

Moderne Probleme der Allergieforschung.

Von Professor Dr. KARL HANSEN, Heidelberg.

Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie auf der Hauptversammlung des V. d. Ch. in Wien am 28. Mai 1931.

(Eingeg. 19. Oktober 1931.)

Seit Pirquets genialer Konzeption des Allergiebegriffs sind keine 30 Jahre verstrichen. Die Bereicherung, welche der Medizin durch seine Anregung und die von ihr inspirierte Arbeit in dieser kurzen Zeit geworden ist, ist ungeheuer, aber nicht abgeschlossen. Wir wollen, ehe wir vom Heute sprechen, erst Ausgangspunkt und Etappen unseres Problems betrachten. Wir gewinnen dabei die beste Vorbereitung zum Verständnis der gegenwärtigen Situation und zur Erfassung ihrer besonderen Probleme.

Gewiß, nicht mit Pirquet erst heben die Probleme an, die wir heute im Allergiebegriff zusammenfassen. Viele noch zu erwähnende Beobachtungen waren vorausgegangen. Aber Pirquet, indem er weit auseinander scheinende Beobachtungen auf eine Formel brachte, schuf eine Synthese von ungeahnter Tragweite, sowohl für das theoretische Denken als auch für die Berührung von experimenteller Forschung und praktischer Medizin. — Sein Ausgangspunkt war eine klinische Beobachtung: Die mit Behring's Diphtherieserum behandelten Personen zeigten zum Teil eigentümliche passagere Symptome, Fieber, Urticaria usw., gewöhnlich 8 bis 12 Tage nach der Seruminkoktion. Aber nicht diese Form der Serumkrankheit soll hier zum Ausgangspunkt dienen, sondern jene, die nach Zweitinkoktionen auftritt: Gibt man nach einer gewissen Zwischenzeit zum zweitenmal Serum, so erkranken fast alle Behandelten, und zwar schon 1 bis 2 Tage nach der Injektion; die Symptome sind viel schwerer, auch die Art der Symptome ist verschieden. Pirquet erkannte, daß hier ein gesetzmäßiges Verhalten des Organismus vorliege, das überdies unter sehr viel anderen Umständen als den speziellen der Seruminkoktion hervortrete, und das er Allergie nannte. Er formulierte ganz allgemein:

Allergie ist eine nach Zeit, Art und Stärke veränderte Reaktionsfähigkeit, welche der Körper nach Vorbehandlung mit körperfremden Stoffen oder nach Überwindung einer Krankheit erwirbt. Und weiter: Das krankmachende Agens rufe erst dann im Organismus krankhafte Symptome hervor, wenn es durch Antikörper verändert sei; die Inkubationszeit ist der Termin, der bis zur Bildung dieser Antikörper verstreicht.

Nun, hiermit sind wir aber dem Verständnis der Tatsachen schon weit vorausgeileit, und es ist nötig, erst jene Experimente einzufügen, die vorausgegangen waren. Hierbei sehe ich zunächst von den Infektionskrankheiten und der klassischen Immunitätslehre, die im weiteren Sinne auch zur Allergie gehören, ab.

Schon Behring hatte 1893 bei seinen Versuchen über die antitoxische Immunität beobachtet, daß gegen Diphtherie immunisierte Pferde bei der Injektion sehr geringer, im allgemeinen unschädlicher Toxinkörpern unter heftigen schockartigen Symptomen zugrunde gingen. Behring erblickte in dieser

von ihm bereits als spezifisch erkannten Reaktion eine besondere Überempfindlichkeit auf bakterielle Toxine, erkannte aber noch nicht die sehr viel weitertragende Bedeutung des Phänomens, die erst 1902 mit den eigentümlichen Beobachtungen von Richet und Portier erkennbar wird:

Bei den Versuchen über die Toxizität von Seegelextrakten starben die als Versuchstiere verwendeten Hunde unter bestimmten Vergiftungsscheinungen etwa 2 bis 3 Tage nach der intravenösen Injektion einer quantitativ genau bestimmbarer Dosis (Letaldosis). Gab man nun den mit schwächeren, nicht tödlichen Dosen vorinjizierten Hunden nach einem Zeitraum von 21 Tagen die gleiche, ja sogar eine sehr viel geringere Menge (bis zu $1/50$ der ersten Dosis) des gleichen Giftes, so verendeten die Tiere in wenigen Minuten unter schwersten Erscheinungen (Dyspnoe, Diarröen und blutigem Erbrechen, Lähmungen und Krämpfen). Die Analyse dieser auffallenden Verschiedenheit in der Wirkung zweier, in bestimmten Zeitabständen gegebener Giftmengen ergab, daß hier ein ganz gesetzmäßiges Verhalten vorliegt, und zwar folgender Art: Die Injektion einer nicht letalen Dosis eines bestimmten Toxins entwickelt beim Versuchstier im Verlauf einer bestimmten Zeit (12 bis 21 Tage) einen Zustand, in dem das Tier gegen eine Zweitinjektion schon sehr viel geringerer Mengen des gleichen Giftes völlig ungeschützt ist und unter charakteristischen Schocksymptomen stirbt. Diesen Zustand der Schutzlosigkeit nannte Richet Anaphylaxie. Er nahm an, daß diese Anaphylaxie auf der Vergiftung durch ein echtes Toxin beruhe, das er Apotoxin nannte, und das bei der Zweitinjektion entstehen sollte — analog einer chemischen Reaktion — aus der Vereinigung des Antigens (Seegelextrakt) und einer Substanz, die sich im Anschluß an die Erstinjektion im Serum des Tieres entwickelt haben sollte, dem Antikörper (Toxogenin): Toxogenin + Antigen = Apotoxin.

Ungeachtet gewisser spezieller Voraussetzungen der Richetschen Formulierung — ich kann hier nur andeuten und muß viele Sonderuntersuchungen übergehen — ist die Vorstellung, daß es sich bei der anaphylaktischen Reaktion um eine unter Beteiligung des unspezifischen Komplements ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion handelt, fast von allen Forschern als zwingend erschlossen worden. Die Tatsachen der Inkubationszeit, der passiven Übertragbarkeit und des Nachweises einer spezifischen Antikörperwirkung *in vitro* sind hierfür bestimmt gewesen: Eine während der im allgemeinen mindestens 8 Tage dauernden Latenz- oder Inkubationszeit vorgenommene Reinkoktion des Antigens wird vom Organismus symptomlos vertragen, spätere Injektion führt gesetzmäßig zum Schocksyndrom. Überträgt man nach Beendigung der Inkubationszeit Serum des sensibilisierten Tieres auf ein anderes, noch nicht präpariertes Tier, so läßt sich bei diesem mit dem gleichen, zur Präparierung des Spendertieres verwendeten, Antigen der Schock auslösen (passive Anaphylaxie). Es gelingt sogar, durch Mischung des nach Ablauf der Inkubationszeit gewonnenen Serums sensibilisierter Tiere mit dem Antigen im Reagensglas eine Substanz zu gewinnen, die dann bei der Injektion auf nicht präparierte Tiere sofort schockauslösend wirkt. Und schließlich ist *in vitro* der Nachweis einer spezifischen Antigenbindung durch das Serum sensibilisierter Tiere und Menschen in zahllosen Fällen geführt worden.

So gut also die Theorie der Antigen-Antikörper-Wirkung gestützt ist, so wenig ist trotz zahlloser Versuche und manig-

faltig geäußerter spezieller Vorstellungen etwas Sichereres über die Natur des Antikörpers bekannt. Als gewiß gelten kann aber, ich übergehe hier die einzelnen Belege, daß der Ort seiner Entstehung die Körperzellen sind, von denen aus er teilweise ins Blut abgestoßen wird, in dem er dann zirkuliert.

Von welcher Bedeutung diese beiden Tatsachen für die Klinik sind, werden wir alsbald noch sehen; praktisch: weil uns der Nachweis der zirkulierenden Antikörper zur Sicherstellung der spezifischen Diagnose dient; theoretisch: weil die Frage nach der möglicherweise ganz verschiedenen Eignung verschiedener Gewebe zur Antikörperbildung im engsten Zusammenhang mit dem Problem der Organwahl der allergischen Reaktionen steht.

Von weit größeren Ergebnissen begleitet waren die Forschungen über die Natur des Antigens. Richets Beobachtungen wurden bald in der bedeutsamsten Weise erweitert durch die Untersuchungen von Arthur, Otto, Wells u. a. Sie zeigten, daß die Antigenkraft in keiner Weise an Toxine gebunden sei, sondern daß sich alles artfremde Tier- und Pflanzeneiweiß zur Sensibilisierung und Schockauslösung eigne, auch solches von wichtigen Nahrungsmitteln. Wirkungsbedingungen freilich sind: 1. hinreichende Größe des Moleküls, 2. Löslichkeit der Substanz in den Geweben der zur Behandlung gewählten Tiere. In dem Maße, als das Proteinmolekül durch Abbau zerkleinert wird, verliert es seinen Antigencharakter. Der Mangel an aromatischen Radikalen im Molekül scheint die Antigenatur auszuschließen. — Da die weiteren Erforschungen über die Natur der Antigene in engem Zusammenhang stehen mit teils wesentlichen, teils nur technischen Vorgängen der Versuchsanordnung, seien diese, soweit nötig, hier erwähnt.

1. Spezifität.

Die Reaktion ist streng spezifisch, d. h. nur die zur Erstinjektion verwendete Substanz vermag bei der Zweitinjektion den Schock auszulösen. So z. B.: Ein mit Pferdeserum sensibilisiertes Tier kann nur durch Pferdeserum, durch keine andere Substanz, zum Schock gebracht werden. Milch sensibilisiert streng nur gegen Milch; Hühnereiweiß nur gegen Hühnereiweiß. Gleichwohl wurde schon bei den ersten Versuchen festgestellt, daß eine gewisse Verwandtschaft der Antigene doch zu bestehen scheint, und zwar vor allem dann, wenn zur Reinjektion größere Mengen gewählt wurden. Dann kann es gelingen, daß ein gegen Hühnereiweiß sensibilisiertes Meerschweinchen z. B. auch auf Taubeneiweiß reagiert, usw.

In allgemeinen muß aber, das haben alle Versuche erwiesen, an der Spezifität der Reaktion festgehalten werden. Es gibt kaum ein natives Eiweiß animalischer oder vegetabilischer Herkunft, das nicht im Anaphylaxieversuch Verwendung gefunden hätte; für alle hat sich im wesentlichen die Regel der Spezifität bewährt.

2. Resorption.

Man kann das Antigen sowohl subcutan wie intramuskulär, intravenös, intraperitoneal, intracerebral usw. geben; alles Wege, die mehr oder weniger gewährleisten, daß das zum Versuch verwendete Antigen in seiner ursprünglichen Form auch in den Kreislauf bzw. an die Körperzellen gelangt. Dies gilt freilich wieder nicht ganz ohne Einschränkung, denn z. B. Eiereiweiß, bei der Reinjektion intraperitoneal oder subcutan gegeben, ist harmlos, intravenös bzw. intracerebral von äußerst starker Wirkung. Dies mag hier vorläufig genügen. Die klinisch so sehr wichtige Frage der im weitesten Sinne nicht parenteralen Einführung des Antigens werde ich später im Zusammenhang behandeln. Vergegenwärtigen wir uns hier nur noch einmal mit Schlagworten das bisher Gehörte: Allergie — durch geeignete Präparierung hervorgerufene veränderte Reagibilität des Körpers hinsichtlich Zeit, Art und Stärke der Reaktion. — Anaphylaxie — zwar die Ur-, aber nur eine Sonderform der Allergie. — Inkubations- oder Präparierungsduer — mindestens 8 Tage. Strenge Spezifität der Reaktion. — Bedeutung der Resorptionswege des Antigens. — Begriff der passiven Anaphylaxie. — Grundlage der Reaktion: die Antigen-Antikörper-Wirkung. — Antikörper ihrer Natur nach unbekannt, Bildungsort des Gewebe, zirkulieren dann im Blut. — Antigenatur: artfremdes Eiweiß von bestimmter Molekular- bzw. Teilchengröße.

Versuchen wir, diese als elementare Vorbemerkungen gedachten Ausführungen zu erweitern. Dabei wird es gut sein, wenn wir zum leichteren Verständnis des experimentellen und des historischen Aufbaus der Allergielehre zunächst an der Vertretbarkeit der Begriffe Allergie und Anaphylaxie festhalten. Ganz von selbst wird sich im Verlauf unserer Ausführungen eine Abgrenzung ihrer vorerst noch übergreifenden Beziehungen ergeben. Und erst dann wird die konstitutive Bedeutung, welche Allergie und Anaphylaxie für einen sehr wichtigen klinischen Begriff, nämlich die Idiosynkrasie, besitzen, richtig beleuchtet werden können.

Die theoretische Bedeutung des anaphylaktischen Grundversuchs stand zunächst für die Klinik nicht ganz fest. Sie galt bei der Serumkrankheit in den Fällen der Zweitinjektion; für die Erstinjizierten war sie keineswegs klar. Bei diesen sprach man von einer „Überempfindlichkeit“ in voller Analogie zu den auch früher längst bekannten und symptomatologisch gleichen oder ähnlichen „Überempfindlichkeiten“ gegen manche Nahrungsmittel, etwa Erdbeer-, Krebs-, Muschel- usw. Urticaria. Diese und einige andere abnorme Reaktionen gegen im allgemeinen indifferente, individuell übrigens sehr verschiedenen ausgewählte Stoffe faßte man unter der Krankheitsgruppe der Idiosynkrasien zusammen und meinte damit eine konstitutionelle angeborene eigentümliche Säftemischung der betreffenden Personen, auf Grund deren die ungewöhnliche Reaktion zu stande käme. Obwohl wir vieles an dieser Erklärung auch heute noch — wenn auch in anderer und schärferer Form — anerkennen müssen, so hat sich doch Wesentliches in der Auffassung mancher Idiosynkrasien geändert. Das ist nur möglich gewesen infolge der experimentellen und der ihr konsequent folgenden klinischen Analyse, die ich in wesentlichen Zügen nun darstellen möchte:

In Nichtübereinstimmung mit dem Anaphylaxie-experiment stehen anscheinend zwei Eigentümlichkeiten der idiosynkratischen Reaktion: 1. ihre Angeborenheit, 2. ihre Auslösbarkeit auch durch Substanzen von Nicht-eiweißcharakter. Befassen wir uns zunächst mit der letzteren. Brück hatte 1910 klinische Überempfindlichkeit gegen Jodoform und gegen Antipyrin beobachtet, bei denen es ihm gelungen war, die Überempfindlichkeit mit dem Serum der kranken Personen auf Meerschweinchen passiv zu übertragen. Eine Unmenge weiterer analoger Beobachtungen ist inzwischen bekannt geworden. Das Antigen muß also nicht Eiweißcharakter haben? Diese Frage ist deswegen von so großer Bedeutung, weil mit ihrer Entscheidung im Sinne der Brückschen Beobachtung eine bislang, ja noch bis in die allerletzte Zeit unübersteigbar scheinende Mauer zwischen Experiment und Klinik durchstoßen wird. Ihm hat denn auch die theoretische Forschung eine gigantische und freilich vom höchsten Erfolg gekrönte Arbeit gewidmet:

Wir hatten früher gesehen, daß eine sehr strenge Art-spezifität des präparierenden und auslösenden Proteins in den serologischen Experimenten bestand. Eine relativ gute Definition der noch Antigenkraft besitzenden Molekularstruktur und Größe war gefunden worden. Nun fanden aber Oberneyer und Pick die ungeheuer wichtige Tatsache, daß durch den Eintritt von Jod, Stickstoff usw. in das Proteinmolekül spezifische Proteine gewonnen werden können, deren Spezifität unabhängig ist von ihrer artlichen Herkunft. Ein mit jodiertem Rinderserum präpariertes Kaninchen reagiert nicht mehr artspezifisch auf Rinderserum, sondern auf irgendein Eiweiß, das ebenfalls jodiert ist. Diese Versuche, die einen ersten Einblick in die Möglichkeit einer von der Eiweißnatur unabhängigen chemischen Spezifität des Antigens gewährten und die Ablösung des Begriffs der Art-spezifität durch den der konstitutiven

chemischen Spezifität gestatteten, sind dann in eben dieser Richtung besonders durch Landsteiner und Sachs sehr erweitert worden. Ausgangspunkt war hier eine Beobachtung von Forßmann über die sogenannten heterogenen Antigene, die ebenfalls eine Durchbrechung der Artsspezifität bedeuteten. Ich will das hier nicht im einzelnen ausführen. Das Forßmann-Antigen ist ein Vollantigen, d. h. es vermag im Tierversuch Antikörper zu bilden und im Reagensglas Antikörper zu binden. Landsteiner gelang es, dem Forßmann-Antigen durch Behandlung mit Fettlösungsmitteln seinen Charakter als Vollantigen zu nehmen, d. h. es so zu verändern, daß das Antigen jetzt nur mehr *in vitro* in spezifischer Weise reagiert, aber im Tierversuch Antikörper nicht mehr zu bilden vermag. Landsteiner bezeichnet diese nur im Reagensglas durch Antikörperbindung seine Antigenatur offenbarenden Substanz als Hapten oder Halbantigen. Diese Trennung in Vollantigen und Hapten ist nun für das Studium der konstitutiven Chemospezifität der Antigene von ungeheurer Förderung gewesen.

Durch Einwirkung von Säureanhydriden und Säurechloriden auf Serumweiß gelingt es, Proteine mit bestimmten chemischen Substituenten: acetylierte, diazierte usw., herzustellen. Die mit diesen chemisch veränderten Proteinen behandelten Tiere (Kaninchen) zeigen serologisch eine Spezifität, die bestimmt wird durch die eingeführte chemische Gruppe und nicht durch die zur Präparierung verwendete Serumart. Immunisierung z. B. von Kaninchen mit Pferdeserum-Azoprotein fördert Präzipitine, die nun wirksam reagieren, nicht nur mit Azoproteinen des Pferdeserums, sondern auch mit solchen von Menschen-, Hund-, Rind-, Huhn- und Kaninchenserum. Ebenso sind mit verschiedenen Diazokörpern hergestellte Azoproteine serologisch zu unterscheiden.

Es ist jedoch wohl zu beachten, daß bei den beschriebenen Experimenten die Erzeugung einer Chemospezifität immer an die gleichzeitige Anwesenheit eines Eiweißkörpers gebunden war, wenn sie auch von dessen Arteigenart unabhängig ist. Die soeben beschriebenen Chemosproteine sind also nur in gewissem Sinne Antigene. Vollantigene sind sie nur in Vereinigung mit dem Proteinkörper. Bindet man jedoch die spezifische Atomgruppe an niedere Eiweißkörper, etwa Peptone, so zeigen diese nicht mehr die Fähigkeit der Antikörperbildung, wohl aber noch solche der Antikörperbindung.

Geht man noch einen Schritt weiter und begnügt sich für den Nachweis der Antigene mit einer ganz bestimmten Form der Versuchsanordnung, dem Nachweis der Flockungshemmung durch Antigenüberschüß, so bedarf es hierfür weder des Proteins noch des Peptonrestes überhaupt: der Azofarbstoff allein reagiert jetzt spezifisch. Körper dieser Art nennt Sachs Halbantigene.

Die Frage, ob nun, wie Landsteiner annimmt, zur Erreichung der Vollantigenwirkung eine echte Hapteneweißbindung Voraussetzung ist, oder ob es sich, wie Sachs wahrscheinlich macht, nur um eine (aus Beziehungen zur Zellstruktur vorstellbare) Schlepperwirkung oder um eine durch Dispersitätsvergrößerung auf den Antigenkern enthemmende Wirkung des Eiweißmoleküls handelt, mag hier übergegangen werden. Jedenfalls haben in diesem Zusammenhang angestellte Versuche von Sachs gezeigt, daß schon die einfache Mischung des chemospezifischen Antigenkerns mit der Eiweißkomponente spezifische Fähigkeit zur Sensibilisierung verleiht, und daß z. B. beim Atoxyl, bei der Metanilsäure sich auch schon arteigenes Serum — hinreichend lange Mischung vorausgesetzt — Vollantigenwirkung verleiht. Es drängt sich die Frage auf, ob dann am Ende auch schon einfache Mischung des chemospezifischen Antigenkerns mit dem Serum des Probanden in dessen Organismus eine Antikörperbildung bewirken könnte?

Intravenöse Injektion des Atoxyls allein hatte, wie wir ja wissen, zu keiner Anaphylaxie geführt. Jetzt erhebt sich die Frage, ob dies möglicherweise daher röhrt, daß die Mischung mit dem Serum bei dieser Art der Einverleibung nur zu kurz gewährt hatte. Diese ihrer Natur nach noch durchaus ungeklärte

Voraussetzung des im Reagensglas wirkungsvollen, lange Zeit dauernden Kontaktes der beiden Substanzen sind nun möglicherweise bei der subcutanen Injektion gegeben. In der Tat gelang es Klopstock und Selter, durch subcutane Vorbehandlung mit der chemischen Substanz allein, dem Halbapten, Meerschweinchen anaphylaktisch zu machen, und zwar streng spezifisch gegen das Atoxyl bzw. gegen die Metanilsäure. Auch hier wiederum ist durch intravenös verabfolgte Reinfektion des Antigenkerns ein Schock nicht auszulösen, offenbar weil die eben erwähnten Voraussetzungen des zeitlichen Kontaktes fehlen; wohl aber ist durch die subcutane Injektion der Substanz allein eine Anaphylaxiereaktion zu bewirken, und zwar in Form der lokalen Anaphylaxie, des Arthus'schen Phänomens.

Die hohe Wichtigkeit dieser Versuche ist ohne weiteres einleuchtend; sie zeigen, daß unter ganz bestimmten Resorptionsbedingungen nicht nur Vollantigene, sondern auch Hapteine, ja sogar Halbantigene sowohl zur Immunisierung wie zur Auslösung der anaphylaktischen Reaktion befähigt werden können.

Auf die Klinik übertragen, läßt sich jetzt zunächst einmal sehr wohl vorstellen, daß es eiweißfreie Substanzen gibt, die zwar als Hapteine bzw. Halbantigene eine anaphylaktische Reaktion auslösen können, ohne aber selbst zu sensibilisieren, d. h. Antikörper zu bilden.

Daneben besteht die Frage, ob nicht unter biologischen Verhältnissen vielleicht analog zu den eben erwähnten Tierexperimenten Bedingungen auftreten können, unter denen *in vivo* die Umgestaltung des Haptes zu einem Vollantigen erfolgen kann, etwa dadurch, daß die besonderen Bedingungen der Resorption das Hapten verändernd beeinflussen. Es ist zwar noch keineswegs im Experiment erwiesen, daß alle Substanzen schlechthin durch geeignete Vermischungen etwa mit Eigenserum oder mit sonstigen Eiweißkörpern oder Kolloiden Vollantigenatur erlangen. Wir wissen aber jetzt grundsätzlich, daß dieser Vorgang möglich ist. Wir haben gesehen, daß die Präparierung sogar innerhalb des Körpers erst vorgenommen werden kann. Die oft unter gänzlich unübersehbaren Bedingungen stehenden Vorgänge der Präparierung und Symptomauslösung in der Klinik werden dadurch freilich noch bei weitem nicht geklärt; aber es ist eine Grundlage gefunden, die nun eine sehr viel sicherere Inangriffnahme der Analyse und Beobachtung möglicher Formen und Wege bei der Verwirklichung allergischer Symptome gestattet.

Ich wende mich nun nach dieser knappen und naturgemäß nur andeutenden Darstellung der wesentlichen serologischen Tatsachen zur Klinik der Allergie. Hier liegen die Dinge trotz ihrer relativ guten Übersichtlichkeit im klassisch anaphylaktischen Modellversuch doch sehr viel komplizierter. Die ungeheure Variabilität der natürlichen biologischen Vorgänge erschwert ja — verglichen mit dem Laboratorium — stets die theoretische Analyse. Aber schließlich ist es ja die Aufgabe der Medizin, nicht gestellte, sondern gewachsene Zusammenhänge zu durchdringen. Eine Aufgabe, die uns naturgemäß wieder mit ganz neuen und wesentlichen Tatsachen bekannt macht. Obwohl eine isolierende Betrachtung hier viel schwieriger ist und der Natur der Vorgänge oft geradezu widerspricht, da im biologischen Ablauf alles mit allem zusammenhängt, muß ich mich auf einige Hauptprobleme beschränken, die uns nur einen Zugang, aber keine Auflösung des ganzen biologischen Komplexes versprechen. Ich wähle das Problem der Resorption und das der Organdetermination.

(Fortsetzung folgt.)