ccm. des Antigens in das Mark injiziert. Die Punktion wurde fern von der Einspritzungstelle an der unteren Femurepiphyse vorgenommen.

No. 1. Gewicht : 2.3 Kg. Eiweissarme Kost. Nach der Reinjektion keine allgemeine Reaktion. Im periph. Blutbild war ausser dem *Verschwinden der Eosinophilen* keine Veränderung zu bemerken. Die Aneosinophilie war ein ziemlich lange dauernder Zustand, indem die Eosinophilen erst nach 2 St. erschienen. Das Femurmark zeigte an der Stelle der Reinjektion ein ähnliches Bild wie bei der ersten Gruppe, mit Ausnahme der Eos. Segmentierten, die

jetzt anstatt abzunehmen zunehmen. Ringkernige Myelocyten haben wir im reinjizierten Mark ebenfalls gefunden. Im anderen Kontrollmark trat keine wesentliche Änderung der Zellen ein. (Tabelle IV.)

No. 2. Gewicht: 2.0 Kg. Eiweissreiche Kost. Nach Reinjektion keine Reaktion.

Es war nach 24 St. ein bisher bei dieser Gruppe ungewöhnlicher Leukocytenanstieg zu bemerken. Im Knochenmark war zu dieser Zeit eine noch nie beobachtete grosse Zahl der ringkernigen Myelocyten zu sehen. (Tabelle VI.)

No. 6. Gewicht: 3.0 Kg. Eiweissarme Kost. Nach Reinjektion in das Knochenmark war keine allgemeine Reaktion zu bemerken.

Die Blut- und Knochenmarkreaktionen liefen in 48 St. ab und zeigten den bisherigen gegenüber keine Besonderheiten. Die Experimente No. 3., 4., 5., 7., 8., 9., 10. liefen den No. 1., 6. ähnlich ab.

*Zusammenfassend* lässt sich sagen, dass sich die Zahl der periph. Stab- und Segmentkernigen, Lymphocyten und Monocyten, von einigen Fällen abgesehen, nicht geändert hat. Eine regelmässige Reaktion haben nur die Eosinophilen gezeigt, indem sie nach  $\frac{1}{2}$ —1 St. graduell verschwanden und erst nach 24—48 St. wieder erschienen.

Im Mark, an der Stelle der Reinjektion, war ein gleiches Bild zu sehen wie bei der ersten Gruppe, gekennzeichnet durch das *paradoxe Verhalten der Eos. Segmentierten*, da diese sich anstatt zu vermindern vermehrten.

Die Punktionen des Kontrollmarks ergaben der normalen Schwankung entsprechende Zelldifferenzen.

Es ist verständlich, dass das Antigen meistens nur im *reinjizierten Femurmark* eine Reaktion auslöste. Diese glich ganz der bei der ersten Gruppe, wobei aber die Vermehrung der Eos. Segmentierten im Knochenmark als ein Zuströmen der periph. Elemente zu betrachten war. Die Erythrocytenvermehrung war ebenfalls regelmässig, aber bedeutend kleiner als in der ersten Gruppe.

III. Gruppe. Bei 2 Katzen dieser Gruppe, haben wir den Schock wie bei der ersten, hervorgerufen und nach dem Abklingen des ersten Schockes mit erneuter i. v. Einspritzung des Antigens einen neuen hervorgerufen. Die Katzen erlagen dem zweiten Schock innerhalb 2—3 Tage.

No. 1. Gewicht: 3.5 Kg. Eiweissreiche Kost. Nach erster Reinjektion sehr heftiger Schock. Die nach 24 St. vorgenommene Blut- und Markuntersuchungen zeigten genau dasselbe Bild wie bei der ersten Gruppe. Das Tier erlag in 70 St. nach der zweiten Reinjektion.

Die supravital angefertigten Blutuntersuchungen zeigten eine grosse Senkung der periph. Erythro- und Granulocytenzahl, mit gleichzeitiger relativer Lymphocytose. Im Knochenmark war ein fast völliger Schwund der Erythroblasten und myeloischen Zellen zu sehen, mit auffallender Lymphocytose und Retikulumzellzunahme. Die relative Zahl der Eosinophilen blieb auch

diesmal unverändert. (Zum Vergleich I. Nr. 8.) Zelledetritus, Fett- und Zellphagocytose nahmen beträchtlicher zu als bei der ersten Reinjektion. Ringkernige Myelocyten wurden auch hier beobachtet. (Tabelle VII.)

*Knochenmarkschnitt*: das Mark ist ausserordentlich zellarm, besonders was die Granulocyten betrifft. Es sind einzelne Erythroblastennester, Eosinophile, (reife und unreife) und Megakaryocyten zu sehen. Plasmazell. Retikulumzellen sind in Gruppen vorhanden. Das *Leberpraeparat* stimmt mit den Veränderungen des Falles I. No. 8. in Einzelheiten überein. Das *Milzparenchym* ist vermindert. Follikel sind klein und zellarm, das retikuläre Stroma dagegen vermehrt.

No. 2. Gewicht 2.9 Kg. Eiweissreiche Kost. Das Tier erlag in 14 St. nach dem zweiten, sehr heftigen Schock. Die Punktion des Markes wurde hier sofort nach dem Tode vorgenommen.

Im Knochenmark wurde auch in diesem Falle der grosse Schwund sämtlicher Granulocyten festgestellt, mit Ausnahme der Eos. Stabkernigen, welche intakt blieben. Erythroblastose, Lymphocytose und Retikulumzellen waren hier mit Fett und Zellphagocytose vorhanden. In den Granulocyten war auch eine schwere toxische Granulation zu sehen mit gleichzeitiger Vacuolisierung. Bei der Sektion des Tieres waren die Erweiterungen der vv. Centrales der Leber schon makroskopisch auffallend. Die Lymphknötchen waren im ganzen Körper etwas geschwollen.

*Knochenmarkschnitt*: das Parenchym fast ganz leer; es sind nur kleine Nester von Erythro- und Leukoblasten vorhanden, die grösstenteils aus grossen unreifen Formen bestehen. Grosse mononucleäre Retikulumzellen sind absolut vermehrt. Regeneration allgemein spärlich.

Die vv. Centrales der *Leber* sind mächtig erweitert mit gleichzeitiger Blutstauung, welche an der Wand der Parenchymzellen eine gewisse Druckatrophie hervorriefen. Die Zelldissoziation ist geringer als im vorigen Falle. Die Kupferschen Sternzellen enthalten kaum Haemosiderin. Extramedulläre Blutbildung ist nicht zu sehen. Das *Lungenparenchym* enthält keine Eosinophilen. Die Follikel der *Milz* sind fast normal, Plasmazellen befinden sich nur in geringer Zahl; gleichzeitig sieht man eine geringe Vermehrung der anderen Retikulumzellen. Die Follikel der *Lymphdrüsen* sind kaum vermindert, in grosser Zahl sind plasmazelluläre und gequollene Retikulumzellen in Gruppen zu sehen.

Ein Tier wurde 9 Tage nach der Sensibilisierung intraperitoneal reinjiziert und reagierte auf diese Injektion mit 2 St. lang dauernden letal endenden periodischen Schockfragmenten, in Form von Dyspnoe, Magen und Darmperistaltik, Erbrechen, Durchfälle, Krämpfe. Der sofort nach dem Tode vorgenommene Haemostatus gab folgende Werte.

Die Leuko- bzw. Granulocytenzahl sank beträchtlich mit einer gleichzeitigen (relativer) Lymphocytose. Die Erythrocytenzahl war etwas erhöht.

Das Knochenmark war den 2 vorigen Fällen ähnlich. Bei der Obduktion glichen die makroskopischen Befunde den vorigen Sektionsfällen.

*Knochenmarkschnitt*: das Mark ist zellarm; es sind übersegmentierte Granulocyten zu sehen, ausserdem grosse plasmazelluläre Retikulumzellen, teilweise in Mitose.

In der *Leber* sind ebenfalls die bisher erwähnten Veränderungen zu sehen, mit feiner tropfenartiger Degeneration der Parenchymzellen. Das Follikelparenchym der *Milz* ist stark verringert mit gleichzeitiger Retikulose. Es sind auch Follikelarterien zu sehen, die überhaupt nicht mit lymphoiden Zellen umgeben sind. Daneben sieht man in grosser Zahl plasmazelluläre Retikulumzellen. In der *Lunge* sind auch hier keine Eosinophile anzutreffen. Das folliculäre Parenchym der Lymphknötchen ist ebenfalls stark vermindert mit Vermehrung grosser gequollener Zellen. Diese Zellen bilden an einigen Stellen zusammenhängende Massen und sind auch an Stellen des intakten Retikulums zu sehen. Plasmazellen fanden sich auch hier in grosser Zahl.

Die Tiere erlagen der zweiten i. v. Reinjektion. Die Blut- und Markuntersuchungen deuteten auf eine Zellzerstörung der blutbildenden Organe hin. Die Sektionen bestätigten dies eindeutig. An Stelle der zerstörten Elemente entstand gleichmässig eine Retikulumzellzunahme, die wir als eine absolute Zunahme betrachten müssen.

An Hand unserer Untersuchungen nehmen wir an, dass die *Todesursache in der nach dem anaphylaktischen Schock eintretenden Panmyelophthise zu suchen ist.*

#### *Diskussion*

Aus den vorliegenden Experimenten ergaben sich folgende morphologische Resultate: nach dem anaphylaktischem Schock war im Knochenmark eine Reifungshemmung zu sehen, die besonders im leukopoetischen Apparat ausgeprägt war. (Zunahme der jungen myeloischen Zellen und Abnahme der reifen.) Ähnlich anderen allergischen Veränderungen folgt der hyperergischen, destruktiven Phase auch im Knochenmark eine sekundäre hyperergische Reparation. Dies war durch eine beschleunigte Reifungstendenz der jungen myeloischen Zellen zu sehen. (Erscheinung der ringkernigen Myelocyten, Mitosenvermehrung.) Diese Reparation schoss manchmal über das Ziel, was in einer peripheren Leukocytose zu beobachten war. In 4 Fällen war die allergische Hemmung des Knochenmarkes so ausgeprägt, dass die Katzen in Panmyelophthise erlagen. Aber auch in den übrigen Fällen muss die Knochenmarkveränderung einer milden Form der Panmyelopathie angesehen werden, die aber nach kurzer Zeit mit einer Regeneration kompensiert werden kann.

#### *Zusammenfassung*

1. Um die Veränderungen des Blutes und Knochenmarkes im anaphylaktischen Schock zu registrieren, wurden Katzen in drei Gruppen, vor, in und nach dem Schock untersucht.

2. Es konnte gezeigt werden, dass im Mark 24 St. nach dem ausgelösten Schock eine mässige Reifungshemmung eintrat. (I. v. Einspritzung des Antigens.) Nach weiteren 24 St. aber überwiegt die Zellreifung, wobei die Ausgangswerte erreicht werden; später kam es in einzelnen Fällen sogar zu gesteigerter Regeneration bzw. Leukocytose.

3. Nach lokaler Reinjektion des Antigens in das Knochenmark, kam es zu ähnlichen morphologischen Veränderungen, aber nur in dem Mark, wohin das Antigen reinjiziert wurde, ohne dass sich ein allgemeiner Schock entwickelte.

4. Nach wiederholten oder letal verlaufenden i. v. Reinjektionen entwickelte sich das Bild einer Panmyelophthase.

5. Die Experimenten zeigen, dass durch Reinjektion eines artfremden Eiweisses, ähnlich den medikamentös ausgelösten Reaktionen, eine *anaphylaktische Knochenmarkreaktion* ausgelöst werden kann.

Tabelle III.

## Gruppe: I. No. 5.

## Periph. Blutbild.

	Vor Sens.	Reinj.	½	1	1½	2	24	48 St.
Rote in Mill. ....	7·2	7·0	8·5	8·3	8·0	7·7	8·9	7·5
Hgb. % .....	90	90	100	98	96	94	94	92
Weisse .....	17.900	18.200	6.500	10.000	13.000	20.000	14.000	14.000
Metamyelocyt .....	4	2	2	1	2	1	2	—
Stabkerniger .....	10	10	13	12	9	9	34	—
Segmentkerniger .....	55	58	13	25	39	47	26	—
Stabkerniger Eos. ....	2	1	—	3	4	2	—	—
Segmentkerniger Eos. ....	4	3	15	13	5	4	3	—
Eos. total .....	6	4	15	18	9	6	3	—
Lymphocyt .....	23	25	56	46	41	37	35	—
Monocyt .....	2	1	1	—	—	—	—	—
Erythroblast/100 Leuk. ....	—	—	14	8	6	7	—	—

## Knochenmark.

Proerythroblast .....	1·0			2·8			1·4	
Makroblast .....	12·0			12·4			21·8	
Normoblast .....	16·6			19·4			28·6	

## Mitose auf 1000 myeloischen

Zellen .....	10			12			12	
Myeloblast .....	1·4			2·0			2·6	
Unr. Myelocyt .....	2·4			3·2			4·0	
Reif. Myelocyt .....	6·2			6·2			8·8	
Metamyelocyt .....	14·8			10·2			18·2	
Stabkerniger .....	54·6			34·2			20·4	
Segmentkerniger .....	5·0			4·0			1·4	
Unr. Eos. Myelocyt .....	0·2			3·4			2·0	
Reif. Eos. Myelocyt .....	5·2			16·2			6·6	
Unr. Eos. Stabkerniger .....	3·0			3·0			1·8	
Reif. Eos. Stabkerniger .....	3·2			9·0			4·6	
Segmentkern. Eos. ....	0·6			—			1·0	
Eos. total .....	12·2			31·6			16·0	
Lymphocyt .....	3·6			8·6			28·6	
Mitose in % .....	4			10			20	
Lymph. Retikulum Zell .....	3·8			9·6			9·8	
Plasm. Ret. Zelle .....	—			2·6			1·8	

*Bemerkungen :*

1 St. nach dem Schock 3 ringkernige Myelocyten. Vakuolisierung der neutrophilen myeloischen Zellen. Pigment und Zellphagocytose.

24 St. nach dem Schock 3 ringkernige Myelocyten. Vakuolisierung ausgeprägter als nach 1 St. Pigment und Zellphagocytose.

**Tabelle. IV.**  
**Gruppe: I. No. 8.**

*Periph. Blutbild.*

	Vor Sens.	Reinj.	½	1	1½	2	24	48 St.	Ante mortem
Rote in Mill. ....	6.4	6.0	—	7.1	—	—	7.7	—	3.6
Hgb. % .....	103	—	—	118	—	—	—	—	—
Weisse .....	20.100	20.800	15.700	12.000	16.500	19.000	17.900	—	3.000
Metamyelocyt .....	—	—	—	1	4	1	1	—	—
Stabkerniger .....	8	6	9	20	37	36	20	—	—
Segmentkerniger .....	48	50	41	31	28	30	28	—	—
Stabkerniger Eos. ....	1	—	2	6	3	2	1	—	—
Segmentkerniger Eos. ...	2	3	6	4	3	1	3	—	—
Eos. total .....	3	3	8	10	6	3	4	—	—
Lymphocyt .....	40	41	40	38	25	29	47	—	100
Monocyt .....	1	—	2	—	—	—	—	—	—
Erythroblast/100 Leuk. ...	—	—	1	1	—	—	—	—	—

*Knochenmark.*

Proerythroblast .....	1.8	—	—	0.8	—	—	3.2	—	—
Makroblast .....	10.8	—	—	19.4	—	—	32.8	12.2	4.0
Normoblast .....	10.8	—	—	18.0	—	—	28.6	13.2	16.0
Mitose auf 1000 myeloi- schen Zellen .....	2	—	—	6	—	—	14	4	—
Myeloblast .....	1.8	—	—	1.8	—	—	0.6	1.0	—
Unr. Myelocyt .....	4.0	—	—	2.4	—	—	1.8	0.8	1.0
Reif. Myelocyt .....	6.2	—	—	10.8	—	—	9.4	2.4	2.0
Metamyelocyt .....	16.0	—	—	21.2	—	—	25.8	5.4	6.0
Stabkerniger .....	54.0	—	—	44.8	—	—	21.2	28.2	2.0
Segmentkerniger .....	5.8	—	—	3.6	—	—	1.2	1.2	1.0
Unr. Eos. Myelocyt ....	0.6	—	—	5.0	—	—	3.2	2.8	7.0
Reif. Eos. Myelocyt ....	1.2	—	—	3.6	—	—	2.8	0.2	4.0
Unr. Eos. Stabkern. ....	—	—	—	1.8	—	—	4.4	2.6	3.0
Reif. Eos. Stabkern. ....	0.8	—	—	1.4	—	—	6.8	6.8	6.0
Segmentkern. Eos. ....	2.6	—	—	0.6	—	—	7.0	—	2.0
Eos. total .....	5.2	—	—	12.4	—	—	24.2	12.4	22.0
Lymphocyt .....	6.4	—	—	12.0	—	—	16.0	68.6	66.0
Mitose in ‰ .....	10	—	—	4	—	—	18	10	—
Lymph. Retikulum Zell .	3.0	—	—	4.6	—	—	26.0	37.0	87.0
Plasm. Ret. Zelle .....	1.8	—	—	3.6	—	—	10.4	10.4	24.0

*Bemerkungen :*

24 St. nach dem Schock 4 ringkernige Myelocyten.

Ante mortem, vermehrte Zell- und Pigmentdhagocytose.

**Tabelle V.**  
**Gruppe: II. No. 1.**

*Periph. Blutbild.*

	Vor Sens.	Reinj.	1	2	24 St.
Rote in Mill. ....	5.3	5.2	6.0	6.8	7.0
Hgb. % .....	—	—	—	—	—
Weisse .....	15.700	14.900	15.500	16.000	16.600
Metamyelocyt .....	1	—	—	2	1
Stabkerniger .....	3	7	5	15	5
Segmentkerniger .....	56	55	60	61	59

## Periph. Blutbild.

	Vor Sens.	Reinj.	1	2	24 St.
Stabkerniger Eos. ....	1	—	—	—	—
Segmentkerniger Eos. ....	8	7	2	—	—
Eos. total .....	9	7	2	—	—
Lymphocyt .....	29	31	32	22	32
Monocyt .....	2	—	1	—	—
Erythroblast/100 Leuk. ....	—	—	—	—	—

## REINJEKTION DES ANTIGENS IN DEN RECHTEN FEMUR.

Knochenmark.	Vor Sens.	Reinj.	1 St.		24 St	
	Rechts	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts.
Proerythroblast .....	—	—	—	—	0·2	0·4
Makroblast .....	4·0	5·2	5·0	4·0	5·6	7·8
Normoblast .....	5·0	6·0	2·8	10·2	3·8	13·0
Mitose auf 1000 myeloischen Zellen .....	—	2	—	4	2	4
Myeloblast .....	0·8	1·4	0·8	1·8	1·2	2·0
Unr. Myelocyt.....	1·0	1·8	1·0	2·6	1·4	3·6
Reif. Myelocyt .....	4·6	4·8	4·0	11·4	4·4	8·8
Metamyelocyt .....	9·8	10·4	12·2	14·6	10·4	10·8
<b>Knochenmark.</b>						
Stabkerniger .....	47·6	46·4	53·2	24·0	48·8	36·4
Segmentkerniger .....	10·0	12·0	11·0	3·2	13·0	4·8
Unr. Eos. Myelocyt .....	—	0·4	0·2	0·6	—	1·0
Reif. Eos. Myelocyt.....	1·4	1·4	0·4	5·2	1·2	4·8
Unr. Eos. Stabkerniger .....	1·2	0·8	0·6	2·4	0·8	1·2
Reif. Eos. Stabkerniger.....	5·0	4·2	4·2	8·0	3·6	4·2
Segmentkerniger Eos. ....	4·6	3·8	1·2	7·8	2·8	4·8
Eos. total .....	12·2	10·6	6·6	24·0	8·4	16·0
Lymphocyt .....	14·0	12·6	11·2	16·4	12·4	17·6
Mitose in $\frac{\%}{100}$ .....	—	—	2	6	4	10
Lymph. Retikulum Zelle .....	7·8	6·2	5·6	16·0	6·2	10·4
Plasm. Retikulum Zelle .....	1·0	2·4	0·8	6·4	1·8	5·0

## Bemerkungen :

1 St. nach der Einspritzung des Antigens : 2 ringkernige Myelocyten im rechten Femur.  
24 St. 1 ringkerniger Myelocyt und Phag. Retikulumzellen im rechten Femur.

Tabelle VI.  
Gruppe: II. No. 2.

## Periph. Blutbild.

	Vor Sens.	Reinj.	1	2	24 St.
Rote in Mill. ....	5·0	5·3	4·9	5·0	6·3
Hgb. % .....	—	—	—	—	—
Weisse .....	17.500	18.000	17.800	20.200	24.500
Metamyelocyt .....	—	—	—	—	—
Stabkerniger.....	9	11	11	—	13
Segmentkerniger .....	59	55	62	—	60
Stabkerniger Eos. ....	2	3	2	—	1
Segmentkerniger Eos. ....	9	11	3	—	1
Eos. total .....	11	14	5	—	2
Lymphocyt .....	21	20	22	—	25
Erythroblast/100 Leuk. ....	—	—	—	—	—

## REINJEKTION DES ANTIGENS IN DEN RECHTEN FEMUR.

Knochenmark.	Vor Sens.	Reinj.	1 Stunde		24 Stunden	
	Rechts	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
Proerythroblast .....	0·2	—	0·4	0·8	0·2	1·2
Makroblast .....	3·2	2·6	1·4	3·8	2·2	12·8
Normoblast .....	6·0	7·0	3·0	9·6	6·4	18·4
Mitose auf 1000 myeloischen Zellen .....	6	8	5	6	4	14
Myeloblast .....	2·0	1·8	2·0	2·6	1·4	1·8
Unr. Myelocyt.....	2·8	3·2	4·0	3·4	2·8	4·8

Knochenmark.	Vor sens Rechts	Reinj. Rechts	1 Stunde		24 Stunden	
			Links	Rechts	Links	Rechts.
Reif. Myelocyt .....	4.6	5.2	4.8	3.8	3.0	10.2
Metamyelocyt .....	10.2	8.0	9.2	6.0	10.2	10.4
Stabkerniger .....	57.8	52.8	55.6	44.0	59.4	31.8
Segmentkerniger .....	8.0	10.6	8.8	9.0	9.4	3.2
Unr. Eos. Myelocyt .....	1.2	0.8	1.0	4.6	0.8	3.8
Reif. Eos. Myelocyt .....	2.2	3.6	2.2	8.0	2.0	5.6
Unr. Eos. Stabkern. ....	0.6	0.2	0.8	2.0	1.6	5.2
Reif. Eos. Stabkerniger .....	1.8	2.8	2.6	2.2	2.0	5.0
Segmentkerniger Eos. ....	3.6	4.4	4.2	10.0	3.6	6.6
<i>Eos. total</i> .....	9.4	11.8	10.8	26.8	10.0	26.2
<i>Lymphocyt</i> .....	5.2	6.6	4.8	4.8	3.8	11.6
Mitose in % .....	6	8	2	4	8	14
Lymph. Retikulum Zelle .....	6.4	3.2	3.6	4.2	6.0	21.0
Plasm. Retikulum Zelle .....	0.4	0.4	0.6	0.4	0.8	5.0

## Bemerkungen :

24 St. nach der Einspritzung des Antigens 8 ringkernige Myelocyten, im rechten Femur. Grosse Myelocyten. Pigment und Zellphagocytose.

Tabelle VII.  
Gruppe: III. No. 1.

Periph Blutbild.	Vor Sens.	24 St. nach dem Postmortem nach	
		I. Schock	dem II. Schock
Rote in Mill. ....	6.0	6.1	3.0
Hgb. % .....	—	—	—
Weisse .....	18.800	2.600	1.100
Metamyelocyt .....	—	—	—
Stabkerniger .....	12	12	—
Segmentkerniger .....	53	15	—
Stabkerniger Eos. ....	—	1	—
Segmentkerniger Eos. ....	3	4	2
<i>Eos. total</i> .....	3	5	2
Lymphocyt .....	29	68	98
Monocyt .....	3	—	—
Erythroblast/100 Leuk. ....	—	—	—
<b>Knochenmark.</b>			
Proerythroblast .....	0.2	—	—
Makroblast .....	3.4	4.0	1.6
Normoblast .....	10.2	27.4	4.4
Myeloblast .....	0.4	—	—
Unr. Myelocyt .....	1.2	2.6	1.0
Reif. Myelocyt .....	4.6	9.8	3.4
Metamyelocyt .....	13.4	5.6	1.4
Stabkerniger .....	60.6	18.6	0.6
Segmentkerniger .....	4.8	5.2	—
Unr. Eos. Myelocyt .....	0.8	0.2	2.6
Reif. Eos. Myelocyt .....	0.8	3.0	2.0
Unr. Eos. Stabkerniger .....	1.2	33.2	2.2
Reif. Eos. Stabkerniger .....	0.8	3.0	1.4
Segmentkerniger Eos. ....	2.2	1.8	0.6
<i>Eos total</i> .....	5.8	41.2	8.8
<i>Lymphocyt</i> .....	8.8	48.0	84.8
Lymph. Retikulum Zelle .....	1.0	36.2	38.8
Plasm. Retikulum Zelle .....	2.2	18.6	20.4
Mitose der Roten auf 1000 myeloischen Zellen .....	2	8	—
Mitose der Weissen in % .....	4	8	—

## Bemerkungen :

In 24 St. nach dem I. Schock Zell und Fettphagocytose. Plurisegmentierung der reifen Granulocyten.

Post mortem nach dem II. Schock, 1 ringkerniger Myelocyt. Viel Zelltrümer.

## LITERATUR

*Pasteur—Vallery Radot* : Press Med. 1928. I. 625. *Vaughan* : Journal of All. 1934. 5. 554. *Funk* zit. *Kämmerer* : Allergische Diathese u. allergische Krankheiten. Bergmann. München. 1934. *Róth—Szauter* : Klin. Wchschr. 1932. 11. 456. *Storm van Leeuwen* : Allergische Krankheiten. Springer. Berlin. 1928. *Busson* : Wiener klin. Wchschr. 43. 1911. *Hajós—Rajka* : Asthma-Ekzema. Budapest. Rényi K. 1944. *Mannwaring* : Z. f. Immunforschung. 8. 1910. *Mauthner—Pick* : Arch. f. exper. Path. 142. 1929. *Fornet—Paul* : Allergia. Novák R. 1938. *Klinge* : Klin. Wchschr. 586. I. 1930. *Masugi* : Beitr. path. Anat. 91. 82. 1933. und 429. 92. 1934. *Sato—Masugi* : Virch. Archiv. 293. 615. 1934. *Friedberger* : Berl. klin. Wchschr. 88. 1913. *Schultz* : Dtsch. med. Wchschr. 149. II. 1922. *Kracker, Parker, Madison, Squier, de Vries* zit. *Leitner* : Die Intravitale Knochenmarkuntersuchung. B. Schwabe. Basel. 1945. *Rohr* : Das menschliche Knochenmark. Thieme. Leipzig. 1940. *Schilling* : Handbuch der normalen u. pathologischen Physiologie. Bd. VII/2. Berlin 1928. *Habelmann* : Klin Wchschr. 113. 1940. *da Renzi* : Fol. med. (Napoli) 26. 247. 1940. *Filipp* : Orvosok Lapja 33. 1284. 1947. *Bán—Filipp* : O. H. LXXXIX ; 29. 1948. *Löwinger* : Orvosok Lapja. 22. 737. 1947.

## КОСТНЫЙ МОЗГ И АНАФИЛАКСИЯ

сообщили : А. Бан, Г. Филипп, Л. Матко.

## Резюме

1. С целью изучения изменений в крови и костном мозгу при анафилактическом шоке, мы исследовали три группы кошек до, во время и после шока.
2. Удалось установить, что в костном мозгу, 24 часа после произведенного шока произошло умеренное заторможение процесса созревания (внутри-жильное всprыскивание антигена). В течение следующих суток, процесс клеточного созревания возрастает, достигая исходных норм. Впоследствии, в единичных случаях, происходила даже усиленная регенерация, или лейкоцитоз.
3. Вторичное местное всprыскивание антигена в костный мозг вызвало схожие морфологические изменения, но только в области реинъекции антигена, причем общий шок не имел места.
4. После повторных и кончающихся смертным исходом внутри-жильных всprыскиваний получилась картина панмиелофтиза.
5. Опыты показали, что реинъекцией чуждо-родного белка может быть вызвана анафилактичная реакция костного мозга, подобно как и при реакциях, вызванных врачебными средствами.

## ВОСПОМИНАНИЕ О ШАНДОРЕ КОРАНИ

Директор : Орд. проф. Геза Хетени

Клиника по внутренним болезням Сегедкого Университета

В Апреле 1944 г. скончался, после продолжительной болезни, Шандор Корани, одна из самых выдающихся личностей венгерской медицинской науки. Вокруг его смертного одра стояли в эти печальные минуты, наряду с его любящими детьми, автор этих строк и доцент Д-р Иштван Гэнций двое его бывших учеников. В то время грохотали уже по улицам Будапешта танки и орудия нацистской оккупационной армии — но это не проникало уже к его сознательности.

Его кончине предшествовала продолжительная болезнь ; уже летом 1931 г. подвергся он первому острому миокардиальному инфаркту. В то время ему было 65 лет и хотя он и стоял еще пять лет во главе своей клиники 3.-ья клиника внутренних болезней Будапештского Университета, — уже не смог никогда вернуть свою полную работоспособность и вскоре появились симптомы недостаточной сердечной деятельности. Тем не менее, он и в дальнейшем оставался духовным руководителем своих учеников, он и далее читал — хотя и реже — свои блестящие лекции в университете и продолжал свою деятельность на поприще медицинской общественной жизни.

— В 1936 г. его уволили в отставку, при сопровождении столь позорных обстоятельств, что он не был в состоянии забыть их до смерти. Его отставка явилась внезапной и неожиданной, вопреки заверениям тогдашнего министра. В то время чувствовалось у нас уже влияние нацизма, а Корани и его клиника считались оплотом прогрессивной мысли. Характерно то, что он болезненно воспринимал, не постигшую его несправедливость, а сознание неустойчивости судьбы медицинской школы, которую он перенял в наследство от своего отца и сам способствовал ее цветущему развитию.

После увольнения в отставку он становился все Более Болиим. Частые ночные припадки удушливости указывали на вероятность новых сердечных инфарктов. Позже появились симптомы недостаточности правого желудка , сердца, которые приковали его окончательно к постели. Однако, причиной его смерти оказался не склероз венечных сосудов, а сильно развившийся в последнем году его жизни артерио-склероз мозга, который превратил этого блестящего человека в живой труп, прозябающего чисто-вегетативно и не сознающего происшествий внешнего мира, а, в конце концов нанес ему смертельный удар, под видом тромбоза одной из артерий мозга.

Шандор Корани родился 18 июня 1966 г. Отец его Фридьеш Корани, начиная скромным врачом в деревне, стал со временем самым выдающимся врачом своей родины. Мать его происходила из часто упоминаемой в венгерской освободительной борьбе, семьи — Бонис.

В 1893 г. он был назначен доцентом Будапештского Университета, в 1900 г. — чрезвычайным, а в 1907 — ординарным профессором по кафедре внутренних болезней ней. С 1909 г. до 1936 г. он был директором 3-ей клиники внутренних болезней.

— Корани проявлял свою научную деятельность в первую очередь в области заболеваний почек. С полным основанием назвал его Лихтвиц «старейшим авторитетом» патологии почек. Он положил основы, в девяностых годах прошлого столетия, функциональной диагностики при болезнях почек, применением достижений физико-химии в области медицины; он создал понятия «недостаточности» почек и «гипостенурии» и произвел впоследствии со своими сотрудниками важные исследования происхождения отеков при заболеваниях почек.

В 1907 г. появился, составленный сообща с Рихтером, его труд: «Физико-Химия и Медицина» и в 1930 г. «Патология и лечение заболеваний почек» — монография, охватившая весь труд его жизни и его богатый клинический опыт, а благодаря оригинальности мысли и поныне представляющая научную ценность.

— Однако, не существовало почти такой области по внутренним болезням, которую бы он не обогатил своими исследованиями. Назовем только некоторые из его многочисленных работ. Более известны следующие: «Действие аноксии на красные кровинки», «Пользование лейкемии бензолом» (вместе с Кирайфи), труды, стремящиеся к усовершенствованию физикальной диагностики, а также исследования по определению действительного «давления крови».

— Как ни ценны его научные труды, на которых основана его международная известность, ничуть не меньше его заслуги, приобретенные на поприще венгерской медицины дальнейшим развитием «школы Корани».

Характерным признаком его школы является подготовка по патологии и биологии, экспериментальный метод исследования, не теряющий однако никогда связи с кроватью больного. Лекции, которые он читал своим студентам отличались строго-логической конструкцией и огромным клиническим опытом; целые поколения венгерских врачей гордятся тем, что они были слушателями лекций Корани.

Наряду с этим он принимал деятельное участие в дальнейшем усовершенствовании образования врачей и в течение долгого времени руководил борьбой с туберкулезом в Венгрии.

Не нужно много слов, чтобы описать его как человека: всякий, кому было дано, очутиться вблизи его, чувствовал инстинктивно величие этого духа, этого характера и этой души.

Последние годы этой, богатой успехом и признательностью жизни, были полны горечи и болезни. Судьба оказалась милостивой для него, не заставив его смотреть на Венгрию под немецкой оккупацией и на разрушения, причиненные нацистами и венгерскими фашистами, но с другой стороны она лишила его радости увидеть возрождение его любимого отечества и удовлетворения, которое бы он испытал, став свидетелем дальнейшего развития своей школы.

Венгерская народная демократия оказала полное признание его духу и его имени, в котором отказал ему бывший режим, из-за его прогрессивного образа мысли. Среду пяти венгерских клиник внутренних болезней, тремя руководят ныне его ученики: Иштван Русняк, Имрэ Хайналь (в Будапеште) и автор этих строк (в Сегеде).

Шандор Корани! Твоя школа жива и выпускает новые ростки.

## A LA MÉMOIRE DE SÁNDOR KORÁNYI

Par Géza Hetényi

En avril 1944 mourut *Sándor Korányi*, un des plus éminents représentants du monde médical hongrois, entouré, à son lit de mort, de ses enfants et de ses anciens élèves : l'auteur de ces lignes et l'agrégé *István Gönczy*. Dans les rues de Budapest roulaient alors les canons et les chars d'assaut des armées d'occupation Nazies, mais il ne les entendait plus !

Sa mort était précédée d'une longue maladie. En été 1931, à l'âge de 65 ans il eut la première attaque d'infarct myocardique : il dirigea encore pendant 5 ans sa clinique — la III<sup>e</sup> clinique médicale de l'Université Pierre Pázmány de Budapest ; cependant il ne put jamais plus recouvrir sa pleine capacité de travail. Bientôt apparurent les symptômes d'une insuffisance cardiaque. Malgré cela il resta le guide spirituel de ses élèves, il continua de temps en temps ses brillantes conférences à la Faculté et poursuivit son activité dans le domaine social de la vie médicale.

En 1936 il fut mis en retraite dans des conditions honteuses qu'il ne put jamais oublier. Malgré les assurances du ministre d'alors la retraite fut subite et inattendue. Dans ces temps-là, l'influence naziste se faisait déjà sentir et *Korányi* ainsi que sa clinique étaient considérés comme un bastion de la pensée progressiste. Ce n'est pas l'injustice commise envers sa personne qui le faisait souffrir, mais bien plutôt le sort incertain de cette clinique qu'il avait hérité de son père et celui de cette école qu'il avait développé d'une façon si brillante.

La mise en retraite empirait son état. De fréquents paroxysmes nocturnes dyspnœiques et de fibrillation auriculaire récélaient sans doute de nouveaux infarct cardiaux. Les symptômes d'une insuffisance du coeur droit le clouèrent enfin définitivement à son lit de souffrance. Cependant ce n'était pas la sclérose coronaire qui provoqua sa mort, mais plutôt une artériosclérose du cerveau qui allait en s'aggravant et qui finit par faire de cet esprit brillant un cadavre vivant, indifférent aux événements du monde extérieur. Une thrombose cérébrale lui asséna le coup de grâce.

*Sándor Korányi* naquit le 18 juin 1866. Son père *Frigyes Korányi*, médecin de campagne, devint une des personnalités médicales éminentes de son pays. Sa mère, née *Bonis*, appartenait à une famille qui se distingua dans les luttes pour la libération de la Hongrie.

En 1907 Korányi devient professeur ordinaire de médecine interne, de 1909 jusqu'en 1936 il est directeur de la III<sup>e</sup> clinique de médecine interne.

L'activité scientifique de *Korányi* s'exerça en premier lieu dans le domaine des maladies des reins. Lichtwitz l'appela à juste titre «un des anciens maîtres de la pathologie rénale». Ce fut lui qui, dans la dernière décade du siècle dernier, fonda la diagnostique fonctionnelle des maladies des reins, en y appliquant les réalisations de la physico-chimie. Il créa les conceptions de l'«insuffisance rénale», de l'«hyposthénurie» et accomplit avec ses collaborateurs d'importants travaux de recherches sur l'origine des oedèmes dans les maladies des reins.

En 1907 parut en collaboration avec *Richter* son oeuvre intitulée «La Physico-chimie et la Médecine» et en 1930 «La Pathologie et la Thérapeutique des maladies des reins». Cette monographie, fruit de son savoir et de sa riche expérience clinique est encore aujourd'hui, grâce à l'originalité de sa pensée, une oeuvre digne d'étude. Ses recherches ne négligèrent aucun domaine de la médecine interne. Pour ne nommer que quelques-uns de ses travaux, citons les plus connus : «L'action du manque d'oxygène sur les globules rouges», «Le traitement de la leucémie par le benzol» (en collaboration avec *Királyfi*), les ouvrages ayant pour but le perfectionnement du diagnostic physical, la mise au point de la question de «la pression du sang» etc. etc.

La renommée à l'étranger que lui valurent ses travaux scientifiques va de pair avec ses mérites pour la médecine hongroise, comme continuateur de l'École *Korányi*. Les traits dominants de son École sont l'approchement physiopathologique et la recherche expérimentale, toujours en rapport direct avec le malade. Ses conférences pour les étudiants étaient remarquables par leur construction logique et par son énorme expérience clinique ; des générations entières de médecins hongrois sont fières d'avoir pu assister aux cours de *Korányi*. Il a pris une part active à l'instruction ultérieure des médecins et pendant longtemps il mena en Hongrie la lutte contre la tuberculose.

Pour caractériser l'Homme, il suffit de dire : quiconque l'approchait, était instinctivement sous l'impression de sa grandeur : grandeur d'âme, d'esprit, de caractère.

Les dernières années de cette vie si riche en succès étaient obscurcies par la maladie et par l'amertume. Le sort lui fut élément, en lui épargnant la vue de la Hongrie sous l'occupation allemande, et les ravages causés par les Nazis, les croix-fléchées et les fascistes ; mais le même sort le priva de la joie de voir son pays bien-aimé se relever et de la satisfaction, accordée pleinement par la démocratie populaire, et que le régime précédent lui avait refusé. Trois d'entre cinq cliniques médicales de la Hongrie sont aujourd'hui dirigées par ses élèves : *István Ruzsnyák* et *Imre Haynal* à Budapest, et l'auteur de ces lignes à Szeged.

Sándor Korányi ! Ton Ecole vit, prospère et fleurit.

Repose en paix.

## TO THE MEMORY OF SÁNDOR KORÁNYI

By Géza Hetényi

In April 1944 died one of the most eminent representatives of the Hungarian medical world, *Sándor Korányi*, surrounded at his death bed by his loving children and by two of his former pupils: the author of these lines and *Dr. István Gönczy*, assistant professor. In these days through the streets of Budapest rolled cannons and tanks of the Nazi occupation army, — but he could not hear them any more.

His death was preceded by a long illness. In summer 1931, aged 65, he had his first attack of myocardiac infarct; he was still at the head of his clinic for five more years (the 3rd medical clinic of the Péter Pázmány University of Budapest). Yet he was unable to regain his full capacity of work. Soon other symptoms of cardiac insufficiency appeared. Notwithstanding this he remained the spiritual leader of his pupils, he continued from time to time his brilliant lectures at the Faculty and took a part in the medical social life. In 1936 he was pensioned in such shameful circumstances that he never could recover from them. The pensioning came in contradiction to the minister's assurance. At this time the Nazi influence was already felt in Hungary and *Korányi* and his clinic were considered as a bulwark of progressive thought. Characteristic of him was the fact that he felt not so much the smart of the injustice as the consciousness of the threat to the existence of his school, inherited from his father and so brilliantly developed by himself.

After his pensioning his health became poorer and poorer. The reason of the frequent nocturnal paroxysmal dyspnoë attacks might have been new cardiac infarcts. Later on the symptoms of cardiac insufficiency appeared and bound him ultimately to his bed. And yet the real cause of his death was not the sclerosis of his coronar arteries but the arteriosclerosis of the brain, so rapidly developing in his last year. It changed this brilliant spirit into one only passively vegetating being, not conscious of the events of the world, in fact, — a living corpse, till it gave him the finishing blow through the thrombosis of a brain artery.

*Sándor Korányi* was born on June 18, 1866. His father, *Frigyes Korányi*, was a country practitioner and became the leading physician of Hungary. His mother came from the *Bonis* family, which took a prominent part in the struggles for the independence of Hungary.

In 1907 he got the regular chair for internal diseases ; from 1909 until 1936 he was director of the 3rd medical clinic.

The scientific activity of *Korányi* was chiefly concerned with kidney diseases. Lichtwitz called him rightly »the old master of the kidney pathologists«. He can be considered as the founder of the functional kidney diagnostics during the last decade of the 19th century, for which he adapted the results of the physical chemistry. He created the conception of the »renal insufficiency« and »hyposthenury« and perpetrated with his fellow workers important research work on the origin of the oedema in kidney diseases.

In 1907, in collaboration with *Richter* his work entitled »Physical Chemistry and Therapeutics« and in 1930 the »Functional Pathology of the diseases of the kidneys« appeared. This monography, a result of his deep learning and his large clinical experience, is, thanks to the originality of his ideas, worth while studying even today. His research work reached every section of internal medicine. Out of his numerous studies, let us mention the best known ones : »The influence of the lack of oxygen on the red corpuscles«, »The treatment of leukemia with benzol« (in collaboration with *Királyfi*), research aiming at the improvement of physical diagnostics, the precise definition of the blood pressure and so on.

His fame abroad due to his scientific works didn't hinder him earning great merits on the field of Hungarian medicine, as the acknowledged leader of the »Korányi school«. The dominant features of this school were the pathophysiological approach and the experimental research, always in direct connection with the patient. His lectures were remarkable for their logical construction and his huge clinical experience ; whole generations of Hungarian physicians are proud of having been able to attend *Korányi's* lectures.

He took an active part in the post-degree courses for physicians and directed during a long time the struggle against tuberculosis in Hungary.

We don't need many words to characterize *Korányi* as a man : it is enough to say that anybody who was given the chance of being near him felt instinctively the greatness of this spirit, of this soul and of this character.

The last years of this life so rich in success and achievements were clouded by illness and bitterness. Merciful fate spared him the sorrow of seeing Hungary under German occupation and the ruins caused by the Nazis, and fascists, but the same fate deprived him of the satisfaction of witnessing the rebuilding of his beloved country. The Hungarian people's democracy gave him the belated satisfaction, refused by the former regime. Three of the five Hungarian medical clinics are today under the direction of his pupils : *István Ruzsnyák*, *Imre Haynal* (in Budapest) and the author of these lines in Szeged.

Sándor Korányi! Your school is living and flourishing!  
Repose in peace !

## ERINNERUNG AN SÁNDOR KORÁNYI

Von Géza Hetényi

Im April 1944 starb nach langwieriger Krankheit Sándor *Korányi*, eine der hervorragenden Gestalten der ungarischen medizinischen Wissenschaft. Neben seinen liebenden Kindern standen an seinem Sterbelager in jenen schmerzvollen Augenblicken der Verfasser dieser Zeilen und Dozent István *Gönczy*, zwei seiner ehemaligen Schüler. In dieser Zeit rollten schon durch die Strassen von Budapest die Kanonen und Kriegswagen der nazistischen Besatzungstruppen — doch das drang nicht mehr zu seiner Kenntnis durch.

Seinem Tode ging lange Krankheit voran. Schon im Sommer 1931 erlitt er den ersten akuten myokardinalen Infarkt. Er war damals 65 Jahre alt und obwohl er noch fünf Jahre lang seine Klinik — die III. medizinische Klinik der Budapester Péter Pázmány Universität — führte, nimmermehr erlangte er seine volle Arbeitsfähigkeit zurück, und rasch meldeten sich die Symptome der kardialen Insuffizienz. Nichtsdestoweniger blieb er weiterhin der geistige Leiter seiner Schüler, er hielt weiterhin — wenn auch seltener — seine glänzenden Vorträge auf der Fakultät und setzte seine Aktivität auf dem Gebiete des medizinischen öffentlichen Lebens fort.

Im Jahre 1936 wurde er pensioniert, unter derart schamvollen Umständen, dass er es bis an den Tod nicht vergessen konnte. Die Pensionierung kam plötzlich und unerwartet, trotz den Versicherungen des damaligen Ministers. In jenen Tagen liess sich bei uns bereits der Einfluss des Nazismus fühlen und *Korányi* samt seiner Klinik galt damals als eine Burg des fortschrittlichen Denkens. Charakteristisch für ihn ist, dass nicht die Ungerechtigkeit es war die ihn schmerzte, sondern das Bewusstsein, dass nunmehr das Dasein der Schule, die er vom Vater als Erbschaft übernommen und selbst grosszügig weiter entwickelt hatte, bedroht war.

Nach der Emeritierung wurde er immer mehr krank. Unter den häufigen nächtlichen paroxysmalen dyspnoischen Attacken und Anfällen von Vorhofflimmern durften sich freilich neue Herzinfarkte verbergen. Später traten Symptome der rechtsseitigen Herzinsuffizienz ein, die ihn entgültig ans Bett fesselte. Doch nicht die Coronarsklerose war es, die seinen Tod verursachte, sondern die in seinem letzten Lebensjahr gewaltig fortschreitende Hirnarteriosklerose, die aus diesem glänzendem Geiste einen rein vegetativ dahinlebenden, und über die Ereignisse der Aussenwelt nichts mehr wissen-

den lebendigen Toten gemacht hat, bis sie ihm endlich durch die Thrombose einer Gehirnarterie den Gnadenstoss erteilte.

Sándor *Korányi* ist am 18. Juni 1866 geboren. Sein Vater, Frigyes *Korányi*, wurde von einem Landarzt zur führenden ärztlichen Persönlichkeit seines Vaterlandes; seine Mutter stammte aus der in den ungarischen Freiheitskämpfen so häufig genannten Familie *Bonis*.

Im Jahre 1893 wurde er Dozent an der Budapester Universität, 1900 ausserordentlicher Professor und 1907 ordentlicher Professor der inneren Medizin; von 1909 bis 1936 war er Direktor der III. medizinischen Klinik der Universität.

*Korányi* entwickelte seine wissenschaftliche Tätigkeit in erster Reihe auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten. Mit Recht nannte ihn Lichtwitz »Altmeister der Nierenpathologie«. Er war es, der in den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts die funktionelle Diagnostik der Nierenkrankheiten durch die Anwendung der Ergebnisse der physikalischen Chemie auf dem Gebiete der Medizin gegründet hat; er schuf die Begriffe der »Niereninsuffizienz« und der »Hyposthenurie« und vollbrachte später mit seinen Arbeitsgenossen wichtige Forschungen zur Erklärung des Ursprunges des Ödems bei Nierenerkrankungen.

Im Jahre 1907 erschien sein zusammen mit *Richter* verfasstes Werk: »Physikalische Chemie und Medizin« und im Jahre 1930 die »Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten«, eine Monographie, die das Werk seines Lebens und sein reiches klinisches Wissen zusammenfasst und infolge der originellen Gedanken noch jetzt ein studiumwertes Werk darstellt.

Es gab aber kaum ein Gebiet der internen Krankheiten wo er nicht tätig eingegriffen hätte. Um unter seinen vielen Arbeiten nur einige zu nennen, die bekannteren sind: »Die Wirkung des Oxygenmangels auf die roten Blutkörperchen«, »Die Behandlung der Leukämie durch Benzol« (mit *Királyfi*). Die Arbeiten, die die Vervollkommnung der physikalischen Diagnostik zum Ziel hatten und diejenigen, wo er den wahren »Blutdruck« klarlegte, usw.

Wie bedeutend seine wissenschaftlichen Arbeiten waren, mit denen er seinen ausländischen Ruf gegründet hat, nicht geringer waren seine Verdienste, die er durch die Weiterentwicklung der »*Korányi'schen Schule*« auf dem Gebiete der ungarischen Medizin erwarb. Das wichtigste Kennzeichen seiner Schule ist die physiopathologische Grundlage und die experimentale Forschung, die aber stets in enger Verbindung mit dem Krankenbett verblieb. Die Vorträge, die er seinen Studenten hielt, zeichneten sich durch die logische Gedankenkonstruktion und durch die riesige klinische Erfahrung aus; ganze Generationen der ungarischen Ärzte sind stolz darauf, *Korányi* Vorträge gehört zu haben.

Er nahm tätigen Anteil an der ärztlichen Weiterbildung und war lange der Leiter des Kampfes gegen die Tuberkulose in Ungarn.

Wir brauchen nicht viele Worte, um ihn als Menschen zu charakterisieren: wem es nur gegeben wurde, in seine Nähe zu gelangen, der fühlte instinktiv die Grösse dieser Seele, dieses Geistes und dieses Charakters.

Über die letzten Jahre seines Lebens, welches so reich an Erfolgen und Anerkennung war, herrschten Krankheit und Erbitterung. Das Schicksal war ihm gnädig, indem es ihm den Anblick Ungarns unter deutscher Okkupation und der durch die Nazi und Pfeilkreuzler verursachten Verwüstung erspart hatte; doch es beraubte ihn auch der Freude die Wiedererhebung seines geliebten Vaterlandes mitzuerleben und der Genugtuung, die er als Zeuge des Bestehens und der Weiterentwicklung seiner Schule erfahren hätte. Die ungarische Volksdemokratie erwies seinem Namen und seinem Geiste die volle Anerkennung, die ihm das vergangene Staatssystem wegen seines fortschrittlichen Denkens verweigert hatte. Drei von den fünf medizinischen Kliniken der Universitäten Ungarns werden heute von seinen ehemaligen Schülern geleitet: István *Rusznayák*, Imre *Haynal* (in Budapest) und der Verfasser dieser Zeilen (in Szeged).

Sándor Korányi! Deine Schule lebt und treibt neue Sprösse.

Ruhe im Frieden!

## НАУЧНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ.

Первое передвижное собрание им. Александра Корани Будапештского Союза Врачей имело место в Сегеде 14 и 15 апреля текущего года, организованное местной клиникой внутренних болезней. Собрание это объединило тех венгерских исследователей — как практиков, так и теоретиков — которые занимаются патологической биологией, и его следует рассматривать, как поощрение этой работы. На его знамени было написано имя Александра Корани, который с полным правом считается основателем венгерской «клинической медицины».

После вступительной речи председателя, лауреата премии им. Кошута проф. Геца Хетени, собравшихся ок. 150 ученых приветствовал председатель Академии, Иштван Русняк. Он поставил в пример нашим ученым русских исследователей, которые в духе Марксизма-Ленинизма планомерно создают свои научные труды и достигают блестящих успехов.

Большой интерес возбудило 29 рефератов, весьма высокого уровня, после которых состоялось совсем оживленная, продолжавшаяся нередко больше часа дискуссия. Наши молодые исследователи весьма успешно защищали свои тезисы в дискуссии и следует признать полезное влияние этого критического духа на развитие нашей научной жизни.

Особый интерес возбудили рефераты Антала Бабича и Ференц Реньи Вамош «Об обращении лимфы в почках», Шандора Бенко, Гавор Петри, и их сотрудников «Об экспериментальной местной аноксии костного мозга», Эгон Керпель-Фрониус и сотрудников, «О значении возникшей, при высушивающем токсикозе, аноксии», Ференц Киша о его новой теории кровообращения и ресорбции, Артура Хамори и сотрудников об искусственно вызванной атофанной язве и реферат Эдэн Мельцера об исследованиях опухолей.

В течение заседания правильно подчеркивалась тесная связь рассматриваемых вопросов с клинической практикой.

Передвижное собрание будет организовано в следующем году в Печ, под руководством Эдэн Керпель-Фрониуса.

Гинекологическая секция врачебно-санитарного профсоюза устроила 29 и 30 апреля текущего года свое передвижное собрание в Печ, в котором приняло участие со всех частей страны около 200 специалистов и 120 гостей. Целью, предвиденных программой 20 рефератов было, дать отчет о научной и практической деятельности родильной клиники г. Печ и входящих в ее округ родильно-гинекологических учреждений. Родильная клиника г. Печ выказала основательную подготовку, как теоретическую, так и методологическую, особенно по вопросам исследования гормонов.

Из рефератов, отчасти сопровождаемых оживленной дискуссией, стоит упомянуть специально работы Ласло Лайош, Шандор Тот, Ференц Шонтаг и Йожеф Салаи.

Одним из результатов передвижного собрания является научное сотрудничество, осуществленное между клиникой женских болезней г. Печ и другими университетскими учреждениями, в особенности биологическим и патологическим институтом и клиникой по детским болезням, сотрудничество, которое увенчалось серьезными научными успехами.

Тем не менее оказались в связи с рефератами и дискуссией некоторые недостатки, происходящие от неудовлетворительного знакомства и приме-

нения прогрессивной советской науки. Руководители передвижного собрания обратили внимание на эти недочеты и указали путь, ведущий к их устранению.

— 17 и 18 июня с. г. состоялось в Печ передвижное собрание педиатрической профессиональной группы. Его целью было дать участникам тут же в Печ полную картину работы местной клиники.

— На передвижном собрании приняло участие около 100 членов и утешительно то, что, независимо от количественного успеха, явились не только руководящие кадры этой ветви медицины, но и многочисленные практикующие детские врачи, а также несколько медсестер-специалисток по уходу за младенцами.

— Программа насчитывала 14 рефератов, из которых, однако, 5 нехватило времени прочесть вследствие продолжительности оживленной дискуссии.

— Центр тяжести работы детской клиники г. Печ лежит в области изучения двух заболеваний, составляющих в течение десятилетий центральные проблемы педиатрии: Одна из них это токсикоз, другая — тяжелая форма истощения, называемая «десомпозицио». Об этих вопросах читали рефераты, продолжавшиеся более часа и богато пополненные экспериментальными данными и графиками, Варга, Ковач, Кун, Вэнэцкий и Керпель — Фрониус п. загл. «Патогенез высушивающего токсикоза» и Керпель-Фрониус п. загл. «Десомпозицио». Реферат о токсикозе рассматривает, первую очередь, значение циркуляционного шока.

Остальные рефераты также занимались основными вопросами. Так, например, вопросом патогенеза печеночного зоба, лечения поноса у грудных детей, ожогочного шока, профилактики нефрита. Отметим реферат Франка о положительных результатах прививки В. С. Г. (бакцилл Кальмет-Герен). Стоит упомянуть резюме о часто встречаемом паротите-менинго-кефалите в легкой форме.

— Передвижное собрание отличалось повышающимся вплоть до конца интересом и энтузиазмом. Следует, однако, отметить, в виде недостатка, то обстоятельство, что практической деятельности детской клиники было посвящено несоразмерно мало времени.

— Заключительная речь собрания обратила внимание на социальные основания рассмотренных болезней грудных младенцев. Эту связь должны бы сознавать все детские врачи, стоящие на высоте своего призвания, и должны бы наряду с дальнейшим развитием своей науки, содействовать усовершенствованию наших социальных условий.

## SÉANCES SCIENTIFIQUES

L'association des médecins de Budapest tint sa première séance dénommée de Sándor *Korányi* à Szeged, les 14 et 15 avril 1950. La séance fut organisée par les soins de la clinique médicale de l'université de cette ville. La séance réunit les hommes de science hongrois qui s'occupent de la

physiopathologie, aussi bien cliniciens que théoréticiens. L'assemblée inscrit sur son étendard le nom de *Sándor Korányi*, qui doit être considéré comme le fondateur de la «médecine clinique» hongroise.

Après le discours d'ouverture, prononcé par le président, le prof. Géza *Hetényi*, lauréat du prix Kossuth, l'assemblée d'environ 150 hommes de science fut saluée par le président de l'Académie, *István Ruzsnyák*. Il posa devant nos hommes de science l'exemple des savants soviétiques qui, fidèles à l'esprit du marxisme-léninisme, accomplissent leurs travaux scientifiques planifiés et atteignent leurs brillants succès.

L'assemblée prit connaissance avec un vif intérêt des 29 rapports, tous à un haut niveau scientifique. Les rapports furent suivis d'une discussion très animée, se prolongeant souvent au-delà d'une heure. Nos jeunes savants ont mené la discussion avec beaucoup de succès et il faut reconnaître l'influence salubre de cet esprit de critique sur le développement de notre vie scientifique. Un intérêt spécial accompagnait les conférences suivantes : *Antal Babics* et *Ferenc Rényi-Vámos* sur la circulation lymphatique rénale, *Sándor Benkó*, *Gábor Petri* et collaborateurs sur l'anoxémie locale de la moelle osseuse; *Ödön Kerpel-Frónius* et collaborateurs sur l'anoxémie qui se produit dans la toxicose de dessiccation; *Ferenc Kiss*: Nouvelles conceptions dans la question de circulation du sang et de larésorption; *Artur Hámori* et collaborateurs sur l'influence de la vagotomie on l'ulcère produit expérimentalement par l'atrophie; *Ödön Melczer* parla des recherches sur les tumeurs.

Au cours de la séance on accentua très justement le rapport étroit entre les problèmes discutés et la pratique clinique.

La séance ambulante de l'année prochaine aura lieu à Pécs et sera organisée sous la direction de *Ödön Kerpel-Frónius*.

\* \* \*

La section gynécologique du Syndicat médico-sanitaire a tenu sa séance ambulante à Pécs, les 29 et 30 avril. Y prirent part environ 200 spécialistes et 120 invités, arrivés du pays tout entier. Le but des vingt conférences qui figuraient au programme était de donner un tableau de l'activité scientifique et pratique de la clinique obstétrique de Pécs et des institutions gynécologo-obstétricales, qui appartiennent à son district. La clinique obstétrique de Pécs montra spécialement dans la question des hormones une préparation des plus documentée, aussi bien théorique que méthodique. Une discussion animée accompagnait les conférences, surtout les remarquables travaux de *László Lajos*, *Sándor Tóth*, *Ferenc Sontagh* et *József Zalai*.

La séance tint compte du fait de la coopération scientifique de la clinique gynécologique de Pécs avec les autres institutions universitaires, notamment avec les instituts physiologique, pathologique, et la

clinique pédiatrique. Cette coopération a produit d'importants résultats scientifiques.

Cependant au cours des conférences s'avèrent certains défauts, qui avaient leur source dans la connaissance et application insuffisantes de la science progressiste soviétique. Le présidium de la séance ambulante souligna ces manques et indiqua la route à suivre pour les éliminer.

\* \* \*

Le groupe syndical des pédiatres tint son assemblée ambulante à Pécs, les 17 et 18 juin. Son but était de donner aux participants, sur place, un tableau général du travail de la clinique pédiatrique de Pécs.

L'assemblée ambulante réunit environ 100 membres. Nous constatons avec plaisir et indépendamment du succès numérique, qu'à côté de l'élite des spécialistes de cette science, l'assemblée réunit aussi de nombreux praticiens pédiatres et plusieurs nurses de nouveaux-nés.

Le programme comprenait 14 rapports, dont 5 n'ont pu être entendus, vu la durée des discussions animées.

Le centre de gravité des travaux de la clinique pédiatrique de Pécs est l'étude de deux maladies, qui représentent depuis des dizaines d'années le problème le plus important de cette science : l'une, c'est la toxicose, l'autre, une forme grave de dépérissement, appelée «decomposition». *Varga, Kovács, Kun, Vönöczky* et *Kerpel-Frónius* lurent sur ces questions des rapports, sous le titre de «Pathogénèse de la toxicose de dessiccation» et *Kerpel-Frónius* sous le titre «Decomposition». Ces rapports, durant plus d'une heure, étaient richement documentés de données expérimentales et de diagrammes graphiques. Le rapport sur la toxicose s'occupait en premier lieu de l'importance de l'insuffisance périphérique de la circulation.

Les autres rapports étaient également consacrés à des questions vitales. Par exemple : la question de la pathogénèse du goitre de Pécs, du traitement de la diarrhée infantile, du choc de brûlure, de la prophylaxie de la néphrite. — Nous signalons la conférence de *Frank* sur les résultats convaincants des vaccinations B. C. G. Notons encore le résumé sur l'apparition fréquente de parotidites méningoencéphaliques, au parcours bénin.

L'assemblée ambulante se poursuivit jusqu'à la fin dans une atmosphère d'intérêt et d'enthousiasme. Il nous faut cependant noter une omission : le peu de temps consacré, relativement, à l'activité pratique de la clinique.

Le discours de clôture accentua les causes sociales des maladies infantiles, dont il était question. Chaque pédiatre devrait se rendre compte de cette corrélation et chaque médecin digne de sa vocation devrait, de pair à son développement scientifique, contribuer à l'amélioration de nos conditions sociales.

## SCIENTIFIC MEETINGS

The Union of the Budapest physicians held its first »Sándor Korányi assembly« on April 14th and 15th this year in Szeged, where it was organized by the local medical clinic. The assembly included those Hungarian researchers, men of theory and practice, who were concerned with problems of pathological physiology and ought to be considered as a strong encouragement in its way. The assembly wrote on its flag the name of Sándor *Korányi*, who is the acknowledged founder of the Hungarian »clinical science.«

After the opening speech by the chairman, Prof. Géza *Hetényi* (Kossuth Prizewinner), the audience of about 150 physicians was greeted by the president of the Academy: Prof. István *Rusznayák*. He put as example for our scientists the Soviet researchers, who create their scientific work true to the spirit of Marxism-Leninism, and achieve, according to plans, their brilliant successes.

The 29 reports, all on a very high level, awakened a strong interest and were followed by an animated discussion frequently prolonged over an hour. Our young researchers proved themselves to be very skilful debaters and we acknowledge the favourable influence of this critical spirit on the development of our scientific life.

A special interest greeted the report of Antal *Babics* and Ferenc *Rényi-Vámos* on the lymph circulation in the kidneys; of Sándor *Benkő*, Gábor *Petri* and their collaborators on the experimental local anoxia of the medulla; the report by Ödön *Kerpel-Frónius* and collaborators on the importance of the anoxia following the exsiccatory toxicosis; of Ferenc *Kiss* about his new conception of the problem of blood circulation and resorption; of Artur *Hámori* and collaborators about the artificial atophan-ulcer and the report of Ödön *Melczer* about tumour research.

During the entire meeting, the close bond between the discussed problems and the clinical practice was duly accentuated.

The assembly will be organized next year in Pécs with Ödön *Kerpel-Frónius* in the chair.

\* \* \*

The gynecological section of the Physicians Trade Union held its assembly for the present year in Pécs, on April 29th and 30th. About 200 specialists and 120 guests took part, coming from different localities of Hungary. The purpose of the 20 reports included in the program was to account publicly for the scientific and practical activity of the obstetrical clinic of Pécs, and the obstetrical and gynecological institutions situated in the district under the supervision of this clinic. The obstetrical clinic of Pécs showed a sound theoretical and methodological efficiency, specially in questions of hormone research. Among the reports, some of which were followed by animated discussions, are specially worth mentioning: the research work of László *Lajos*, Sándor *Tóth*, Ferenc *Sontagh* and József *Zalai*.

One of the results of the assembly is the scientific collaboration existing now between the gynecological clinic of Pécs and other university institutions, especially the physiological, the pathological institutes and the pediatric clinic, revealing itself in important scientific successes.

Nevertheless, there appeared, during the delivery of the reports and the discussion thereof, some mistakes, originated by the insufficient knowledge and application of the progressive Soviet science. The management of the assembly directed its attention to these mistakes and showed the ways and means to avoid them in future.

\* \* \*

The pediatric professional group held its meeting in Pécs on the 17th and 18th of June. Its endeavour was to give to the members a general account of the work of the pediatric clinic of Pécs, on the spot itself.

The meeting consisted of about 100 members and it was gratifying that, independently of the numerical success, were present, not only the leading representatives of this branch of science, but also numerous practising pediatricians and several infant welfare nurses.

14 reports were on the program, but 5 of them could not be delivered owing to the long duration of the very animated discussion.

The center of gravity of the work of the pediatric clinic of Pécs is the study of two diseases, which have formed for decades important problems of this science. One, is toxicosis, the second — a pernicious form of consumptive decay, called »decomposition«. On these questions reports were delivered by *Varga, Kovács, Kun, Vönöczky* and *Kerpel-Frónius* under the title »The pathogenesis of the exsiccatory toxicosis« and *Kerpel-Frónius* under the title »Decomposition«. The reports lasted over an hour and were supported by experimental data and diagrams. The report on toxicosis was primarily concerned with the significance of the circulatory shock.

The other reports treated also important problems. For instance, the pathogenesis of the s. c. Pécs-goitre, the handling of the infantile diarrhoea, of the scalding shock, of the prevention of nephritis. We ought to mention the report of *Frank* on the convincing effects of the B. C. G. inoculation. Worthy of mention is also the summary on the frequent cases of parotitis-meningoencephalitis, of a rather benign form.

The meeting was followed with rising interest and enthusiasm to the end. Nevertheless, we ought to point out as a flaw, the fact, that relatively a very short time was given to the practical activity of the organizing clinic.

The closing speech of the meeting underlined the social background of the infantile diseases referred to. Every physician ought to be conscious about this correlation and every doctor worthy of his vocation ought to co-operate, while developing his science, in the bettering of our social conditions.

## WISSENSCHAFTLICHE SITZUNGEN

Der Budapester Ärzteverein hielt den 14. und 15. April dieses Jahres die erste »Sándor Korányi Wanderversammlung« in Szeged ab, organisiert, durch die dortige medizinische Univ. Klinik. Die Versammlung vereinigte diejenigen ungarischen Forscher — sowohl Kliniker, wie Theoretiker — die sich mit der pathologischen Physiologie beschäftigen und muss als Anregung betrachtet werden. Sie schrieb auf ihre Fahne den Namen von Sándor *Korányi*, der mit Recht als Gründer der ungarischen »klinischen Medizin« gilt.

Nach der Eröffnungsrede des Vorsitzenden, des mit Kossuth-Preis ausgezeichneten Professor Géza *Hetényi*, begrüßte der Vorstand der Akademie: István *Rusznayák* die etwa 150 versammelten Forscher. Er stellte als Beispiel unseren Wissenschaftlern die russischen Forscher die im Geiste des Marxismus—Leninismus planmässig ihre wissenschaftliche Arbeit vollbringen und ihre glänzenden Erfolge erreichen.

Grosses Interesse begleitete die 29 hochangelegte Vorträge, welcher lebhaftere, öfters mehr als eine Stunde lang dauernde Diskussionen folgten. Unsere jungen Forscher haben sich in der Diskussion vorzüglich behauptet und wir erkennen hiedurch die gute Wirkung dieses kritischen Geistes auf die Entwicklung unseres wissenschaftlichen Lebens.

Besonderes Interesse begleitete die Vorträge von Antal *Babics* und Ferenc *Rényi-Vámos* über den Lymphkreislauf der Nieren, von Sándor *Benkő*, Gábor *Perti* und ihrer Mitarbeiter über die experimentale lokale Anoxie des Knochenmarkes, die Vorträge von Ödön *Kerpel-Frónius* und seiner Mitarbeiter über die Bedeutung der bei der Exsikkations-Toxicose entstehenden Anoxie, den von Ferenc *Kiss*, der seine neue Auffassung über die Frage des Blutkreislaufes und der Resorption bekanntgab, von Artur *Hámori* und seinen Mitarbeitern über die Wirkung der Vagotomie auf das experimentale Atophangeschwür und den Vortrag von Ödön *Melczer* über seine Tumorforschungen.

Im Laufe der ganzen Sitzung wurde der enge Zusammenhang der erörterten Probleme mit der Praxis, mit dem Klinikum richtig betont.

Die Wanderversammlung wird im nächsten Jahre in Pécs, unter der Leitung von Prof. Ödön *Kerpel-Frónius* organisiert werden.

\* \* \*

Die gynäkologische Sektion der ärztlichen Gewerkschaft hielt am 29. und 30. April die diesjährige Wanderversammlung in Pécs ab, an der aus allen Teilen des Landes ungefähr 200 Spezialisten und 120 Gäste teilgenommen haben. Der Zweck der auf dem Programm stehenden 20 Vorträge war, über die wissenschaftliche und praktische Tätigkeit der Pécs'er geburtshilflichen Klinik und der in ihr Gebiet gehörenden geburtshilflichen

gynäkologischen Institutionen Rechenschaft zu geben. Die Pécs-er Geburtsklinik bewies sich insbesondere in den Fragen der Hormonforschung als gründliche Arbeit produzierend. Aus den stellenweise von lebhaften Diskussionen begleiteten Vorträgen, sind besonders die Vorträge von László Lajos, Sándor Tóth, Ferenc Sontágh und József Zalai zu nennen.

Zu den Ergebnissen der Wanderversammlung gehört die wissenschaftliche Zusammenarbeit, die zwischen der Pécs-er Frauenklinik und anderen Universitätsinstituten, insbesondere dem physiologischen dem pathologischen Institut und der Kinderklinik besteht und sich in ernstesten wissenschaftlichen Erfolgen offenbart.

Doch zeigten sich im Laufe der Vorträge und der Diskussionen Mängel, die der unzulänglichen Kenntnis und Anwendung der progressiven sowjetischen Wissenschaft entstammen. Die Leitung der Wanderversammlung wies auf diese Mängel hin und bezeichnete den Weg, zu ihrer Beseitigung.

\* \* \*

Die pädiatrische Fachgruppe hielt am 17—18 Juni in Pécs ihre Wanderversammlung ab. Ihr Ziel war, den Teilnehmern über die Arbeit der Pécs-er Kinderklinik an Ort und Stelle ein umfassendes Bild zu gewähren.

Die Wanderversammlung hatte nahezu 100 Mitglieder versammelt und es ist erfreulich, abgesehen vom zahlenmässigen Erfolg, dass neben den führenden Kräften dieser Fachwissenschaft auch zahlreiche praktisierende Kinderärzte und einige Säuglingspflegerinnen erschienen waren.

Das Programm umfasste 14 Referate, von denen aber 5 wegen der langen Dauer der lebhaften Diskussionen nicht mehr vorgetragen werden konnten.

Den Schwerpunkt der Arbeit der Pécs-er Kinderklinik bildet das Studium zweier Erkrankungen, die seit Jahrzehnten Zentralfragen dieser Wissenschaft darstellen. Die eine ist die Toxikose, die andere eine schwere Form der Abzehrung, die »Dekomposition« genannt wird. Über diese Fragen hielten Varga, Kovács, Kun, Vönöczky und Kerpel-Frónius unter dem Titel »Die Pathogenese der Exsiccationstoxikose« und Kerpel-Frónius unter dem Titel »Dekomposition«, mehr als einstündige, mit experimentalen Angaben reich dokumentierte Vorträge. Der Vortrag über Toxikose befasste sich in erster Reihe mit der Bedeutung des Kreislaufschocks.

Auch die anderen Vorträge behandelten wichtige Fragen. So zum Beispiel die Frage der Pathogenese des Pécs-er Kropfes, die der Behandlung der Säuglingsdiarrhöe, des Brandschocks, der Prophylaxie der Nierenentzündung. Wir heben Franks Vortrag über die überzeugenden Ergebnisse der BCG-Impfung hervor. Nennenswert ist das Resümé über das häufige Vorkommen der Parotitis-Meningoencephalitis mit leichtem Verlauf.

Die Wanderversammlung wurde von einem steigenden Interesse gekennzeichnet. Wir dürfen hingegen, als einen Mangel, den Umstand verzeichnen, dass der praktischen Tätigkeit der Klinik unverhältnismässig wenig Zeit gewidmet worden ist.

Die Schlussrede der Versammlung wies auf die sozialen Grundlagen der besprochenen Säuglingskrankheiten hin. Diese Zusammenhänge sollten jedem Kinderarzt bewusst sein und jeder Arzt, der auf der Höhe seiner Berufung steht, muss neben der Weiterbildung in seiner Wissenschaft auch zur Entwicklung unserer sozialen Verhältnisse beitragen.

## XVI. ПЕРЕДВИЖНОЙ С'ЕЗД ВЕНГЕРСКОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

С 21 до 24 Июня т. г. имело место в Сегеде XVI. Передвижное Собрание Венгерского Физиологического Общества, под председательством профессора физиологии сегедского Университета Бэла Ишшекютца мл.

После приветственных речей начались научные доклады, вступительным докладом Миклоша Янчо о ретикулоэндотелии и блокаде почечных канальцев. Работники на поприще родной экспериментальной медицины дали отчет о своей работе за последний год в 100 докладах. Таким образом была дана полная возможность представить себе ясную картину работы научных учреждений и оценить критически её результаты.

С особой радостью мы ознакомились с успехами и дальнейшим развитием молодых исследователей, так интенсивно поощряемых народной демократией. Они отличились не только доложенными собранию результатами своих трудов, но и оживлённым участием в последовавшей дискуссии.

Среди многочисленных докладов, мы можем упомянуть только несколько : Итак Б. Штрауб и его школа сообщили в своих дальнейших исследованиях альбуминов мышц и А. Т. П. ; Сэрени докладывал о производстве кристаллизованного аргинокинеза Эрнст и его сотрудники читали доклады о вопросах набухания мускулов и изотонии ; Ишшекютц ст. и его сотрудники описали синтез нового препарата действующего как „curare“; Лишшак и его сотрудники продолжают исследования над био-химическими изменениями происходящими в вегетативной нервной системе : Бало и его сотрудники рассматривают состояние эластазы у панкреатектомизированных собак ; Вент и его сотрудники продолжали свои исследования над азопротэйнами ; Кестьюш сообщил об использовании антигенных свойств альбуминов поллена. Каради и его сотрудники занимались встречающейся в организме продукцией естественного антигистамина.

Несколько докладчиков занималось проблемами свертывания крови, внутренней секреции, различными вопросами обмена веществ ; другая группа докладчиков рассматривала физиологию гистамина и ретикулоэндотелической системы ; наконец, были доложены опыты из области биологии, микробиологии и в связи так с хемотерапевтическими средствами, как и антибиотиками.

Собрание решило созвать XVII. передвижное Собрание Общества в следующем году в Дебрецене, под председательством профессора Лорант Кестьюш.

## LA XVI<sup>E</sup> SÉANCE ITINÉRANTE DE LA SOCIÉTÉ PHYSIOLOGIQUE HONGROISE

La Société physiologique Hongroise tint sa séance itinérante à Szeged, les 21—24 juin, sous la présidence de Béla *Issekutz* jr., professeur de physiologie à l'Université de Szeged. Après les discours d'ouverture, les conférences scientifiques commencèrent par le rapport de Nicolas *Jancsó* sur le blocage du système reticuloendothelial et des tubules rénaux. Les jeunes gens de la médecine expérimentale hongroise rendirent compte de leurs travaux de l'année dernière dans 100 rapports, qui donnèrent une vue d'ensemble de l'activité des institutions scientifiques et permirent une appréciation critique.

Nous avons appris avec joie le progrès et le développement continu des jeunes adeptes de la science, auxquels la démocratie populaire prête son plus intense appui. Ce progrès a été mis en valeur non seulement dans les résultats obtenus et portés à notre connaissance, mais aussi dans la part active, que les jeunes prirent à la discussion.

Parmi les nombreux rapports citons seulement quelques-uns : *B. Straub* et son école rendirent compte de leurs recherches poursuivies sur les protéines des muscles et l'A. T. P.; *Szörényi* rapporta ses travaux sur la production de l'arginokinase cristallique ; *Ernst* et collaborateurs firent leurs conférences sur les questions de l'enflure des muscles et de l'isotonie ; *Issekutz* la physiologie. et collaborateurs décrivent la synthèse d'une nouvelle drogue à action semblable au curare ; *Lissak* et collaborateurs poursuivirent leurs recherches sur les changements biochimiques, dans le système nerveux végétatif ; *Baló* et collaborateurs observèrent le comportement de l'élastase, chez les chiens pancréatectomisés ; *Went* et collaborateurs ont poursuivi leurs travaux sur les azoprotéines ; *Kesztyüs* parla de l'utilisation des propriétés antigènes des albumines de pollen ; *Karády* et collaborateurs s'occupèrent de la production de l'antihistamine naturelle de l'organisme. Plusieurs conférenciers nous présentèrent leurs recherches sur les problèmes de la coagulation du sang, de la sécrétion interne, des différentes questions de métabolisme ; un autre groupe de rapporteurs s'occupa de l'histamine et de la physiologie du système réticulo-endothélial. Enfin, on nous fit connaître les résultats des expériences biologiques et microbiologiques en rapport avec les chémotherapeutiques, voire les antibiotiques.

L'assemblée décida de tenir sa XVII<sup>e</sup> séance, l'année prochaine, à Debrecen, sous la présidence du professeur Laurent *Kesztyüs*.

## XVI<sup>TH</sup> ITINERANT MEETING OF THE HUNGARIAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY

The Hungarian Physiological Society held its itinerant meeting at Szeged, between the 21<sup>st</sup> and 24<sup>th</sup> of June, under the chairmanship of Béla *Issekutz* jr. professor of physiology at the University Szeged. After the opening speeches were heard, the scientific lectures began with the report of Nicholas *Jancsó* on the blocking of the reticulo-endothelial system and of the renal tubules. The young adepts of the Hungarian experimental medicine delivered 100 reports on their work during the last year. Thus was given an ample opportunity to get a clear picture of the activity of the scientific institutions and to appreciate it critically.

We acknowledged with special pleasure the steady progress and continuous development of the young researchers. This became evident not only through their reported scientific results, but also through the active part the young took in the ensuing discussion.

Among the numerous reports, we can quote only several: *B. Straub* and his school informed about their further researches on muscle proteins and A. T. P.; *Szörényi* reported about the production of crystallized arginokinase; *Ernst* and collaborators read reports about problems of muscle-swelling and isotonia; *Issekutz sr.* and collaborators described the synthesis of a new drug with »curare« effect; *Lissák* and collaborators continue their researches on the biochemical changes in the vegetative nervous system; *Baló* and collaborators observe the behaviour of elastase in pancreatectomized dogs; *Went* and collaborators have continued their research work on azoproteins. *Kesztyűs* imparted the possibilities of utilization of the antigen-properties of the pollen albumines; *Karády* and collaborators were concerned with the natural anti-histamin production, in the organism.

Several reports were concerned with problems of blood-coagulation, internal secretion, different forms of metabolism; another group of researchers spoke about histamine and the physiology of the reticulo-endothelial system; finally experiments were related concerning biological and microbiological data in relation with as well chemo-therapeutic as antibiotic drugs.

The assembly decided to hold the XVII<sup>th</sup> itinerant meeting next year in Debrecen, under the chairmanship of Professor Lorant *Kesztyűs*.

## DIE XVI. WANDERVERSAMMLUNG DER UNGARISCHEN PHYSIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Vom 21. bis 24. Juni hielt in Szeged die Ungarische Physiologische Gesellschaft ihre XVI. Wanderversammlung unter dem Vorsitz des Szegeder Professors der Physiologie Béla *Issekutz* jr. ab. Nach den Begrüßungsansprachen begannen die wissenschaftlichen Vorträge mit dem Eröffnungs-Vortrag von Miklós *Jancsó*, über die Blockierung des Reticuloendothels und der Nierenkanälchen. Die jungen Forscher der ungarischen Physiologie gaben in 100 Vorträgen Rechenschaft über ihre Arbeit im vergangenen Jahr. So wurde reichliche Möglichkeit gegeben sich ein übersichtliches Bild betreffs der Arbeit der wissenschaftlichen Institute zu machen und die Erfolge kritisch zu bewerten.

Mit besonderer Freude erfuhren wir über die Fortschritte und die Weiterentwicklung der von der Volksdemokratie so intensiv unterstützten jungen Forscher. Sie zeichneten sich nicht nur durch die Ergebnisse aus, die sie vorgebracht haben, sondern auch durch ihre lebhafteste Teilnahme an der Diskussion.

Unter den zahlreichen Vorträgen können wir nur einige erwähnen: *B. Straub* und seine Schule haben über ihre weiteren Forschungen über Muskel-eiweiß und A. T. P. mitgeteilt; *Szörényi* hat über Herstellung kristallisierter Arginokinase berichtet; *Ernst* u. Mitarbeiter hielten Vorträge über die Fragen der Muskelschwellung und Isotonie. *Issekutz* sen. u. Mitarbeiter haben die Synthese eines neuen Präparats mit "Curare"-Wirkung geschildert. *Lissák* u. Mitarbeiter setzen ihre Untersuchungen über die biochemischen Veränderungen, die in dem vegetativen Nervensystem vor sich gehen, fort. *Baló* und Mitarbeiter untersuchten das Verhalten der Elastase bei pankreatektomisierten Hunden. *Went* und Mitarbeiter haben ihre Forschungen über Azoproteine weiter geführt. *Keszyüs* erörterte die Frage der Ausnützung der Antigen-Eigenschaften der Pollenalbumine. *Karády* u. Mitarbeiter beschäftigen sich mit der Erzeugung und Untersuchung des im Organismus vorkommenden natürlichen Antihistamins. Mehrere Vortragende beschäftigten sich mit den Problemen der Blutkoagulation, der inneren Sekretion, den verschiedenen Fragen des Stoffwechsels; eine andere Forschergruppe sprach über Histamin und die Physiologie des reticuloendothelialen Systems; endlich wurden Experimente mitgeteilt, die die Rolle biologischer und mikrobiologischer Vorgänge bei Anwendung von chemotherapeutischen, wie auch antibiotischen Mitteln untersuchten.

Die Versammlung beschloss im nächsten Jahre die XVII. Wanderversammlung in Debrecen unter dem Vorsitz des Professor Loránd *Keszyüs* abzuhalten.



Les Acta Medica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Medica sont publiées sous forme de cahiers qui seront réunis en volumes de 300 à 500 pages. Il paraît, en général, un volume par an.

Les manuscrits, autant que possible écrits à la machine, doivent être envoyés à l'adresse suivante :

*Acta Medica Budapest 62, Postafiók 440.*

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est 60 forints par an.

On peut s'abonner à l'entreprise de commerce extérieur des livres et journaux »Kultúra« (Budapest V, Akadémia-u. 10. Compte courant No. 929040) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

---

The Acta Medica publish papers on medical science, in Russian, French, English and German.

The Acta Medica appear in parts of various size, making up volumes of 300—500 pages. On the average, one volume is published per year.

Manuscripts should, if possible, be typed and addressed to :

*Acta Medica, Budapest 62, Postafiók 440.*

Correspondance with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica, is 60 forint a volume. Orders may be placed with »Kultúra« Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest V, Akadémia-u. 10. Account No. 929040) or with representatives abroad.

---

Die Acta Medica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band von 20—30 Bogen. Im allgemeinen erscheint jährlich ein Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, möglichst mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

*Acta Medica Budapest 62, Postafiók 440.*

An die gleiche Anschrift ist auch jede Korrespondenz, bestimmt für die Redaktion und den Verlag zu senden.

Abonnementspreis pro Band 60 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest V, Akadémia-u. 10. Bankkonto Nr. : 929040) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

I n d e x

Введение — Introduction — Introduction — Einleitung .....	1
I. Ruzsnyák: Die Rolle der Lymphgefäße in der Entstehung des Oedems — Русняк Иштван: Роль лимфатических сосудов при возникновении отеков .....	15
Benkő — Petri — Eisner — Kardos — Szabó — Bentzik — Hetényi: Influence of experimental local medullary hypoxia on the number of red blood corpuscles .....	24
Gábor Petri and Mihály Bentzik: Additional data to the blood supply of the bone-marrow in dogs .....	38
Petri — Benkő — Kardos — Eisner — Szabó — Bentzik — Hetényi: Mechanism of erythrocytosis developed through experimental local medullary hypoxia — Хетени, Пётри, Бенке, Кардош, Эйсер, Сабо, Бентцк: Влияние искусственной местной аноксии костного мозга на число красных кровинок. Данные к реферату о снабжении кровью костного мозга бедренной кости собаки. Механизм действия эритроцитоза, вызванного искусственной местной гипоксией костного мозга ...	46
E. Rajka: Physikalische Allergie, physikalische Allergodermatosen — Райка, Эден: Физикальная аллергия .....	56
Artur Hátori, Karolina Scossa and Géza Hetényi: Effect of vagus exclusion on the atophan (cinchophen) ulcer of dogs — Хамори, Скосса, Хетени: Влияние резекции блуждающего нерва на атофанную язву у собак .....	120
A. Bán, G. Filipp und L. Matkó: Knochenmark und Anaphylaxie — Филипп, Бан, Матко: Костный мозг и анафилаксия .....	137
Геза Хетени: Воспоминание об Шандоре Кораньи — Géza Hetényi: A la mémoire de Sándor Korányi — To the memory of Sándor Korányi — Erinnerung an Sándor Korányi .....	155
Научные заседания — Séances scientifiques — Scientific meetings — Wissenschaftliche Sitzungen .....	164
XVI. Передвижной Съезд Венгерского физиологического общества — La XVI. <sup>e</sup> séance itinérante de la société physiologique hongroise — XVI. itinerant meeting of the Hungarian physiological society — Die XVI. Wandersitzung der Ungarischen physiologischen Gesellschaft .....	172