

Aus der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Erkrankungen der
Atmungsorgane e.V., Deutschland.

DIE BEDEUTUNG KLEINSTER ANTIGENDOSEN FÜR DAS ASTHMA BRONCHIALE UND ANDERE ALLERGIEN

III. *Theoretische Betrachtungen*

Von

H. HERBERT CORNET

In zwei vorausgehenden Veröffentlichungen (Cornet (30, 31)) war die Wirkung kleinster für die üblichen Tests stark unterschwelliger Antigendosen (Grenzdosen) von Bakterienmisch- und Hausstaubschimmelantigenen auf das Asthma bronchiale und einige andere Allergien hinsichtlich ihrer Bedeutung für Testung und Therapie untersucht worden. Ihre Anwendung liess eine Reihe von neuartigen, gesetzmässigen Abläufen nachweisen, die mit den bisherigen theoretischen Auffassungen bezüglich der Pathogenese dieser Allergien nicht in Einklang zu bringen sind. Wenn sich jedoch bei den heute rund 400 untersuchten Kranken so regelmässig wiederholbare, also gesetzmässige Beeinflussungen des pathologischen Geschehens finden liessen, darf ihre Bedeutung für die Pathogenese des Asthmas und der genannten Allergien wohl diskutiert werden. Es soll daher der Versuch einer Zusammenfassung des Gefundenen zu einem Vorstellungsbild unternommen werden, die eine Ausgangsbasis für kritische Betrachtung und weitere Bearbeitung bieten mag. Der Verfasser ist sich dabei bewusst, dass der teilweise noch nicht vollbefriedigende Stand des bisher erarbeiteten Wissens, für dessen allgemeine Richtigkeit ähnliche Beobachtungen durch Ashley (3) sprechen, Korrekturen erfordern mag. Die Ergebnisse der Wirkungen

kleinster Antigenmengen wurden aus einem Krankengut fast nur schwerer, meist älterer Fälle gewonnen, die wohl als typisch angesehen werden dürfen.

In den obengenannten Untersuchungen hatte sich beim Asthma bronchiale und einigen anderen klinischen Allergien als charakteristisches und gesetzmässiges Verhalten eine spezifische, dauerhafte Hochempfindlichkeit für Antigene nachweisen lassen, die ausschliesslich das klinisch allergisch erkrankte Organ oder Gewebe betraf. Schon ungewöhnlich kleine Antigenmengen vermochten bei zweckmässiger Dosierung regelmässig und reproduzierbar die der vorliegenden Allergie entsprechenden, typischen Symptome im Sinne einer allergischen Herdreaktion von einer entfernten Hautskarifikationsstelle her auszulösen. Die angewandten Antigendosen wiesen eine erhebliche Unterschwelligkeit gegenüber denjenigen auf, die bei den üblichen Test- und Therapieverfahren noch eine Haut-, Allgemein- oder Herdreaktion hervorrufen. Durch Auslösung der regelmässigen und leicht reproduzierbaren, typischen Herdreaktion am klinisch allergisch erkrankten Organ konnte eine nichtklinische Sensibilisierung ausgeschlossen werden, wie auch durch die Kleinheit der angewandten Antigenmenge, bei der eine nichtklinische Sensibilisierung nicht mehr anspricht. Diese Tatsachen ermöglichten die Entwicklung einer Testmethode für nur klinische Sensibilisierungen. Im Empfindlichkeitsbereich für Antigenfeinstdosierungen (Feinstdosierungsbereich = FDB) gibt es natürlich auch eine obere, individuell verschieden gelagerte Antigenempfindlichkeitsschwelle, die im Einzelfall eine relativ starre Fixierung aufweist. In unmittelbarer Nähe dieser Schwelle liessen sich in 77 Prozent der Fälle bei entsprechender Antigengabe kräftige und langfristige, therapeutische Wirkungen nachweisen.

Auffällig hoch war der Prozentsatz aller Asthmatiker, die auf Bakterienmischantigene im Test mit Asthma ansprachen (82 Prozent), und der Asthmatiker und klinischen Allergiker, die auf Hausstaubschimmelantigenen bei vermuteter, klinischer Hausstaubsensibilisierung reagierten (91 Prozent), so dass sich aus diesen beiden Tatsachen auf eine grundsätzliche und

vorrangige Bedeutung der dauerhaften, spezifischen, hochgradigen Antigenempfindlichkeit bzw. Toleranzabschwächung des klinisch allergisch erkrankten Organes zum mindesten bei den obengenannten Allergien schliessen lässt. Es stimmt z.B. auch die Höhe der für Bakterienantigene ermittelten positiven Testergebnisse gut mit den eigenen anamnestischen Erhebungen überein. So gaben aus einem eigenen Patientengut von 137 Asthmatikern 113 eine deutliche Verschlechterung oder eindeutige Auslösung von Asthma durch Infekte = 82,48 Prozent an, 12 Fälle = 8,76 Prozent verneinten klar eine Beeinflussung, während weitere 12 Kranke = 8,76 Prozent sich über eine Einwirkung auf ihr Asthmageschehen unsicher waren.

Die hier gefundenen Prozentsätze stehen jedoch in deutlichem Gegensatz zu den Ergebnissen vieler anderer Arbeiten, ganz abgesehen von der stark uneinheitlichen Haltung der Literatur hinsichtlich der aetiologischen Bedeutung der Bakterien- und Hausstaubschimmelantigene überhaupt, die sich allerdings auf Ergebnisse aus anderen Antigenempfindlichkeitsbereichen bezieht. Davon mag ein Ausschnitt aus der Vielzahl der hier einschlägigen Arbeiten zeugen.

Während *Rackemann* (94), die Erfolge der Hausstaubhyposensibilisierung mit nur 15 Prozent beziffert und *Hansen* (54) noch angibt, er habe noch nie einen Erfolg davon gesehen, wird sie von anderen Autoren als aussichtsreich empfohlen, *Urbach* (35), *Hansel* (50), *Rudolf* (97), *Pettow-Wittkower* (92), *Schuppli* (103) u.a.m.; letzterer rechnet z.B. mit 70 Prozent Erfolgen. Eine noch wesentlich weiter auseinandergehende Auffassung herrscht bezüglich der Bakterienantigene. Hier wirkt sich die Unzuverlässigkeit des Bakterienhauttests zusätzlich aus (*Herxheimer* (61), *Bruun* (14), *Hurwitz* (68), *Harley* (55), *Swineford* (112) u.a.m.). *Danielovic* (35) bezeichnet ähnlich *Tabard* (113) die Wirkung der Bakterienantigene als unbefriedigend und als seltene Ursache des Asthmas. *Frankland und Mitarb.* (15) und *Helander* (58) sahen keinen Unterschied zur Placebowirkung. Dagegen wiederum glaubt *Swift* (110) in 90 Prozent aller über 40 Jahre alten Asthmatiker eine bakterielle Sensibilisie-

rung nachweisen zu können. Nach *Chobot* (22) spielt der Infekt in 87 Prozent der Fälle eine Rolle, nach *Lewis-Fanning-Williams* (78) in 73 Prozent und bei anderen Autoren in weit geringerem Ausmasse, *Pearson* (90) 45 Prozent, *Bruun* (14) 40 Prozent u.a.m. *Hajos* (48) betont seine führende Rolle. *Hajos* (48), *Blatt* (11), *Kämmerer* (72), *Behoukova et al.* (9), *Malota et al.* (79), *Colldahl* (25), *Urbach* (116), *Van Ufford* (117), *Henriksen* (59), *Spuzic* (108), *Piardi* (93) u.a.m. berichten über gute Erfolge teils mit Stock- oder Autovaccinen. Bakterienautolysaten oder Bakterienstoffwechselprodukten. Die Austestung bakterieller, klinischer Sensibilisierungen schien bisher nur bei erheblichem Aufwand, *Blatt-Nantz* (112) brauchbarere Resultate zu liefern. Zudem sind die Möglichkeiten der Auswahl der in Frage kommenden Bakterienantigene zahlenmässig sehr vielfältig, da ja auch apathogene Bakterien (*Salivarius mitis* z.B.) mächtige Sensibilisatoren bilden können und die Luftwege keineswegs der alleinige Sitz verantwortlicher Bakterien zu sein brauchen, *Blatt* (11). Infolge der schlechten Testbarkeit wurden therapeutische Wirkungen von Bakterienantigenen oft als unspezifisch angesehen, *Hansen* (54) u.a.m.

Bezüglich der klinischen Sensibilisierung gegenüber Bakterienantigenen weisen schon *Cooke-Grove* (24) und *Urbach-Gottlieb* (116) darauf hin, dass nur die Herdreaktion für eine klinische Sensibilisierung beweisend sei; ähnlich sprechen sich auch *Gay-Marriott* (43) aus. *Hansel* (51) betont die Notwendigkeit der Schaffung einer anderen Nachweismethode, als der des Hauttests, um die bakterielle, klinische Sensibilisierung zu prüfen.

In der Gesamtheit kann die spezifische Hyposensibilisierung gemäss der Literaturzusammenfassung von *Milner* (81) in 73,5 Prozent beim Asthma bronchiale ein günstiges Ergebnis erzielen, während *Bruun* (16) sogar mit 78 Prozent rechnet und *Gronemeyer* (45) von Erfolgen um 80 Prozent spricht. *Hajos* (48) nennt für Vaccine 58 Prozent. Bei diesen Prozentsätzen muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass sie bei eingengter Indikation ausgewählte Fälle nach Massgabe

relativ wenig ergiebiger Testergebnisse betreffen und bei Beziehung auf die Gesamtzahl der untersuchten Allergiefälle sehr viel niedriger liegen. Vielfach liessen sich diese Erfolge nur durch Langzeitbehandlung aufrecht erhalten. Doch werden auch erheblich geringere Prozentsätze genannt, angefangen von *Hurst* (69), der überhaupt keine Wirkung sah.

Der Grenzdosenschwellentest bringt also, offenbar durch Aufdeckung der isolierten Organhochempfindlichkeit, mehr klinische Sensibilisierungen zum Vorschein und ermöglicht auch therapeutisch die Einbeziehung eines grösseren Patientenanteils, wobei es noch ungeklärt ist, ob die verwendete Antigenmischung schon als ideal angesehen werden kann. Er ermöglicht gerade bei den bakteriellen Antigenen und manifestem Dauerasthma eine brauchbare Diagnostik und Therapie. Die Verwendung von Mischantigenen scheint hier bei den überaus zahlreichen Möglichkeiten z.B. einer bakteriellen Sensibilisierung am zweckmässigsten. Im FDB spricht ja das klinisch allergisch erkrankte Organ nur auf ein Antigen an, auf das es klinisch empfindlich ist, wogegen eine Neusensibilisierung oder Mitbeteiligung nichtklinisch wirkender Antigene bei der Kleinheit der Dosen entfällt.

Es stellt sich nun die Frage, warum es im FDB in Testung und Therapie zu einer so auffälligen Ausweitung der Antigenansprechbarkeit und -wirkung kommt.

Es mag zunächst von Einfluss sein, dass sich im FDB die Antigenwirkung auf das klinisch allergisch erkrankte Organ oder Gewebe konzentriert. Wenn man die Lokalisierung der Wirkung einer Reaktion nach Antigenüberdosierung bei der üblichen Hyposensibilisierung und bei der Grenzdosenanwendung gegenüberstellt, so zeigt sich, dass im ersten Falle wohl infolge der Allgemeinsensibilisierung und der somit allgemeinwirksamen Antigengaben lokale und Allgemeinreaktionen gegenüber den reinen Herdreaktionen weit überwiegen, während im FDB die Herdreaktion allein die Regel ist. Es liesse sich vorstellen, dass aus den gleichen Gründen im FDB Antigenwirkungen, durch allgemeine Gegenregulationen weniger abgeschirmt, den Herd unbehindert und unverändert erreichen.

Man könnte aber auch daran denken, dass mit zunehmender spezifischer Antigenempfindlichkeit, z.B. beim Bakterienantigen, auch andere Wirkgruppen eines Antigens zum Vorschein kommen könnten, – ähnlich der kokkenspezifischen P-Substanz der A-Streptokokken – *Lancefield* (74–76), *Köhler* (73) und somit vermehrt gruppenspezifische, oder vielleicht auch metallergische Momente Bedeutung erlangen. Dafür spräche die Tatsache, dass z.B. auf Bakterienmisch- oder Hausstaub-schimmelantigenanwendung im FDB mehrfach das Schwinden von Pollen- und anderen Allergien, bei denen ein anderes Antigen als auslösend anzunehmen war, beobachtet werden konnte, wie auch die Beseitigung physikalischer Allergien, allerdings, ohne dass sich bisher hier bestimmte Gesetzmässigkeiten finden liessen. Es deutet dies auf die Wahrscheinlichkeit einer Schienung anderer Allergien bzw. Antigene durch ein individuell verschiedenes, spezifisches Hauptallergen im FDB hin. Wenn auch hier als Voraussetzung für ein Ansetzen am ursächlichen Geschehen eine spezifische Herdwirkung des angewandten Antigens gefordert werden muss, so könnte doch bezüglich des therapeutischen Effektes, die bei der Anaphylaxie bestehende strenge Spezifität der desensibilisierenden Wirkung nicht mehr so ausgeprägt sein. Dementsprechend finden wir bei der klinischen Allergie auch schon im Bereich der üblichen hypsensibilisierenden Antigendosierungen, z.B. bei der Pollenallergie, das Auftreten von Gruppenspezifitäten (*Hansen* (54), *Bruun* (16), *Wodehouse* (125) u.a.m.) und auch *Hodek* (66) berichtet von der Abschwächung von Hausstauballergien nach Vaccinegaben. Es darf daran erinnert werden, dass anlässlich eines Vergleiches zwischen dem experimentellen, inhalativen, anaphylaktischen Asthma des Meerschweinchens (EAM) und dem menschlichen Asthma bronchiale (MA) für die Hypsensibilisierung oder Testung sich schon kleinere Antigenmengen beim Asthmatiker wirksam fanden als sie für die Auslösung des EAM oder die Erreichung einer Reaktion am nicht klinisch sensibilisierten Menschen notwendig sind, (*Cornet* (28, 29)). Diese Erhöhung der Antigenempfindlichkeit könnte sich auch hier schon im Sinne einer Ausweitung der Spezifität auswirken.

Im übrigen steht auch bei der üblichen Hyposensibilisierung nach Erfassung der klinisch auslösenden Wirkung irgendeines Antigens durch Testung mit den üblichen Testmethoden keineswegs fest, ob dieses Antigen das einzig auslösende und damit das optimal wirksame ist, besonders, wenn man die klinische Polysensibilisierung älterer Allergiefälle in Betracht zieht. Wenn man die hohen Erfolgszahlen, wie sie *Milner* (81), *Bruun* (16) und *Gronemeyer* (45) wiedergeben, betrachtet, so können solche Ergebnisse nur dann verständlich werden und zu Stande kommen, wenn das angewandte Antigen ein breiteres, therapeutisches Wirkungsspektrum besitzt, als es seine enge Spezifität nach den Anaphylaxieregeln zuliesse. Es wäre also möglich, dass im FDB diese Tendenz der Spezifitätsausweitung weiterentwickelt ist, sehen wir doch noch im Folgenden, dass auch auf anderen Gebieten der Abfall der Antigen-toleranz andere Verlaufsweisen erzwingt. Die klinische Allergie ist eben von der Anaphylaxie verschieden. Solch erweiterte, therapeutische Wirkungen, die eine spezifische Ansprechbarkeit des Organismus voraussetzen als unspezifisch zu bezeichnen, wäre wohl nicht richtig. Sie wären vielleicht als „metaspezifisch“ richtiger klassifiziert.

Noch unbewiesen bleibt für alle therapeutischen Wirkungen mit Antigenen, ob es ein individuell optimal wirkendes Antigen gibt und wie und wodurch das für Gruppen – bzw. metaspezifische Wirkungen optimale Antigen erkannt werden kann. Nach bisherigen Erfahrungen wäre vorstellbar, dass das Antigen, für das der stärkste Toleranzabfall besteht, diese Voraussetzungen am ehesten erfüllt.

Im Zusammenhang mit unserem Problem ist ferner auffällig, dass sich die gleiche Ausweitung der therapeutischen Wirkung auch dann findet, wenn man die Grenzdosengesetze auf die verschiedensten Reizkörper und auch auf gewisse Medikamentengruppen anwendet. Darüber soll in einer späteren Veröffentlichung ausführlicher berichtet werden. Es mag hier nur angedeutet sein, dass offenbar Wirkungsänderungen einer Substanz je nach Dosierungsbereich eine physiologische Variationsmöglichkeit des Organismus darstellen dürften.

Während die ebenbehandelten Vorgänge, die sich noch auf dem Boden der Anaphylaxie bewegen, bereits eine gewisse Abwendung von den anaphylaktischen Verlaufsweisen des EAM erkennen lassen, stellt die Grenzdosenherdreaktion im FDB ein Geschehen dar, das in der Anaphylaxie, so wie sie sich im EAM zeigt, nicht vorkommt, wovon später noch ausführlicher die Rede sein soll. (S. 181, ff.). Doch finden wir auf dem Gebiet der üblichen, hyposensibilisierenden Antigendosierungen bereits ähnlich gelagerte Vorgänge, die kein Äquivalent im EAM haben. Die übliche Hyposensibilisierung mit ansteigenden Antigendosen z.B. stellt im Grunde genommen, wenigstens zunächst, eine Gewöhnungsbehandlung dar wie wir sie aus der Toxinlehre im Sinne der Mithridatisierung kennen. Es lässt sich zwar auch im Tierversuch eine ansteigende Antigendosierung zur Desensibilisierung verwenden, doch spielt die Dosisvergrößerung keine Rolle, denn es handelt sich hier nicht um einen Gewöhnungseffekt, sondern um einen echten Desensibilisierungsvorgang, der regelmässig auch bei gleichbleibender oder wechselnder Dosierung mit den verschiedensten Antigenmengen ohne individuelle Anpassung erzielt werden kann (*Cornet* (28, 29)). Dass es einer ansteigenden Antigendosierung bei der Anaphylaxie bedürfte, um zu einem Desensibilisierungseffekt zu gelangen, ist also ein durch keinerlei Tatsachen bewiesener Glaube. Die tieferen Vorgänge der Desensibilisierung sind allerdings leider noch unbekannt. Der Mangel an exakten, tierexperimentellen Unterlagen überrascht bei einem so viel und allgemein angewandten Verfahren.

Wenn man den Gedankengängen *Bruun's* (16) folgt, befriedigen weder die bisherigen Theorien des Antikörperaufbrauchs noch die der Vermehrung der humoralen Antikörper als Ursache der Desensibilisierungsleistung. Ebenso wenig überzeugt bisher die Vorstellung, dass die Hyposensibilisierung durch Inaktivierung von Schockgiften oder Stimulierung des Hypophysennierenrindensystems zustandkäme. Man dürfte auch fehlgehen, wenn man von der Antianaphylaxie des Tierversuchs ausgeht, wie es vielfach geschieht, um die Vorgänge der Desensibilisierung zu erklären. Das Verhalten des Tieres

nach dem anaphylaktischen Chock ist weder dem Asthma des Versuchstieres beim EAM noch dem menschlichen Asthma vergleichbar, noch kann die Prozedur der Chockauslösung mit irgendwelchen bei der klinischen Allergie vorkommenden, üblichen Desensibilisierungsmassnahmen identifiziert werden. Der einzig mögliche Vergleich der Desensibilisierung wäre infolge annähernd gleicher Ausgangslagen nur mit dem EAM zu ziehen. Doch sind auch hier bis jetzt nur ungefähre Annäherungen an das menschliche Asthma bronchiale (MA) möglich gewesen, da dieses eben nicht der Anaphylaxie des EAM entspricht (*Cornet* (28, 29)).

Dass bei der Hyposensibilisierung des Menschen mit ansteigenden Antigendosen der Gewöhnung an grössere Antigendosen tatsächlich eine wesentliche Bedeutung beigemessen wird, geht daraus hervor, dass die verschiedensten Autoren immer wieder die Notwendigkeit betonen, dass zur Erzielung eines befriedigenden, therapeutischen Effektes die Erreichung eines gewissen Multiplums der Anfangsdosis notwendig ist, das nach den einzelnen Angaben zwischen dem 100- und dem 1000fachen des Ausgangswertes schwankt, *Gronemeyer* (46), *Noon* (87), *Freemann* (41), *Harley* (56), *Bruun* (17), *Frankland* (39) und das nur durch vorsichtige Dosissteigerung erreicht werden kann. Zweifellos muss aber, wenn man zu einem tieferen Verständnis und einer Analyse der Vorgänge der Hyposensibilisierung des MA gelangen will, zwischen Gewöhnung, Desensibilisierung und anderen Einflüssen unterschieden werden. Neben der hyposensibilisierenden Wirkung der Gewöhnung sind vielfach auch desensibilisierende Effekte mit vorhanden, was aus der Tatsache hervorzugehen scheint, dass die Hautempfindlichkeit mit fortschreitender Hyposensibilisierung bei gleichbleibender Quantität der circulierenden Antikörper (*Bruun* (16) abnimmt (*Colmes* (26), *Colmes-Rackemann* (27), *Vaughan* (119), *Harley* (58), *Bruun-Lous* (19), *Voorhorst* (12)). Dass sie in anderen Fällen jedoch auch gleichbleiben oder sich sogar verstärken kann (*Bruun* (16)), trotzdem ein hyposensibilisierender Effekt auf das Asthma ausgeübt wurde, könnte auf eine geglückte Gewöhnung bei

missglückter Desensibilisierung hindeuten. Nach *Hansel* (51) können beim Asthmatiker desensibilisierende Wirkungen aber auch bei geeigneter, geringerer Antigendosierung und gleichbleibender Antigendosis erzielt werden, wenn auch nach *Frankland* (37b) und *Bruun* (16) in weniger starkem Ausmasse. Andererseits weist *Gronemeyer* (46) für das coseasonal Heufieber, das den Voraussetzungen des aktiven Asthmas mit andauerndem Antigenzufluss entsprechen dürfte, daraufhin, dass nach Erreichen einer gewissen Antigentoleranzschwelle und dem Auftreten eines therapeutischen Effektes im Anschluss an die Antigengabe, die Antigendosis nicht weiter gesteigert werden sollte, was einem Schwellenreizeffekt ähnlich wie im FDB entspräche. Hier zeigt sich einerseits, dass die Gewöhnung vielfach nur bis zu einem gewissen Grade getrieben werden kann und dass andererseits vielfach eine Desensibilisierung im Sinne der Rasch- oder Spätdesensibilisierung (*Cornet* (28, 29)) des Tierversuchs nicht zu erreichen ist, was den eigenen Erfahrungen entspricht.

Wenn wir von der Tatsache ausgehen, dass eine Desensibilisierung ganz allgemein gesehen im Tierversuch nur schwer zu vermeiden ist (*Cornet* (28, 29)) und bei der klinischen Allergie nur mit Mühe erreicht werden kann, also gestört ist, so könnte der Gedanke naheliegen, dass die Gewöhnung bezüglich der Erreichung einer Desensibilisierung nur ein Mittel zum Zweck wäre; nämlich um die beim klinischen Allergiker erhöhte Reaktionslage bzw. herabgesetzte Antigentoleranz *Simon-Rackemann* (106), *Dishoeck-Voorhorst* (36), *Bloch-Karrer* (12), *Bloch-Steiner-Wourlisch* (13), *Cornet* (28, 29) zur Norm des Tierversuchs zurückzuführen, mit der sich desensibilisierende Effekte unschwer erreichen lassen, die bei abgesunkener Toleranz nicht oder nur abgeschwächt zur Wirkung kommen. Bei vielen Allergikern könnte im üblichen Antigendosierungsbereich für diesen Zweck die obengenannte Erhöhung der Antigentoleranz durch Gewöhnung um das 100–1000-fache ausreichen. Demnach würde ein desensibilisierender Effekt einer Hyposensibilisierung beim Menschen teilweise von dem Grade und der Möglichkeit der Annäherung an ana-

phylaktische Reaktionsverhältnisse abhängen. Doch scheint eine desensibilisierende Wirkung der Hyposensibilisierung auch auf anderem Wege möglich. Desensibilisierungsverfahren mit relativ grossen Mengen von Bakterienantigenen z.B. Impfstoff *Berna*®, *Belli* (4), *Somekh* (107,) Stoffwechselprodukten und Bakterienextraktivstoffen, *Paspat*®, *Hirschsohn* (65), *Seitz* (104), *Frey-Hannemann* (42), *Petermöller* (91) u.a.m. und Bakterienautolyseantigenen wie bei der *Ponndorf-B-Impfung*®, *Mohrmann* (82), *Halmi* (49) um nur einzelne der Möglichkeiten zu nennen, scheinen mehr den Desensibilisierungsvorgängen im Tierversuch nahezukommen, die in Einzelfällen erst als Spätfolge auftreten (*Cornet* (28, 29)). Beim Menschen tritt offenbar die therapeutische Wirkung dieser Verfahren meist relativ spät ein und kommt öfters auch erst über Erstverschlimmerungen zustande. Doch sind diese Verhältnisse kaum noch Gegenstand einer tiefergehenden Untersuchung gewesen, so dass eigentlich mehr oder weniger nur ihre Existenz bekannt ist und nur Vermutungen ausgesprochen werden können. Die Ursachen der Entwicklung einer therapeutischen Wirkung im üblichen Antigendosierungsbereich, sind also vielseitig und zum Teil wohl auch von der individuellen Veranlagung des Patienten, ähnlich wie beim Versuchstier, abhängig. Es scheint so, als ob es im Bereich der bisher üblichen Antigendosierungen keine ideale Desensibilisierungsmethode gäbe, dass vielmehr die Form des wirksamen Therapievorgehens von den Bedürfnissen des Einzelfalles diktiert werden dürfte.

Offenbar wirken also die Antigene im Bereiche der üblichen Antigendosierungen unterschiedlich, je nachdem ein Fall sich mehr dem anaphylaktischen oder den FDB Verhältnissen nähert, für Gewöhnungsvorgänge zugänglich oder für eine Mischung aller dieser Einflüsse ansprechbar ist, was die Verhältnisse völlig unübersichtlich machen kann.

Wie dem auch sei, der Begriff der Gewöhnung ist einem ganz anderen Formenkreis als dem anaphylaktischen entnommen. Trotzdem ist die Gewöhnung beim klinischen Asthma und der Allergie wirksam. Es darf daher nicht überraschen, dass im FDB ebenfalls anaphylaxiefremde Mechanismen wirksam

werden. Die in der Mitteilung II (*Cornet* (31)) dargestellten, gesetzmässigen Verlaufskurven von Asthmareaktionen auf spezifische Antigengaben (Grenzdosen) im Bereich der Antigenfeinstdosierungsempfindlichkeitsschwelle (AFDES) entsprechen den unter dem Namen „Schwellenreizbehandlung“ bekannten Abläufen, die durch sogenannte Reizsubstanzen im Bereich ihrer Empfindlichkeitsschwelle ausgelöst werden können. Vorgänge wie im FDB sind, wie bereits betont in der Anaphylaxie, wie sich beim EAM zeigt, nicht wiederzufinden. Ihr Vorkommen in der klinischen Allergie zeichnet sich aber auch schon im Bereich der üblichen hyposensibilisierenden Antigen-dosen ab, wenn man den Ausführungen *Gronemeyer's* (46) über die Hyposensibilisierung des Heufiebers (S. S. 172) folgen will.

Man könnte sich nun wie bisher mit der zu nichts verpflichtenden Erklärung zufriedengeben, dass nun einmal auch anaphylaxiefremde Wirkungsmechanismen einen Einfluss auf die klinische Allergie und das Asthma ausüben. Doch scheint auch eine andere Betrachtungsweise nicht ohne Berechtigung. So könnte man sich z.B. vorstellen, dass zwar die Anaphylaxie für die Entstehung der Andersempfindlichkeit im Sinne der allergischen Symptomgestaltung verantwortlich ist, was jedoch noch in den Bereich des Physiologischen gehören könnte (*Cornet* (28, 29)), dass aber der dauerhafte, nur örtliche, spezifische Toleranzabfall für antigene und nichtantigene Einflüsse und seine Auswirkungen einem pathologischen Geschehen zugehören, das auf dem Boden der Anaphylaxie den eigentlichen, ursächlichen Faktor der klinischen Allergie darstellt. Für die Begründung einer solchen Betrachtungsweise muss jedoch etwas weiter ausgeholt werden.

Während im allgemeinen die Anaphylaxie mehr oder weniger als Grundlage und Modell der klinischen Allergie und des MA angesehen wird und *Hansen* (54) noch in seinem letzten Lehrbuch der Allergie in Anlehnung an die bisher angenommene Identität des EAM mit dem menschlichen Asthma schreiben konnte: „Auch das Bronchialasthma ist ein anaphylaktisches Phänomen“ führten zahlreiche eigene Versuche mit

dem EAM zu abweichenden Auffassungen (*Cornet* (28, 29)). Eine Identität zwischen dem EAM und dem MA musste auf Grund erheblicher Unterschiede verneint werden. Andererseits wurde in Anbetracht der vielen und auffälligen Übereinstimmungen angenommen, dass die Anaphylaxie wohl einen physiologischen Vorgang darstelle, – wie dies schon für die Sensibilisierung von *Albus* (2) und für die Antikörperbildung von *Grabar* (44) wahrscheinlich gemacht wurde, – der zwar Bestandteil und wahrscheinlich auch Schiene, aber nicht Wesen der klinischen Allergie und des MA bilde und wohl durch andersartige und pathologische Vorgänge überlagert und möglicherweise deformiert werde. So wäre auch die Antikörperbildung nur Träger einer Andersempfindlichkeit im Sinne der anaphylaktischen Sensibilisierung, nicht aber Ursache der dauerhaften, klinisch allergischen, spezifischen, nur örtlichen Toleranzabschwächung, wenn auch vielfach fälschlicherweise die quantitative Vermehrung der Antikörper einer Erhöhung der spezifischen Antigenempfindlichkeit oder Reaktivität im Doerrschen Sinne (37) gleichgesetzt wird. Eine solche Gleichstellung widerspräche jedoch auch den Ergebnissen des Tierversuchs (*Kallos-Pagel* (71), *Swineford* (111)).

Den Mittelpunkt unserer hier zur Diskussion stehenden Betrachtungsweise bildet also nicht die Empfindlichkeit der Antikörperbildung, sondern die Empfindlichkeit der allergischen Antwort bzw. die Toleranz des klinisch allergischen Organes oder Gewebes für bestimmte antigene oder nichtantigene Einflüsse. Die Veränderungen der Toleranz sollen also im weiteren zum Ausgangspunkt unserer Überlegungen gemacht werden. Es konnte in eigenen Tierversuchen mit dem EAM gezeigt werden, dass bei der üblichen spezifischen Sensibilisierung sich zwar durch gewisse Manipulationen mit der sensibilisierenden Antigendosis und den Antigenexpositionsterminen eine dauerhaftere Steigerung der Empfindlichkeit bzw. ein Toleranzabfall um etwa 100 Prozent erzielen liess. Dagegen vermochten nichtantigene Einflüsse die Antigenempfindlichkeit dauerhafter bis auf 500 Prozent zu steigern, sich also der anaphylaktischen Antigenreaktivität aufzupropfen, was

eine erhebliche Verstärkung des Asthmas zur Folge hatte, und einer echten Empfindlichkeitssteigerung bzw. einem Toleranzabfall entspricht.

Der für diese Erscheinung gewählte Ausdruck „Toleranzschwäche“ (*Cornet* (28, 29)) bzw. der Toleranzabfall ist kein Synonym für die Resistenzschwäche *Benda's* (58) oder den Resistenzverlust von *Wilken-Jensen* (134), da der Begriff der Resistenz sich mit der Vorstellung von Gegenregulationen verbindet. Die aus der Toleranzschwäche resultierende Überempfindlichkeit sollte auch nicht mit der Hyperergie *Rössle's* (95) gleichgesetzt werden, da in dessen Schema die Anaphylaxie mit zur Hyperergie zählt, während nach den eigenen Untersuchungen die Anaphylaxie nur eine Anderempfindlichkeit darstellt, normalerweise aber nicht die Zeichen einer echten Toleranzschwäche bietet.

Das Auftreten einer spezifischen Toleranzschwäche müsste von wesentlicher Bedeutung für das Asthma und die Allergie sein, bei denen die spezifische Hochempfindlichkeit eine so auffällige Begleiterscheinung darstellt. Bei einem Vergleich des EAM und des MA (*Cornet* (28, 29)) ergab sich, dass zwar die spontane oder künstliche Sensibilisierung beim Menschen bezüglich der Antigentoleranz der des EAM zu entsprechen scheint. Die klinischen Sensibilisierung, z.B. des MA, weist aber zumindest im Durchschnitt und wohl auch relativ eine deutlich dauerhaft erhöhte, spezifische Antigenempfindlichkeit bzw. einen dauerhaften, spezifischen Toleranzabfall gegenüber der anaphylaktischen, also nicht klinischen Sensibilisierung des EAM und des Menschen auf (*Simon-Rackemann* (106), *Dishoeck-Voorhorst* (36), *Cornet* (28, 29)), wie sie auch bei anderen Allergien gefunden wurden (*Bloch-Karrer* (12), *Bloch-Steiner-Wourlich* (13)). Der Test im FDB zeigt diese spezifische Empfindlichkeitssteigerung, die hier dauerhaft ausschliesslich das erkrankte Organ oder Gewebe betrifft, noch viel deutlicher und erreichte Antigenverdünnungen im Extrem bis 10^{-22} . Das so hochgetriebene Antigenempfindlichkeitssteigerungen überhaupt vorkommen und wirksam werden, ist auch schon aus früheren Veröffentlichungen bekannt gewor-

den, so zum Beispiel für das Tuberkulin bis 10^{-18} (*Hansen* (54), *Neumann* (63)), 10^{-12} , *Urbach* (115), für *Bettfedern* 10^{-13} , *Schmid* (100) und für Hausstaub 10^{-11} , *Hansel* (50) und 10^{-10} , *Ashley* (3). Es mag in diesem Zusammenhange nicht vergessen werden, dass schon Gerüche von Ei, Fisch, Pferden etc. asthmaanfallsauslösend werden können. Die Entstehung einer nicht anaphylaktischen Empfindlichkeitserhöhung wurde jedoch auch bei Toxinen und anderen nichtantigenen Stoffen beobachtet (v. *Behring* (10), *Severs-Tatum* (105), *Carmichael-Posey* (20), *Gruber-Keyser* (47), *Schmidt-Livingstone* (101-2), *Vollmer* (120)), gemäss einer Zusammenfassung von *Doerr* (37a). Beim MA sehen wir eine spezifische Reaktivitätserhöhung bzw. Toleranzabschwächung beim Histamin und Acetylcholin wieder (*Herxheimer* (62), *Curry* (32, 33), *Curry-Lowell* (34), *Herschfuss* (60), *Olivier* (88), *Olivier-Cany-Panzani* (89), *Samter* (99), *Tiffeneau* (114)), wobei der letztgenannte mit steigender Histaminempfindlichkeit auch eine steigende Antigenempfindlichkeit nachwies. Eine gleichartige individuell auftretende Empfindlichkeitssteigerung findet sich z.B. auch für Schwefel (*Claude-Simonin* (22)) u.a.m. Desgleichen sehen wir relativ häufig eine herabgesetzte Toleranz auch für so unkomplizierte und nichtantigene Stoffe wie Kochsalz, (*Strouse, Gerson, Gutmann, Urbach-Wilhelm* nach einer Zusammenstellung von *Urbach* (115)), *Essig, Urbach* (115), Alkohol, CO_2 und Zucker, (*Leiner, Weigert, Mathieu, Rowe, Vollbracht, Schick* nach einer Zusammenstellung von *Urbach* (115)), so dass an echte anaphylaktische Sensibilisierungen hier wohl kaum gedacht werden kann. Wir sehen diese Toleranzschwäche bei den sogenannten physikalischen Allergien, den Nahrungsmittel- und Medikamentunverträglichkeiten wieder, soweit es sich hier nicht um echte anaphylaktische Sensibilisierungen handelt, denen sie sich aufpropfen kann. Der *Noelppsche* (84-86), von *Friebel* (40) bestätigte Versuch über die Bahnung konditionierter Astma-reflexe beim Tier, weist ebenfalls daraufhin, dass das Auftreten einer Andersempfindlichkeit durch anaphylaktische Vorgänge begünstigt, auch für nervöse Reize organfixiert und für

den auslösenden Reiz spezifisch zustande kommen kann. Wenn auch hier die Stärke und Dauerhaftigkeit der Asthmareaktion nicht dem MA entsprachen, also keine erhöhte Reaktivität bzw. herabgestetzte Toleranz auftrat, so könnte doch hier eine Brücke zur asthmaauslösenden Wirkung des nervösen Stress beim Allergiker und damit der nichtantigenen, spezifischen Entstehung organfixierter, nervöser Überempfindlichkeiten geschlagen sein, wobei die hier deutliche Schienung solcher Vorgänge durch die Anaphylaxie von Interesse sein dürfte. Beim MA sehen wir die Entstehung und Erhöhung der Organempfindlichkeit nur für ganz bestimmte, also spezifische, physikalische und nervöse Stressformen fast täglich und häufiger als die antigene Auslösung (*Henriksen* (59), *Hurwitz* (67) u.a.m.) in der täglichen Praxis. Dass auch hier selbst für nichtantigene Ursachen eine so strenge Spezifität gefunden wird, ist auffällig und sollte nicht übersehen werden.

Der dauerhafte Abfall der Toleranz eines Organes oder Gewebes für bestimmte Antigene, nichtantigene Substanzen, bestimmte physikalische und nervöse Stressformen bei Andersempfindlichkeit scheint also eher ein Charakteristicum als ein Zufall beim MA und anderen Allergien zu sein. Er kommt beim EAM nicht vor. Bezeichnenderweise wirkte sich z.B. die Nervosität der Versuchstiere beim EAM nicht wie beim MA auf die Stärke des ausgelösten Asthmas aus (*Cornet* (28, 29)). Wenn wir im FDB beim Asthma des Menschen die extrem hochgetriebene, spezifische Antigenempfindlichkeit der Organfernreaktion betrachten, so mag der Gedanke, dass eine derartig überhöhte Empfindlichkeit ihre Entstehung nicht der anaphylaktischen Sensibilisierung, sondern einer nicht anaphylaktischen, spezifischen, dauerhaften Toleranzschwäche verdankt, nicht zu ferne liegen, umsomehr, wenn man in Betracht zieht, dass die Verlaufsweisen des FDB deutlich Gesetzen gehorchen, die von denen der Anaphylaxie grundsätzlich verschieden sind. Es scheint sich also auch hier wiederum das Endergebnis des Vergleichs zwischen dem EAM und dem MA (*Cornet* (28, 29)) zu bestätigen. Die dauerhafte, spezifische nicht anaphylaktogene Empfindlichkeitssteigerung bzw. Tole-

ranzschwäche dürfte beim MA von entscheidenderer Bedeutung sein, als die anaphylaktische Sensibilisierung, wenngleich auch diese die Unterlage dieser Vorgänge zu bilden scheint.

Neben dem genannten Toleranzabfall des MA ist eine zweite Eigenschaft der Reaktionsabläufe im FDB von Bedeutung, nämlich die örtliche, dauerhafte Fixierung der Toleranzschwäche. Während beim EAM und der Anaphylaxie des Menschen die Sensibilisierung einer vorübergehenden Allgemeinsensibilisierung des ganzen Körpers entspricht mit bevorzugter Ansprechbarkeit des artgebundenen Erfolgorgans, konzentriert sich die Toleranzschwäche im FDB beim Menschen ausschliesslich und dauerhaft auf das klinisch allergisch erkrankte Organ oder Gewebe, wobei natürlich auch mehrere Organe oder Gewebe auch gegen verschiedene Antigene empfindlich werden können, sodass im Einzelfall auch fälschlicherweise der Eindruck einer hochgetriebenen Allgemeinsensibilisierung entstehen kann. Der örtliche, ungewöhnlich starke Toleranzabfall der Lunge für das klinisch auslösende Antigen scheint auch schon bezüglich des üblichen, inhalativen Expositionstests durch dessen Sonderstellung hinsichtlich der Erfassung nur klinischer Sensibilisierungen zum Ausdruck zu kommen. Im FDB lässt er sich aus der Tatsache beweisen, dass auf spezifische Antigengrenzdosengabe als Fernwirkung regelmässig z.B. die Lunge mit Asthma antwortet, wenn beim MA die Antigendosierung die AFDES überschreitet.

Da sich der Abfall der Toleranz in der Verringerung der zur Reaktionsauslösung benötigten Antigenmenge ausdrückt, scheint es möglich und zweckmässig, die einzelnen Antigen-toleranzstufen, in denen Verschiedenheiten der Antigenreaktionsabläufe eintreten, durch die hier wirksamen Antigenmengen auszudrücken. Wie bereits in der Mitteilung I (*Cornet* (30)) erwähnt, lassen sich für Antigene drei Empfindlichkeits- oder Toleranzbereiche und damit Antigendosierungsbereiche abgrenzen, die sich dadurch unterscheiden, dass die Antigendosen, die gerade noch eine Reaktion in ihrem Bereich auslösen, in ihrer Stärke weitgehend verschieden sind:

1. Der anaphylaktische Grobdosierungsbereich (GDB)

unter dem wir die gröberen Antigendosierungen verstehen wollen, die bis zu der Grenzdosis reichen, die eine Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion beim EAM, der spontanen oder künstlichen Sensibilisierung des gesunden Menschen oder des dafür nicht klinisch sensibilisierten Asthmikers oder Allergikers gerade nicht mehr gestattet.

2. Der mittlere Antigendosierungsbereich (MDB), der schwächere Antigendosierungen umfasst, wie sie für die üblichen Hyposensibilisierungen oder Tests bei der klinischen Allergie oder dem MA benützt werden und die bis zu der Grenzdosis reichen, die bei klinischer Sensibilisierung eine Auslösung einer Haut- oder sonstigen Testreaktion nicht mehr erlaubt.

3. Der Feinstdosierungsbereich (FDB) des MA oder anderer klinischer Allergien, dessen Empfindlichkeits- bzw. Toleranzschwelle für Antigene bei klinischer Sensibilisierung noch weit über der des MDB liegt, von dessen Toleranzschwelle er durch eine stumme Zone getrennt zu sein scheint.

Wie bekannt und besprochen, sind alle diese drei Empfindlichkeitsbereiche im Stande, asthmatische und allergische Störungen, sowie auch therapeutische Wirkungen auszulösen, wenn eine klinische Sensibilisierung gegen das angewandte Antigen besteht. Wir wissen, dass bei „*nichtklinischer*“ Sensibilisierung asthmatische Störungen durch grobe oder mittlere Antigendosen auch auf dem Inhalationswege beim Menschen nur unter bestimmten, selteneren Bedingungen, niemals aber durch Antigengrenzdosen des FDB auszulösen sind. Wir wissen ferner, dass bei „*klinischer Sensibilisierung*“ sich isolierte Organfern- bzw. Herdreaktionen bei Gefahr einer Schockreaktion durch grobe oder mittelgrosse Antigendosen nur unter bestimmten, weniger häufig vorkommenden Umständen, also nur unregelmässig, von der Haut aus hervorrufen lassen und dass erst die örtliche Zufuhr über den Inhalationsweg zu einer relativ regelmässigen Asthmaauslösung führt. Dagegen rufen Antigengrenzdosen des FDB, sobald sie die AFDES überschreiten, bei klinischer Sensibilisierung regelmässig eine Organfern- bzw. Herdreaktion – immer ohne Shockreaktion, – von der Haut aus hervor. Gemessen an der Häufigkeit der asthma-

auslösenden Wirkungen wäre möglich, dass der übliche, inhalative Expositionstest nicht alle klinischen Sensibilisierungen anzeigt, sondern vielleicht nur die klinische Antigenempfindlichkeit des MDB.

Bei der deutlichen Beeinflussbarkeit des MA und anderer Allergien aus allen Empfindlichkeitsbereichen und der grundsätzlich andersartigen Gesetzmässigkeit von GDB, MDB und FDB könnte das komplizierte Verhalten des MA und anderer Allergien wenigstens teilweise als Resultante dieser unterschiedlichen Einflüsse erklärt werden. Die Anaphylaxie und damit der GDB einerseits und der FDB andererseits zeichnen sich durch ein klares, wenn auch verschieden gesetzmässiges Verhalten aus gegenüber dem komplexen, oft widerspruchsvollen und unklaren Geschehen des MA im MDB. Der Versuch, das MA und der MDB im Lichte mehrerer, sich überkreuzender, unterschiedlicher Einflüsse zu sehen, lässt viele Widersprüche und Ungereimtheiten unserem Verständnis näherrücken. Eine Gegenüberstellung der Spielweisen dieser Einflüsse mit geeigneten Beispielen dürfte daher auch heute schon zweckdienlich sein, wenn auch Einzelheiten infolge noch vielfach bestehender Unklarheiten möglicherweise korrigierender Ergänzungen bedürfen. Ein Vergleich stellt auch grundlegende Unterschiede zwischen Anaphylaxie und klinischer Allergie, wie auch Gewöhnung und Grenzdosenwirkungen heraus.

Während sich schon im Vorausgehenden vereinzelte Hinweise für die Wahrscheinlichkeit einer Durchflechtung und Überkreuzung verschiedenartiger Einflüsse im MDB fanden, bietet das Studium der Desensibilisierung infolge besserer Vergleichsmöglichkeiten relativ gute Untersuchungsvoraussetzungen um dieses komplexe Verhalten herauszustellen.

Die Empfindlichkeitsschwelle für die reaktionsauslösende Antigenmenge schwankt beim EAM im Einzelfall (*Cornet* (28, 29)), *Noelpp-Noelpp-Eszenhagen* (86b) deutlich, hält sich aber in den Grenzen eines gewissen Spielraums, der praktisch konstant bleibt (*Cornet* (28, 29)). Im FDB liegen dagegen die individuellen Antigenschwellenwerte so weit auseinander, dass von einem durchschnittlichen Antigenempfind-

lichkeitsniveau nicht gesprochen werden kann. Doch ist die im Einzelfall einmal erreichte Antigenempfindlichkeitsstufe nur mit Ausnahme seltener Fälle deutlich und scharf fixiert und ändert sich auch in grösseren Zeiträumen meist nur unbedeutend. Im MDB, wie wir ihn aus Hyposensibilisierung und Testung kennen, können, wenn auch nicht so ausgeprägt, wie im FDB die Antigenschwellenwerte weit auseinander liegen, so dass ein durchschnittliches Antigenempfindlichkeitsniveau, wie es im EAM vorkommt, nicht besteht. Dagegen ist, wie als Resultante aus dem Verhalten des GDB und FDB, die Antigenempfindlichkeitsschwelle im Einzelfälle weder im Sinne des EAM labil noch im Sinne des FDB streng stabilisiert. Sie ist sowohl hyposensibilisierenden, wie auch hypersensibilisierenden Einflüssen, *Herxheimer* (63), *Abdel Maguid* (1), *Steffens* (169), *Cornet* (28, 29) zugänglich, im Grunde aber an einen gewissen Grad einer individuellen Antigentoleranz gebunden. Schwankungen sind scheinbar in selteneren Fällen möglich, wie die Hyposensibilisierungszwischenfälle glauben lassen; doch gibt es auch Kranke, bei denen eine Mithridatisierung wegen der offenbar strengen Fixierung der Antigenempfindlichkeitsschwelle nicht möglich ist, wie auch Asthmatiker vorkommen, bei denen eine Hypersensibilisierung nicht aufzutreten scheint, also Asthmatiker und Asthmaformen, die sich in ihren Reaktionsweisen mehr der Anaphylaxie, der Gewöhnung oder dem FDB-Reaktionsformenkreis nähern.

Beim EAM ist die desensibilisierende Dosis keineswegs festlegend, sondern zeigt einen relativ grossen Spielraum, sodass eine ansteigende Dosierung nicht benötigt wird. Die so zustandekommende therapeutische Wirkung ist daher kein Gewöhnungseffekt (*Cornet* (28, 29)). Im FDB ist die therapeutische Dosis streng an den engsten Bereich der AFDES gebunden. Ihr Heileffekt verliert sich rasch schon bei geringfügigen Über- und Unterschreitungen dieser Grenzdosierung. Die therapeutische Wirkung ist hier also weder eine Desensibilisierung noch eine Gewöhnung. Beim MDB ist die hyposensibilisierende Dosis durch den Gewöhnungsvorgang bestimmt. Über die Antigenmenge, die eine echte desensibilisierende Wir-

kung in geeigneten Fällen auslöst, scheint nichts genaueres bekannt. Die in der Literatur angegebene mögliche Verwendung sehr unterschiedlicher Antigenmengen zeigt, dass sie von verschiedener Grössenordnung sein kann, wie bereits auf Seite 171–173 besprochen. Hier dürften sich also bei sich überschneidenden Einflüssen eine Reihe von Möglichkeiten ergeben, wobei es für grössere Antigenmengen einer mehr oder weniger verlässlich vorhandenen, einordnenden Tätigkeit des betroffenen Organismus vorbehalten scheint, ob er die angewandte Antigengabe in eine desensibilisierende umzuwandeln vermag, entsprechend den Verhältnissen der Desensibilisierungsspätwirkungen im Tierversuch. Im MDB wäre also teils mit einer Beeinflussung des Asthmageschehens von Seiten der Anaphylaxie und der Gewöhnung zu rechnen. Teils erinnert die oben genannte von *Gronemeyer* (46) (s. S. 172) angeführte und besprochene Technik beim coseasonal Heufieber an die Verhältnisse des FDB.

Beim EAM kann die Wiederholung einer Antigendosis zur Desensibilisierung ohne Einhaltung gewisser Zeitintervalle mit rasch eintretender, voller, desensibilisierender Wirkung durchgeführt werden (*Herxheimer* (64), *Cornet* (28, 29)). Im FDB dagegen ist zur Erreichung einer langdauernden, therapeutischen Wirkung die Einhaltung bestimmter Antigenapplikationsintervalle notwendig, da hier deutlich auf Gabe einer selbst schwach unterschwelligen Antigengrenzdosis eine Phase erhöhter Antigenansprechbarkeit unabhängig von der bereits dargestellten Herdreaktionswelle und ihrer Asthma-beeinflussung in Gang kommt. Sie nimmt je nach Stärke der auftretenden Asthmareaktion einen verschieden langen Zeitraum (2–4 Tage) ein und könnte als Phase erhöhter Reaktionsbereitschaft oder als *Reaktivitätserhöhungsphase* bezeichnet werden. Eine Wiederholung einer Antigengabe ist daher grundsätzlich nicht vor dem zweiten Tage möglich, da kleinere Intervalle den sonst rasch eintretenden therapeutischen Effekt scheinbar durch Antigensummierungswirkung vernichten können und eine starke Asthmareaktion selbst bei schwach unterschwelliger Dosis noch hervorbringen. Diese Phase erhöhter

Reaktivität ist zwar in ihrer zeitlichen Länge von dem Ausmass der ausgelösten Asthmareaktion abhängig, hat aber mit der nach Antigengrenzdosengabe im Bereich des AFDES ausgelösten Herdreaktion selbst nichts zu tun, da sie länger oder kürzer als eben diese Herdreaktion sein kann. Es kommen somit nach Antigengabe im Bereich der AFDES zwei verschiedene Abläufe in Gang; die Herdreaktionswelle und die Reaktivitätserhöhungsphase.

Im MDB sind ebenfalls im Gegensatz zum GDB Intervalle zwischen den einzelnen hyposensibilisierenden Dosen, sobald die augenblickliche Antigenempfindlichkeitsschwelle erreicht ist, notwendig, da sonst wie im FDB Summierungsreaktionen ausgelöst werden, die den therapeutischen Effekt zerstören können (*Waldbott* (123), *De Werff* (118)). Es zeigt sich also auch hier eine Phase einer erhöhten Reaktivität. Die Tatsache, dass eine Rushdesensibilisierung möglich ist, die sich allerdings praktisch nur beim Heufieber, scheinbar durch Einschaltung skeptophylaktischer Mechanismen durchführen lässt und wegen möglicher, heftiger Allgemeinreaktionen nicht gefahrlos ist (*Bruun* (18), *Salén* (98), *Midttun* (80)), dürfte noch keinen Widerspruch darstellen. Eine im MDB über der Empfindlichkeitsschwelle dosierte Antigengabe löst normaler Weise also zwar eine Reaktivitätserhöhungsphase neben der üblichen örtlichen oder allgemeinen Reaktion aus, doch scheint hier offenbar die therapeutisch wirksame Gegenphase der letztgenannten Reaktion, – wenn man von der Gewöhnung absieht – bezüglich einer raschen desensibilisierenden Wirkung zurückzutreten oder nur mangelhaft ausgebildet zu sein.

Die Reaktivitätserhöhungsphase fehlt im EAM auch bei eintretender Asthmareaktion ganz, bei wiederum offenbar starker Ausprägung der raschen desensibilisierenden Wirkung der Asthmareaktion. Aus der Beobachtung der Reaktivitätserhöhungsphase lassen sich die tieferen Gründe für manche allergische Reaktionsweisen ableiten.

Dementsprechend kommt z.B. der therapeutische Effekt im GDB des EAM trotz Auslösung heftigster Asthmareaktionen auch bei kurzfristigen Expositionsintervallen unbeirrt zustande

(*Cornet* (28, 29)), wogegen er im FDB durch zu starke Reaktionen gestört und auch im MDB durch Überdosierungsreaktionen vernichtet werden kann (*Waldbott* (123), *De Werff* (118)) oder sogar eine weitere Hypersensibilisierung hervorzurufen vermag (*Herxheimer* (63), *Abdel-Maguid* (1), *Cornet* (28, 29)).

Bei der Desensibilisierung und Gewöhnung werden nach Eintritt der therapeutischen Wirkung deutlich höhere Antigenmengen, als vorher vertragen. Im FDB ist dies nicht der Fall, da hier trotz Asthmabeseitigung die Toleranz meist unverändert abgeschwächt bleibt, was wiederum auf den anders gelagerten Angriffspunkt dieser therapeutischen Leistung hinweist. Doch wurde auch hier das Zustandekommen von langfristigen Toleranzsteigerungen gegen das angewandte Antigen bei Belastung *im MDB* in Einzelfällen beobachtet. Diese Erfahrung deutet wiederum auf eine Durchflechtung selbst so grundverschiedener Antigenwirkungen aus den einzelnen Empfindlichkeitsbereichen hin.

Wenn sich somit eine Reihe von Punkten ergaben, die für die Wahrscheinlichkeit der Durchflechtungstheorie sprechen, so darf nicht übersehen werden, dass das Geschehen im MDB auffällig stark von Gesetzmässigkeiten nicht anaphylaktischen Ursprungs beeinflusst wird (Gewöhnung, Schwellenreizgesetze).

Welche Bedeutung hat nun die lokale, dauerhafte, spezifische Toleranzschwäche und die Ausbildung der Reaktivitätserhöhungsphase für den Verlauf des MA und anderer Allergien? Es ist eigenartig, dass in den einzelnen Antigentoleranzbereichen immer andere Gesetzmässigkeiten scheinbar zwangsläufig mit der absinkenden Toleranz zum Zuge kommen, so – im GDB die der Anaphylaxie, im MDB die der Gewöhnung und im FDB die der Schwellenreizregeln und trotzdem alle drei Formen langfristige Desensibilisierungen hervorzurufen vermögen.

Im Bereich der Anaphylaxie bzw. der nicht klinischen Sensibilisierung treten unter physiologischen Expositionsbedingungen für gewöhnlich keine Asthmaanfälle auf, wie das Fehlen

eines spontanen Meerschweinchenasthmas trotz der leichten Sensibilisierbarkeit anzeigt und das Fehlen von Asthmaanfällen bei der nichtklinischen Sensibilisierung des Menschen trotz starker Hautsensibilisierung. Es ist somit physiologisch ein nicht pathologischer Reaktionsablauf der Anaphylaxie unter der Erscheinungsgrenze allergischer Symptome wahrscheinlich und eine sinnvolle Rückführung der anaphylaktischen Vorgänge zur Norm als Zielsetzung naheliegend. In MDB und noch viel ausgesprochener lokal im FDB findet jedoch jene ungünstige Verschiebung eines im GDB physiologischen (*Cornet* (28, 29)) Geschehens in ihm fremde Bereiche und Gesetzmässigkeiten statt. Es ist wahrscheinlich, dass die Wirkung der Antigene dabei nur einen Spezialfall der Reaktionsweise anderer, nicht-antigener Einflüsse im Rahmen des Gesamtgeschehens der dauerhaften, spezifischen, örtlichen Toleranzabschwächung darstellt. Offenbar kann beim Toleranzabfall schon im MDB und noch viel mehr im FDB keine spontane Desensibilisierung mehr eintreten, da hier die kurative Wirkung einer Antigengabe nicht wie beim EAM an einen sehr weiten, sondern an einen sehr engbegrenzten und nach Richtung der kleinen Antigen-dosierungen verschobenen Antigen-dosierungsspielraum gebunden ist. Auch tritt hier nicht, wie im EAM, selbst nach einer heftigen Asthmareaktion jederzeit noch eine Desensibilisierung auf, sondern eher noch durch Herausbildung der Reaktivitätserhöhungsphase und infolge der häufigen Reaktionssummiierungswirkungen eine Hypersensibilisierung mit Vernichtung aller evtl. bereits vorhandenen Desensibilisierungsansätze. Der Antigenkontakt, besonders der gehäufte, wirkt sich also hier eher verschlechternd als günstig – wie im EAM – aus, also im Sinne einer Unterhaltung des klinisch allergischen Zustandes. Damit ist der Weg zur Multisensibilisierung, zur Schienung anderer Toleranzschwächen, zur Rückfallsneigung und für ein gewisses Asthma- oder Allergieterrain geschaffen bzw. für eine echte, latente Allergie. Die vorübergehende, spezifische, grobe, allgemeine Andersempfindlichkeit des EAM mit bevorzugter Ansprechbarkeit des artgebundenen Prädispositionsorgans wird also von der dauerhaften, spezifischen und hochgetriebenen,

lokalisierten Toleranzschwäche des klinisch allergisch erkrankten Organs überlagert, woraus sich erklärt, weshalb reine anaphylaktische Reaktionen, neben klinisch allergischen vorkommen können, eine Tatsache, die viel Verwirrung in unsere Anschauungen getragen hat.

Die Toleranzabschwächung des FDB des MA würde demnach folgende Eigenschaften zeigen: 1. Örtliche Bindung, 2. Spezifität, 3. relativ fixierte, obere Toleranzschwelle, 4. Dauerhaftigkeit, 5. biphasischen Herdreaktionsablauf nach Antigengrenzdosengabe mit Ausbildung einer Reaktivitätserhöhungsphase.

Es ist eine Tatsache, dass auch nichtantigene Substanzen und die verschiedenartigsten Reize und Situationen einen, wenn auch meist nicht so heftigen, dafür aber deutlich häufigeren, auslösenden Einfluss (*Henriksen* (59), *Hurwitz* (67)) als die Antigene auf das Asthmagesehen nehmen und eine ausgesprochene Ähnlichkeit, wenn nicht Identität der Auslösungsbedingungen mit den Antigenen zeigen.

Es beteiligen sich also nicht nur wesentliche, nichtantigene Einflüsse mit der Auslösung der gleichen klinischen Allergiesymptome, die denen der Antigene entsprechen, am pathologischen Geschehen der klinischen Allergie, es nehmen auch für Antigene selbst, anaphylaxiefremde Gesetzmässigkeiten einen bevorzugten Platz in der Pathogenese des Asthmas und der klinischen Allergie ein.

Unter diesen Umständen stellt sich wohl berechtigt die Frage, ob die bisherige Conception der Anaphylaxie als Modell der klinischen Allergie noch haltbar ist.

Es dürfte wahrscheinlich richtiger sein, auf Grund der bisherigen Untersuchungen (*Albus* (2), *Grabar* (44), *Cornet* (28, 29)) anzunehmen, dass die Anaphylaxie nur die physiologische Unterlage bildet, auf der sich das übergeordnete, andersgeartete, pathologische Geschehen der klinischen Allergie aufbaut – so wie *Langeron* (77) schon Anaphylaxie und Idiosynkrasie nur als Spezialfälle der Überempfindlichkeit ansah und wie seit *Coca* (23) immer wieder Zweifel an der Bedeutung der Anaphylaxie als alleiniger Ursache der klini-

schen Allergie mit offenkundiger Berechtigung laut geworden sind (*Rössle* (96), *Kalbfleisch* (70), *Urbach* (115), *Samter* (99) u.a.m.).

Die Fehleinschätzung der Rolle der Anaphylaxie im Rahmen der klinischen Allergie war bisher aus zwei Gründen schwer zu erschüttern: 1.) Solange noch der scheinbare Nachweis der Identität des anaphylaktischen, experimentellen Tierasthmas mit dem MA (*Kallos-Pagel* (71), *Ratner et al.* (93bc), *Prenner* (93a), *Friebel* (40, 40a), *Noelpp et al.* (86)) als unwiderlegt anzusehen war und 2.) solange beim klinischen Asthma kein pathologischer, gesetzmässiger Vorgang nachgewiesen werden konnte, der grundsätzlich im Widerspruch zu dem Anaphylaxiegeschehen stand. Der Nachweis der Identität von anaphylaktischem Tierasthma und menschlichem Asthma bronchiale darf durch die eigenen Tierversuche als widerlegt gelten (*Cornet* (28, 29)) und der Nachweis der nur örtlich fixierten, spezifischen und dauerhaften Hochempfindlichkeit bzw. Toleranzschwäche als typischer, regelmässiger, pathologischer Abweichung des MA und anderer Allergien mit ihrer von der Anaphylaxie grundsätzlich verschiedenen Gesetzmässigkeit rechtfertigt die Annahme eines andersgearteten, pathologischen Mechanismus als Ursache. Nicht die Antigen-Antikörperreaktion, nicht die Auswirkungen des Histamins, des Acetylcholins, der Serotonins oder der slow reacting-substance (SRS) u.a.m. alleine können für die Pathogenese des klinischen Asthmas, wenn wir den Gedankengängen *Samters* (99) z.B. folgen wollen, – entscheidend sein, ebenso wenig wie der Nachweis der anaphylaktischen Allgemeinempfindlichkeit durch Hauttests. Erst der örtliche, dauerhafte, spezifische Toleranzabfall des allergisch erkrankten Organes oder Gewebes für antigene und nichtantigene Einflüsse auf dem Boden der Anaphylaxie bietet eine logische Erklärung für das Zustandekommen der typisch klinisch allergischen Störung und die Wahl des Reaktionsortes. Es wäre also nicht so sehr die Aufdeckung der Spielweisen der Antikörper für die klinische Allergie von Bedeutung, als die Suche nach den Gründen für den obengenannten örtlichen, spezifischen, dauerhaften Toleranzabfall. Erst

seine Testung liefert einen wesentlichen und echten Beziehungspunkt für die Analyse der Pathogenese der klinischen Allergie.

Das Studium der Anaphylaxie ist trotzdem wichtig, um festzustellen, wo die Grenzen der Beeinflussung der klinischen Allergie durch die Anaphylaxie liegen und um die wichtige Frage zu beantworten, bei welchen Vorgängen sich Unterschiede zur klinischen Allergie finden, weil gerade daraus sich die Ansatzpunkte für die weitere Forschung ergeben dürften. Der dauerhafte, örtliche und spezifische Toleranzabfall muss ein wesentlicher Begleitfaktor und wahrscheinlich eine Vorbedingung für das Zustandekommen des MA und anderer Allergien sein. Doch dürfte auch er nur einen Bestandteil oder ein Glied des ursächlichen Geschehens darstellen, da eine Beseitigung der Asthmasymptome auf weite Sicht ohne Beseitigung des obengenannten Toleranzabfalls möglich ist. Der Grad des Toleranzabfalles im FDB scheint dabei ohne wesentliche Bedeutung für das Asthma bzw. die Allergie zu sein. Es ist eine Tatsache, dass, sowohl im MDB wie auch im FDB, eine Wiederholung der Antigengabe im Bereich der betreffenden Antigentoleranzschwelle infolge der Ausbildung der Reaktivitätserhöhungsphase nur nach einem gewissen längeren Intervall — meist mindestens 2 Tage — ohne Kumulationserscheinungen möglich ist. Dass trotzdem relativ selten Störungen im obigen Sinne durch die ungewollte und unvermeidliche Antigenzufuhr des täglichen Lebens bei einer Hypo-sensibilisierung oder Grenzdosenbehandlung auftreten, scheint darauf hinzuweisen, dass speziell beim gehäuften- und Dauerasthma die eigentlichen Ursachen des Asthmas anderswo gesucht werden müssen, selbst wenn es gelingt mit den entsprechenden Antigenen ein künstliches Asthma hervorzurufen und therapeutisch das Asthma zu beeinflussen. Die Möglichkeit einer Einflussnahme auf das Asthma durch Benutzung der Antigenempfindlichkeit liesse also noch keinen Schluss auf die tiefere Asthmaursache, ja nicht einmal auf den eigentlichen Auslösungsmodus zu. Wo wäre aber dann der Kern des ursächlichen Geschehens zu suchen?

Entsprechend den vorausgegangenen Überlegungen wären

also mindestens üwei übergeordnete aetiologische Faktoren des Asthma bronchiale und anderer Allergien vorstellbar: 1.) Ein pathologisches Geschehen, das die Entstehung der dauerhaften, spezifischen, nur örtlichen Toleranzschwäche sowohl für antigene wie nichtantigene Einflüsse bedingt, 2.) Ein pathologisches Geschehen, das die Anfälligkeit für Asthma und andere Allergien bei bestehender Toleranzschwäche kontrolliert. Ob der Benda'sche Serumfaktor (5-8), der sich an der Histaminresistenz der Meerschweinchens bestimmen lässt, für Punkt 2 von Bedeutung ist oder einen weiteren, dritten, aetiologischen Faktor darstellt, lässt sich kaum schon beurteilen. Bezüglich der therapeutischen Wirkungen ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass der Faktor 2 durch die Grenzdosensbehandlung des FDB blockiert werden kann. Die Kenntnis der FDB-Grenzdosenswirkungen eröffnet der Forschung am Kranken ein weites Feld neuer Möglichkeiten, da ihre klaren Gesetzmässigkeiten echte, klinisch allergische Krankheitsabläufe zu testen gestatten. Der weitere Ausbau der FDB-Testmöglichkeiten wäre wichtig. Die Beobachtung der FDB-Grenzdosenswirkungen könnte einen Schlüssel für die Erfassung der Grundprobleme der klinischen Allergie bieten.

Es war Aufgabe dieser Veröffentlichung für den Wirkungsmechanismus der Antigengrenzdosens im FDB und die gefundenen neuen Tatsachen eine theoretische Erklärung und Einordnung zu versuchen und die Anaphylaxie ihrer Fehleinschätzung zu entkleiden. Die fast dogmatisch gewordene Conception der Anaphylaxie und der Antikörperbildung als Ursache der Allergien hat die Allergieforschung für viele Jahrzehnte einseitig beeinflusst und die Sicht für wesentlichere, übergeordnete Faktoren behindert.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkungen kleinster Antigenmengen auf das Asthma bronchiale und einige andere Allergien sind in ihrer vom bisher Bekannten abweichenden Gesetzmässigkeit in zwei vorausgehenden Mitteilungen beschrieben worden. In der vorliegenden

den Veröffentlichung wurde versucht, die gefundenen Tatsachen weiter abzuklären und theoretisch zu einem Vorstellungsbilde zu vereinen.

Die Bedeutung des Nachweises der Existenz einer regelmäßigen, dauerhaften, spezifisch ausgerichteten und nicht anaphylaxiebedingten, also selbständigen, hochgradigen Toleranzabschwächung nur des klinisch allergisch erkrankten Organes für Antigene und nichtantigene Einflüsse wird beim Asthma bronchiale und bei anderen Allergien diskutiert. Sie stellt offenbar ein Charakteristicum dieser Allergien dar und scheint sich der Anaphylaxie aufzupropfen. Es wird auf die Notwendigkeit einer Neuorientierung der bestehenden Vorstellungen über die Rolle der Anaphylaxie im Rahmen des Asthmas und anderer klinischer Allergien unter Bezugnahme auf gleichlaufende Ergebnisse des Tierversuchs hingewiesen.

SUMMARY

In two previous reports, the effects of minimal amounts of antigen on bronchial asthma and some other allergies have been described as they differ from previous findings. In the present publication a further attempt was made to clarify these findings and fit them into a workable theory.

There is a definite lasting specific, but non-anaphylactic and therefore independent, extreme diminution of tolerance of only the organ that shows clinical signs of allergy to antigens and non-antigenic factors. This diminution of tolerance is quite characteristic and independent of anaphylaxis. The necessity of reorientation of our present concept of the role of anaphylaxis in asthma and other clinical allergies is emphasized. Similar findings in our own previous animal experiments seem to support this new theory.

RESUME

Dans deux communications précédentes, on a décrit les aspects jusqu'ici inconnus des effets de quantités infimes d'antigènes sur l'asthme et quelques autres formes d'allergie. Dans

la présente publication, on essaie de mieux expliquer les faits constatés et de les intégrer dans le cadre d'une nouvelle conception théorique.

Il a été constaté, dans les cas d'asthme et d'autres allergies, une diminution constante et durable de la tolérance. Cette diminution est spécifique bien que non due à l'anaphylaxie, c'est-à-dire indépendante, et très prononcée. Elle concerne seulement l'organe cliniquement allergique et se manifeste aussi bien vis-à-vis des antigènes que des facteurs non antigéniques. L'importance de ce fait est discutée. Il représente manifestement une caractéristique de ces allergies et semble se greffer sur l'anaphylaxie. Compte tenu de résultats antérieurs et analogues obtenus expérimentalement, par l'auteur, chez l'animal, on souligne la nécessité d'une réorientation des conceptions existantes sur le rôle de l'anaphylaxie dans l'asthma et d'autres allergies cliniques, rôle qui n'est pas aussi important qu'on l'a admis jusqu'à maintenant.

L I T E R A T U R

1. *Abdel Maguid*: Intern. Arch. Allergy 10, 225, 1957.
2. *Albus, G.*: Sitzungsber. d. Ges. z. Förd. d. ges. Naturwiss. z. Marburg 74, 27, 1939.
3. *Ashley, R. E.*: Ann. Otol. 58, 417, 1949.
4. *Belli, N.*: Praxis 41, 1128, 1952.
5. *Benda, R. & Urquia, D. A.*: 26. Congrès de la Médecine française, Paris, Okt. 1947.
6. *Benda, R.*: Presse méd. 60, 1639, 1952.
7. *Benda, R.*: Presse méd. 66, 455, 1958.
8. *Benda, R.*: Presse méd. 67, 89, 1959.
9. *Behounkova, L., Malota, H. & Marsalek, E.*: Allergie und Asthma 5, 326, 1959.
10. *Behring, A. v.*: s. Wladimiroff, Z. Hyg. 15, 405, 1893.
11. *Blatt, H.*: Ann. Allergy 19, 1318, 1961.
- 11b. *Blatt, H. & Nantz, F. H.*: Ann. Allergy 8, 622, 1950.
12. *Bloch, Br. & Karrer, P.*: Beibl. z. Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. Zürich 72, H. 3 Nr. 13, 1927.
13. *Bloch, Br. & Steiner-Wourlisch, A.*: A.f.D. 152, 283, 1926.
14. *Bruun, E.*: III. int. Allergiekongress Paris. Flammarion, Paris, 1958.
15. *Bruun, E.*: Intern. Textbook of Allergy. Munksgaard, Copenhagen 1959, p. 279.

16. *Bruun, E.*: Intern. Textbook of Allergy. Munksgaard, Copenhagen, 1959.
17. *Bruun, E.*: cit. Gronemeyer, W.: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961.
18. *Bruun, E.*: Acta Allergol. 7, 134, 1955.
19. *Bruun, E. & Lous, K.*: Nord. Med. 29, 110, 1946.
20. *Carmichael, E. B. & Posey, L. C.*: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 30, 1329, 1933.
21. *Chobot, R., Uvitsky, J. H. & Dundy, H.*: J. Allergy 22, 106, 1951.
22. *Claude, F. & Simonin, P.*: Presse méd. 34, 1011, 1926.
23. *Coca, A. F.*: Atopie. Jordan & Falk, Chicago, 1928.
24. *Cooke, R. A. & Grove, R. C.*: Arch. int. med. 56, 779, 1935.
25. *Colldahl, H.*: In the Therapy of Bronchial Asthma. H. E. Stenfert-Kroese, Leiden, 1956, p. 60.
26. *Colmes, A.*: J. Allergy 3, 449, 1932.
27. *Colmes, A. & Rackemann, F. M.*: J. Allergy 4, 473, 1933.
28. *Cornet, H. H.*: Arch. ungedr. wissenschaftl. Schriften. Dtsch. Bibliothek, Frankfurt/M. 1962.
29. *Cornet, H. H.*: Zbl. biol. Aerosolforsch. 11, 312, 1963.
30. *Cornet, H. H.*: Acta allergol. 18, 300, 1963.
31. *Cornet, H. H.*: Acta Allergol. 19, 55, 1964.
32. *Curry, J. J.*: Clin. Investig. 25, 785, 1946.
33. *Curry, J. J.*: Clin. Investig. 26: 430, 1947.
34. *Curry, J. J. & Lowell, F. C.*: J. Allergy 19, 9, 1948.
35. *Danielovic, V.*: cit. nach Blatt, H.: Review of Allergy 13, 146, 1959.
36. *Dishoeck, H. A. E. & Voorhorst, R.*: Int. Arch. Allergy 15, 113, 1959.
- 37a. *Doerr, R.*: Immunitätsforschung. Springer, Wien, 1947-51.
- 37b. *Frankland, A. W.*: Acta Allergol. 9, 183, 1955.
38. *Frankland, A. W.*: cit. Gronemeyer, W.: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961.
39. *Frankland, A. W., Hughes, W. H. & Gorill, R. H.*: Brit. med. J. 2, 941, 1955.
40. *Friebel, H.*: Klin. Wschr. 33, 1, 1955.
- 40a. *Friebel, H.*: Int. Arch. Allergy 5, 377 u. 401, 1954.
41. *Freemann, J.*: Lanzet 11, 1572, 1911.
42. *Frey, E. & Hannemann, W.*: Dtsch. med. Wschr. 78, 1171, 1953.
43. *Gay, L. N. & Mariott, J. L.*: Tr. Coll. Physicians, Philadelphia 15, 91, 1947.
44. *Grabar, P.*: Immunopathologie in Klinik und Forschung. G. Thieme, Stuttgart, 1961.
45. *Gronemeyer, W.*: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961, p. 362.
46. *Gronemeyer, W.*: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961.
47. *Gruber, C. M. & Keyser, G. F.*: J. Pharmakol. 86, 186, 1946.
48. *Hajos, K.*: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961, p. 365.
49. *Halmi, I.*: Gyógyászat 67, 180, 1927.
50. *Hansel, F. K.*: Progress in Allergy II, 129, Karger, Basel, 1949.
51. *Hansel, F. K.*: Clinical Allergy. C. V. Mosby, St. Louis, 1953.
52. *Hansel, F. K.*: Clinical Allergy. H. Kingston, London, 1952.

53. *Hansel, F. K.*: J. Allergy 12, 457, 1941.
54. *Hansen, K.*: Allergie. Georg Thieme, Stuttgart, 1957.
55. *Harley, D.*: I. int. Allergiekongress, Zürich. S. Karger, Basel-New York, 1951, p. 22.
56. *Harley, D.*: cit. *Gronemeyer, W.*: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961, p. 357.
57. *Harley, D.*: J. Path. & Bakt. 44, 589, 1937.
58. *Helander, E.*: Acta Allergol. 13, 47, 1959.
59. *Herchfuss, J. A., Rubitzky, H. J., Beakey, J. F., Bresnick, E., Lewinson, L. & Segal, M. S.*: Int. Arch. Allergy 2, 97, 1951.
61. *Herxheimer, H., McImroy, P., Sutton, K. H., Utidjian, H. L. & Utidjian, H. M. D.*: Acta Allergol. 7, 380, 1954.
62. *Herxheimer, H.*: Int. Arch. Allergy 2, 27, 1951.
63. *Herxheimer, H.*: Int. Arch. Allergy 2, 40, 1951.
64. *Herxheimer, H.*: J. Physiol. 117, 251, 1952.
65. *Hirschsohn, J.*: Med. Klinik 1930, Nr. 34.
66. *Hodek, B.*: Allergie & Asthma 5, 39, 1959.
67. *Hurwitz, S. H.*: Dis. of Chest 32, 447, 1957.
68. *Hurwitz, S. H.*: cit. Blatt, H.: Review of Allergy 13, 145, 1959.
69. *Hurst, A.*: Cit. nach Herxheimer, H.: Therapie des Asthma bronchiale. Benno Schwabe, Basel-Stuttgart, 1956.
70. *Kalbfleisch, H. H.*: Dtsch. med. Wschr. 1938/II, 1601.
71. *Kallos, P. & Pagel, W.*: Acta med. Scand. 91, 292, 1937.
72. *Kümmerer, H. & Michel, H.*: Allergische Diathese und allergische Krankheiten. J. F. Bergmann, München, 1957.
73. *Köhler*: Die Serologie des Rheumatismus und der Streptococceninfektionen, 2. Aufl. J. A. Barth, Leipzig, 1959.
74. *Lancefield, R. C.*: J. exper. Med. 42, 377, 1925.
75. *Lancefield, R. C.*: J. exper. Med. 78, 465, 1943.
76. *Lancefield, R. C.*: J. exper. Med. 108, 329, 1958.
77. *Langeron, L.*: Ann. de Méd. 20, 36, 1926.
78. *Lewis-Fanning, E. & Williams, D. A.*: cit. Williams, D. A.: intern. Text-book Allergy. Munksgaard, Copenhagen 1959, p. 116.
79. *Malota, H., Behounkova, L. & Marsalek, E.*: Allergie und Asthma 6, 232, 1960.
80. *Midttun, O.*: Acta Allergol. 7, 186, 1954.
81. *Milner, F. H. & Tees, E. C.*: Practitioner, London 182, 585, 1959.
82. *Mohrmann, R.*: Med. heute 9, 33, 1953.
83. *Neumann, W.*: In Allergie, Hansen, K. Georg Thieme, Stuttgart, 1957, p. 738.
84. *Noelpp, G. & Noelpp-Eschenhagen, I.*: Helv. med. Acta 17, 142, 1951.
85. *Noelpp, B. & Noelpp-Eschenhagen, I.*: Int. Arch. Allergy 2, 322, 1951.
86. *Noelpp, B. & Noelpp-Eschenhagen, I.*: Int. Arch. Allergy 3, 108, 1952.
- 86b. *Noelpp, B. & Noelpp-Eschenhagen, I.*: Progress Allergy IV, 24, 1954.

87. Noon, L.: *Lancet* II, 1572, 1911.
88. Olivier, H. R.: *Int. Arch. Allergy* 12, 262, 1958.
89. Olivier, H. R., Cany, J. & Panzani, R.: I. intern. Allergiekongress Zürich. S. Karger, Basel-New York, 1951.
90. Pearson, R. B.: III. European Congress of Allergology, Vol. 1. p. 433, Rome, 1956.
91. Petermöller, H.: *Med. heute* 11, 196, 1962.
92. Pettow, H. & Wittkower, E.: *Klin. Wschr.* 1930, II, 1712.
93. Piardi, W.: cit. Blatt, H.: *Review of Allergy* 13, 149, 1959.
- 93a. Preuner, R.: *Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Krankheiten* 121, 559, 1939.
- 93b. Ratner, B., Jackson, H. C. & Gruehl, H. L.: *Amer. J. Dis. Child* 34, 23, 1927.
- 93c. Ratner, B.: *Ann. Allergy* 9, 677, 1951.
94. Rackemann, F. M. & King, D. S.: *Boston med. c. surg. J.* 195, 347, 1926.
95. Rössle, R.: In *Allergie*, Hansen, K. G. Thieme, Stuttgart, 1957.
96. Rössle, R.: cit. Ratner, B.: *J. Allergy* 10, 170, 1938.
97. Rudolf, J. A. & Milton, B. Cohen: *J. Allergy* 3, 574, 1932.
98. Salén, E. B. & Björnstiena, R.: *Acta Allergol.* 7, 306, 1954.
99. Samter, M.: *Intern. Textbook of Allergy*. Munksgaard, Copenhagen, 1959, p. 224.
100. Schmidt, W.: *Med. Klin.* 1934, 1398.
101. Schmidt, C. F. & Livingstone, A. E.: *J. Pharmacol.* 47, 411, 1933.
102. Schmidt, C. F. & Livingstone, A. E.: *J. Pharmacol.* 47, 443, 1933.
103. Schuppli, R.: *Praxis* (Bern) 1957, 613.
104. Seitz, H.: *Die Medizinische*, 1953, Nr. 16, 1.
105. Seevers, M. H. & Tatum, A. L.: *J. Pharmacol.* 42, 217, 1931.
106. Simon, F. & Rackemann, F. M.: *J. Allergy* 5, 439, 1934.
107. Somekh, E.: *Ars Medici* 45, 470, 1935.
108. Spuzic, V., Danilovic, W. & Vukobratovic, S.: In *the Therapie of Bronchial Asthma*. Stenfert-Kroese, Leiden, 1956, p. 304.
109. Steffens, F. A.: *J. Allergy* 5, 285, 1934.
110. Swift: cit. nach Cooke, R. A.: *Ann. int. Med.* 31, 17, 1949.
111. Swineford, O., jr., Tull, N. L. & Westerweld, F. B.: *J. Allergy* 26, 157, 1955.
112. Swineford, O., jr.: *J. Allergy* 20, 420, 1949.
113. Tabard, J.: In *the Therapie of Bronchial Asthma*. Stenfert-Kroese, Leiden, 1956, p. 229.
114. Tiffeneau, R.: III. int. Allergiekongress. Flammarion, Paris, 1958, p. 55.
115. Urbach, E.: *Allergie*. W. Maudrich, Wien, 1935.
116. Urbach, E. & Gottlieb, P. M.: *Allergy*. Grune & Stratton, New York, 1946.
117. Van Ufford, W. J. Q.: In *the Therapie of Bronchial Asthma*. Stenfert-Kroese, Leiden, 1956.
118. Van der Werff: *The Therapie of Bronchial Asthma*. Stenfert-Kroese, Leiden, 1956.
119. Vaughan, W. T. & Black, J. H.: *Practice of Allergy*. C. V. Mosby Comp. St. Louis, 1954.

- 120. *Vollmer, H.*: Naunyns Arch. 166, 405, 1932.
- 121. *Vollmer, H.*: Naunyns Arch. 175, 424, 1934.
- 122. *Voorhorst, R.*: Aktuelle Allergiefragen. J. A. Barth, Leipzig, 1961.
- 123. *Waldbott, G. W.*: Die Technik der Desensibilisierungsbehandlung in Ergänzungsbänden zu Allergie und Asthma 1, 156, 1957.
- 124. *Wilken-Jensen, K.*: Int. Textbook of Allergy. Munksgaard, Copenhagen, 1959, p. 120.
- 125. *Wodehouse, R. P.*: Ann. Allergy 6, 358, 1948.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.