

Die Allergiefaktoren im Serum von sensibilisierten Patienten, gemessen mit der neuen serologisch-nephelometrischen Methode zur Identifizierung von Allergenen

Autor(en): **Hoigné, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **11 (1955)**

Heft 6

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307235>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich (Direktor: Prof. W. Löffler)

Die Allergiefaktoren im Serum von sensibilisierten Patienten, gemessen mit der neuen serologisch-nephelometrischen Methode zur Identifizierung von Allergenen

Von R. Hoigné¹

Auf einigen Gebieten der Medizin und Biologie, bei denen es möglich ist, eine Resektion «in vitro» zu beobachten, gelang eine Gliederung in einzelne Faktoren von verschiedenen chemisch-physikalischen und biologischen Eigenschaften. Besonders bekannt sind in dieser Hinsicht die Blutgerinnung (*Morawitz* [15]) und gewisse immunologische Reaktionen (*Bordet-Gengou* [1, 2]). Die Abgrenzung von Faktoren nach speziellen Funktionen und physikalischen Eigenschaften gibt erst die Grundlage für die chemische und exaktere biologische Erforschung einer solchen Reaktion.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, bei der spezifischen Trübungsreaktion, welche durch Mischung von Sensibilisiertenserum und Allergen auftritt (*Hoigné, Grossmann, Storck* [8, 9]), verschiedene Serumfaktoren zu unterscheiden. Die Trennungsmethoden bestehen in Dialyse (11) und Hitzebehandlung.

Bisher sind zwei Faktoren beschrieben worden, welche die Trübungsreaktion von Sensibilisiertenserum mit dem Allergen ermöglichen (7, 8):

1. ein spezifischer, durch Cellophanmembran dialysierbarer Faktor, genannt Faktor I,
2. ein unspezifischer, nicht dialysabler Faktor, den wir als Faktor II bezeichneten.

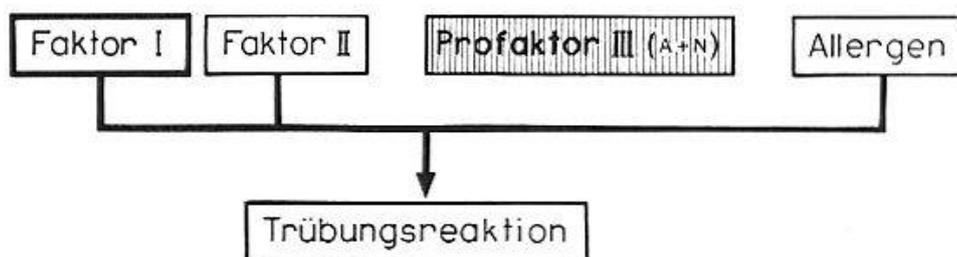
Diese beiden Faktoren sind thermolabil.

Hier soll über einen weiteren spezifischen Faktor berichtet werden, der im Serum von sensibilisierten Patienten regelmäßig gefunden wurde. Dieser Faktor III ist im frischen Serum in einer inaktiven Vorstufe (Profaktor III) vorhanden. Er wird in vitro aktiviert und übt dann auf die serologische Trübungsreaktion mit dem Allergen eine hemmende Wirkung aus.

¹ Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds an der Universität Zürich durchgeführt. – Der «Sandoz-Stiftung» zur Förderung der medizinisch-biologischen Wissenschaften sei für die Ermöglichung einer Laboratoriumshilfe bestens gedankt.

Abb. 1. Das System der Allergiefaktoren im Serum sensibilisierter Patienten.²

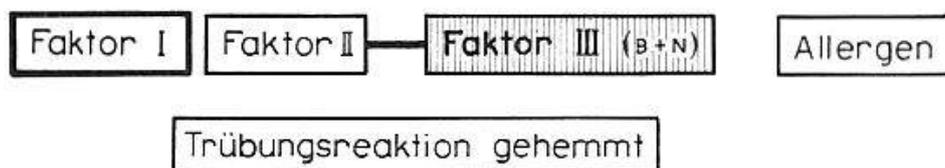
1. Ablauf der Reaktion im frischen Serum:



2. Im stehenden Serum wird:

Profaktor III (A+N) → Faktor III (B+N)

Fakt. III (B+N) + Fakt. II → Fakt. III (B+N) >gebunden< an Fakt. II



Eigenschaften der einzelnen Serumfaktoren des Allergiesystems

Faktor I: *Spezifisch*, dialysabel durch Cellophanmembran, thermolabil (durch Erhitzen auf 56° C während 20 Min. inaktiviert).

Faktor II: *Unspezifisch*, nicht dialysabel durch Cellophanmembran, thermolabil (durch Erhitzen auf 56° während 20 Min. inaktiviert), vorhanden im Serum von Mensch, Pferd, Rind und Meerschweinchen, nicht vorhanden im Serum von Schaf, Kaninchen, Ratte und Huhn.

Faktor III (B+N): *Spezifisch*, dialysabel durch Cellophanmembran, thermostabil (durch Erhitzen auf 56° während 20 Min. nicht inaktiviert).

Komponente B: Blockiert spezifisch Faktor II und hemmt damit die Trübungsreaktion.

Komponente N: Neutralisiert Allergen.

Profaktor III (A+N): *Spezifisch*, dialysabel durch Cellophanmembran, thermostabil (s. oben).

Komponente A: Als solche nicht nachweisbar, Vorstufe von Komponente B.

Komponente N: Neutralisiert Allergen.

Auf die Existenz des Hemmkörpers Faktor III muß aus folgenden Gründen geschlossen werden: Während am frischen Serum des Sensibilisierten nach Zugabe der Allergen-Verdünnungen in einem bestimmten Konzentrationsbereich eine Trübung auftritt, ist eine solche Reaktion mit Allergen nach 6–8stündigem Stehen des Serums bei +20 oder +4° C nicht mehr nachweisbar. Es konnte jedoch regelmäßig gezeigt werden, daß sowohl Faktor I als auch Faktor II in diesem Serum erhalten sind. Wird nämlich das gleiche sensibilisierte Serum gegen Wasser dialysiert, und mit einem frischen Kontrollserum (Faktor II) versetzt, so

² Aus Schweiz. med. Wschr. 85, 1272 (1955).

gelingt es, die Trübungsreaktion mit dem Allergen wieder auszulösen. Faktor I ist also noch vorhanden. Auch Faktor II kommt in jedem andern spezifischen Faktor-I-Allergen-System im nephelometrischen Test weiterhin zur Wirkung.

Bereits aus diesen Ausführungen geht hervor, daß im Serum des Sensibilisierten ein Hemmkörper aktiv geworden ist. Dieser Hemmkörper gehört dem Faktor III an. *Unter Faktor III werden die spezifischen, thermostabilen Körper im Dialysat von Sensibilisiertenserum verstanden.* Faktor III kann durch zwei Reaktionen nachgewiesen werden: Die spezifische Blockierung von Faktor II (Komponente B von Faktor III) und die Neutralisierung von Allergen (Komponente N von Profaktor oder Faktor III).

Faktor III wurde eingehend untersucht, insbesondere auf Dialysierbarkeit, Spezifität, Temperaturempfindlichkeit und die Bedingungen, unter denen er meßbare Trübungsreaktionen zwischen den bisher bekannten Faktoren und dem Allergen hemmt.

Die Resultate dieser ersten Untersuchungen von Faktor III seien kurz mitgeteilt:

1. Zur Dialysierbarkeit von Faktor III (Tabelle 1: Versuch 1)

Tabelle 1
Dialyse von Sensibilisierten-Serum gegen Normal-Serum
(Faktor I und Faktor III sind dialysabel)

Fall	Datum 1955	Allergen	Ausfall der Reaktion mit dem Allergen					
			vor Dialyse		nach 8 Stunden Dialyse		nach 24 Stunden Dialyse	
			Sens.- Serum	Normal- Serum	Sens.- Serum	Normal- Serum	Sens.- Serum	Normal- Serum
3	28. 3.	Penicillin	+	—	—	+	—	—
8	1. 4.	Pyramidon	+	—	—	+	—	—
9	6. 4.	Diazil	+	—	—	+	—	—
14	4. 4.	Natr. salicyl.	+	—	—	+	—	—
36	4. 4.	Pyramidon	+	—	—	+	—	—
37	12. 4.	Chinin	+	—	—	+	—	—
45	1. 4.	PAS	+	—	—	+	—	—
46	6. 4.	Penicillin	+	—	—	+	—	—
49	30. 3.	Butazolidin	+	—	—	+	—	—
VIII	28. 3.	Pollenextrakt	+	—	—	+	—	—

Erklärung: Nach 8 Std. Dialyse ist Faktor I aus Sensibilisierten-Serum ins Normal-Serum übergetreten. Die Reaktion wird im Normal-Serum positiv, während im Sensibilisierten-Serum bereits Faktor III die Trübungsreaktion hemmt.

Nach 24 Std. Dialyse ist Faktor III in wirksamen Mengen ins Normal-Serum dialysiert und verhindert auch dort die Trübung mit dem Allergen.

Faktor I ist in beiden Seren noch nachweisbar.

Wird Sensibilisiertenserum durch eine Cellophan-Membran gegen Serum einer Kontrollperson dialysiert, so wandert in 6–8 Stunden eine gewisse Menge Faktor I auf die Seite des Kontrollserums, so daß nun auch darin die spezifische Reaktion mit dem Allergen ausgelöst werden kann (Tabelle 1). Fast gleichzeitig wird die Reaktion im Sensibilisiertenserum auf Grund der Hemmkörperwirkung von Faktor III negativ. Nach etwa 14 Stunden kann die Reaktion auch im Normalserum nicht mehr ausgelöst werden, da der Hemmkörper Faktor III aus dem sensibilisierten Serum nun auf die Seite des Normalserums getreten ist. Sowohl Faktor I als auch Faktor II sind im Normalserum noch enthalten.

2. Zur Wirkung von Faktor III auf Faktor II (Tabelle 2, Versuch 2)

Wird hemmkörperhaltiges 24-Stunden-Dialysat mit Faktor II zusammengebracht, so tritt bei Zimmertemperatur nach 1–1½ Stunden die Hemmung der spezifischen Trübungsreaktion von Faktor I und Faktor II mit Allergen auf. Komponente B von Faktor III ist eine «Bindung» mit Faktor II eingegangen.

Wird 8-Stunden-Dialysat verwendet, so beträgt die Inkubationszeit mit Faktor II bis zur Hemmung der Trübungsreaktion durch Faktor III ca. 30 Stunden, da die Faktor-III-Konzentration im 8-Stunden-Dialysat noch sehr gering ist.

Im frischen Gesamtserum zeigt sich die Hemmung 6–8 Stunden nach der Blutentnahme.

Aus diesem Verhalten muß angenommen werden, daß die Faktor-II-hemmende Komponente des thermostabilen, spezifischen Faktors in drei Formen vorkommt:

als inaktive Vorstufe (Komponente A des Pro-Faktors III),
in aktiver, «freier Form» im Serum-Dialysat (Komponente B des Faktors III),
und «gebunden» an Faktor II.

3. Zur Wirkung von Faktor III auf Faktor I (Tabelle 3, Versuch 2)

In früheren Versuchen über Faktor I und II zeigte sich, daß bereits kurz nach Mischung der beiden Faktoren die Trübungsreaktion mit dem Allergen positiv ausfällt.

Werden Faktor I, II und III zusammengebracht, ist die Inkubationszeit bis zum Auftreten der Hemmung der Trübungsaktion durch Faktor II und III bestimmt.

Diese Zeitspanne bleibt unverändert, auch wenn Faktor I nicht von Anfang an, sondern erst unmittelbar vor der Prüfung mit Allergen dem Faktor-II/Faktor-III-Gemisch zugegeben wird.

Tabelle 2

Inkubationsdauer des Faktor III (B+N) mit Normal-Serum bis zum Auftreten der Hemmung

Inkubation von 24-Std.-Dialysat ¹ mit Normal-Serum ²	Spezifisches Dialysat folgender Fälle						Reaktion mit dem Allergen positiv/negativ								
	3 Penicillin	8 Pyramidon	45 PAS	47 Pyramidon	48 Penicillin	56 Elkosin	VIII Pollenextrakt	42 Na-Salicylat	9 Diazil	16 Pyramidon	32 Phenacetin	35 Luminal	56 Elkosin	16 Pyramidon	51 Diazil
15-30 Min.		+	+	+											
30-45 Min.		+	+	+		+									
45-60 Min.		+	+	+		+									
60-75 Min.		-	+			+								+	
90-105 Min.		+				-									
105-120 Min.			+			-								+	
120-135 Min.		-													
135-150 Min.															
150-165 Min.															
165-180 Min.															
180-195 Min.															
195-210 Min.															

¹ Faktor I + Faktor III ² Faktor II

Folgerung: Faktor II wird nach einer Inkubationszeit mit Faktor III von 60-135 Min. gehemmt, so daß die spezifische Trübung mit Faktor I und Allergen nicht mehr eintritt.

Tabelle 3

Der Zeitpunkt der Faktor-I-Zugabe zum Faktor-II/Faktor-III-Gemisch ist für die Dauer bis zum Auftreten der Hemmung von Faktor II durch Faktor III nicht maßgebend.

α = Faktor I mit Faktor II und Faktor III inkubiert.

β = Faktor I erst unmittelbar vor der Allergenzugabe dem Gemisch von Faktor II und Faktor III beigegeben.

Inkubationszeit Faktor II + Faktor III in Minuten	Ausfall der Trübungsreaktion mit dem Allergen											
	Fall 3 Faktor I + III Penicillin 10. 12. 55		Fall 99 Faktor I + III Procaïn 13. 12. 55		Fall 8 Faktor I + III Pyramidon 14. 12. 55		Fall 9 Faktor I + III Diazil 15. 12. 55		Fall 21 Faktor I + III Pyramidon 16. 12. 55		Fall V Faktor I + III Pollenextr. 17. 12. 55	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
0- 30	+	+										
30- 60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60- 90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
90-120	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+
120-150	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150-180	-	-	-	-								

4. Zur Inkubationszeit von Faktor III mit Allergen bis zu dessen Neutralisierung (Tabelle 4, Versuch 3)

Im Neutralisationsversuch wird Allergen in den üblichen Verdünnungen nach 1-1 ½stündigem Zusammensein mit Faktor III (aus 24-Stunden-Dialysat) für die Trübungsreaktion im entsprechenden Sensibilisiertenserum gehemmt. Die Zeit bis zum Auftreten der Hemmung ist von den gegenseitigen Konzentrationen und andern Versuchsbedingungen mitbestimmt.

Tabelle 4

Spezifische Inaktivierung des Allergens durch Faktor III (Komponente N),
geprüft an einem Faktor-I/Faktor-II-Gemisch

Inkubationszeit Faktor III (B+N)/Allergen in Minuten	Fall 47 19. 8. 55 Pyra- midon	Fall 3 22. 8. 55 Peni- cillin	Fall 67 23. 8. 55 PAS	Fall 93 25. 8. 55 Doriden	Fall 3 15. 8. 55 Peni- cillin	Fall 30 16. 8. 55 Strepto- mycin	Fall X 24. 8. 55 Pollen- extrakt
0	+	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	(+)	+	+	+
60	+	-	+	-	-	-	-
90	-	-	-		-	-	-

Bei Mischung von Faktor III (B+N) aus 24-Std.-Dialysat mit Allergen erfolgt die Neutralisierung des Allergens für die Trübungsreaktion nach 60-90 Min. (Gemisch halbstündlich kurz geschüttelt). In den Paralleluntersuchungen ohne Zugabe von Faktor III (B+N) zu Allergen ist die Reaktion nach 90-120 Min. in jedem Versuch positiv.

Während die Faktor II hemmende Eigenschaft (Faktor III) im spezifischen Serum erst nach Lagerung entsteht, gelingt die Neutralisierung von Allergen schon mit Pro-Faktor III.

Für den Versuch mit Pro-Faktor III kann nicht Serumdialysat, sondern höchstens Serumfiltrat verwendet werden. Um einen genügenden Titer Pro-Faktor III im Dialysat zu erhalten, müßte länger dialysiert werden, als der Zeit zur Aktivierung von Pro-Faktor III zu Faktor III entspricht.

5. Zur Thermostabilität von Pro-Faktor III und Faktor III (Tabelle 5, 6, Versuch 4 und 5)

Im Gegensatz zu Faktor I und Faktor II werden Pro-Faktor III (A + N) und Faktor III (B + N) durch Erhitzen auf 56° C während

Tabelle 5

Thermostabilität von Faktor III (B+N), gemessen an Komponente B

Gemisch: α = Faktor II + Faktor I + Faktor III (III aus nicht hitzeinaktiviertem 24-Std.-Dialysat)

β = Faktor II + Faktor I + Faktor III (III aus hitzeinaktiviertem 24.-Std.-Dialysat)

γ = Faktor II + Faktor I. Da Faktor I aus 8-Std.-Dialysat, sind nur geringe Mengen Faktor III dabei.

Inkubationszeit von Faktor III (B+N) mit Faktor II+I	Fall 19 29. 6. 55 Pyramidon			Fall 68 30. 6. 55 PAS			Fall 74 27. 6. 55 Penicillin			Fall 79 28. 6. 55 Phenacetin			Fall IX 21. 7. 55 Schweinefleischextrakt			Fall X 4. 7. 55 Pollenextrakt		
	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ
0- 15 Min.																		
15- 30 Min.							+								+			+
30- 45 Min.		+		+				+		+			+			+		
45- 60 Min.	+			+					+	+			+			+		
60- 75 Min.			+		+		+			+			+			+		
75- 90 Min.				+				±		+			+			+		
90-105 Min.		+		+			-			+			+			+		
105-120 Min.	-			-			-			-			-			-		+
120-135 Min.		-			-		-						-			-		
135-150 Min.	-			-			-						-			-		
150-165 Min.		-			-								-					
165-180 Min.														-				
6-11 Std.			+			+			+			+			+	-	-	
22-25 Std.			+			+			+			+			+			+
30-33 Std.			-			-			-			-			-			+

Folgerung: Faktor III ist thermostabil. Er hemmt im 24-Std.-Dialysat 75-135 Min. nach Mischung mit Faktor II und Faktor I die Trübung mit dem Allergen, unabhängig davon, ob das faktor-III-haltige Dialysat hitzebehandelt wurde oder nicht.

Das Negativwerden der Reaktion in der Versuchsanordnung γ nach ca. 30 Std. ist Folge der Anwesenheit von geringen Mengen Faktor III (B+N) im 8-Std.-Dialysat; Faktor I ist noch nachweisbar.

Tabelle 6

Thermostabilität von Pro-Faktor III, gemessen an Komponente B des Faktors III (B+N)
 Vergleich der Faktor II hemmenden Aktivität (Faktor III, Komponente B) von: Serum, das frisch hitzeinaktiviert und dann 24 Std. dialysiert worden ist (a), und 24-Std.-Dialysat, das erst nach der Dialyse hitzeinaktiviert wurde (β), und 8-Std.-Dialysat mit geringem Faktor-III-Gehalt (γ).

Inkubationszeit von Faktor III (B+N) mit Faktor II und Faktor I	Fall 58 4. 7. 55 Na-Salicylat			Fall 19 6. 7. 55 Pyramidon			Fall 67 8. 7. 55 PAS			Fall 78 5. 7. 55 Procain			Fall 80 1. 7. 55 Chloro- mycetin			Fall 83 7. 7. 55 Pheno- barbital			Fall V 19. 7. 55 Pollen- extrakt			Fall IX 20. 7. 55 Schweine- fleischextrakt			
	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	a	β	γ	
0-15 Min.			+			+			+						+										+
15-30 Min.	+																								
30-45 Min.		+																							
45-60 Min.																									
60-75 Min.																									
75-90 Min.																									
90-105 Min.																									
105-120 Min.																									
120-135 Min.																									
135-150 Min.																									
150-165 Min.																									
165-180 Min.																									
180-195 Min.																									
7-9 Std.																									
22-24 Std.																									
27-33 Std.																									

Folgerung: Pro-Faktor III und Faktor III sind hitzeresistent.

20 Min. nicht inaktiviert. Diese relative Thermostabilität kommt in der folgenden Versuchsanordnung zum Ausdruck:

Wird Faktor I (8-Stunden-Dialysat) und Faktor III (24-Stunden-Dialysat) mit Faktor II gemischt, ist die Dauer bis zum Auftreten der Hemmung unabhängig davon, ob das hemmkörperhaltige 24-Stunden-Dialysat nach der beschriebenen Weise mit Hitze behandelt wurde oder nicht. Die Inkubationszeiten betragen 90–135 Minuten für die beiden Versuchsreihen. Ein exakter quantitativer Vergleich mit hitzebehandeltem Faktor III ist jedoch nicht möglich, da das nicht-hitzeinaktivierte 24-Stunden-Dialysat neben Faktor III noch Faktor I enthält. (Tabelle 5, 6, Reihe α , β .) Im 8-Stunden-Dialysat ist verglichen mit Faktor I nur wenig Faktor III vorhanden (Tabelle 5, 6, Reihe γ), deshalb dauert es mit 8-Stunden-Dialysat über 25 Stunden, bis die Hemmung auftritt.

Der Zeitpunkt der Hitzebehandlung nach der Blutentnahme spielt keine Rolle. Sie kann am frischen Serum (Pro-Faktor III) oder erst am 24-Stunden-Dialysat (Faktor III) vorgenommen werden (Tabelle 6).

Die Thermostabilität von Faktor III kommt auch im Neutralisationsversuch mit Allergen zum Ausdruck. Durch den Unterschied in der Hitzeempfindlichkeit gelingt es, Faktor III im Dialysat ohne Beimischung von Faktor I zu erhalten.

6. Zur Spezifität von Faktor III (Tabelle 7, Versuch 6)

Tabelle 7
Spezifität der Hemmung von Faktor II durch Faktor III (B+N)

Faktor II + Faktor III (B+N) von Fall	<i>Gehemmt</i> im System: Faktor I/ Allergen <i>desselben Serums</i>		<i>Gehemmt</i> im System: Faktor I/ Allergen von Serum eines andern Falles, <i>sensibilisiert auf die-</i> <i>selbe Substanz</i>		<i>Nicht gehemmt</i> im System: Faktor I/ Allergen von Serum eines andern Falles, <i>sensibilisiert auf eine</i> <i>andere Substanz</i>	
	Fall	Allergen	Fall	Allergen	Fall	Allergen
3	3	Penicillin	52	Penicillin	VIII	Pollenextrakt
9	9	Diazil	51	Diazil	3	Penicillin
16	16	Pyramidon	47	Pyramidon	14	Natrium salic.
32	32	Phenacetin	16	Phenacetin	14	Natrium salic.
35	35	Phenobarbital	23	Phenobarbital	70	Mesantoin
42	42	Natrium salic.	14	Natrium salic.	V	Pollenextrakt
47	47	Pyramidon	61	Pyramidon	3	Penicillin
48	48	Penicillin	3	Penicillin	9	Diazil
51	51	Diazil	9	Diazil	3	Penicillin
56	56	Elkosin	57	Elkosin	60	Procain
VIII	VIII	Pollenextrakt			9	Diazil

Hat sich im Gemisch Faktor I, Faktor II und Faktor III die Hemmkörperwirkung nach einer gewissen Zeit (ca. 2 Stunden) geltend gemacht, tritt die Trübung mit dem bestimmten Allergen (x) nicht mehr ein. Wird nun der gegen ein anderes Allergen (y) gerichtete Faktor I dem Gemisch zugegeben, so kann die Trübungsreaktion mit dem entsprechenden neuen Allergen (y) ohne weiteres ausgelöst werden. Verwenden wir hingegen Faktor I von einem Patienten, der auf dieselbe Substanz (x) sensibilisiert ist, entsteht keine positive Trübungskurve.

Faktor II wird durch die Anwesenheit von Hemmkörper spezifisch blockiert, so daß er im betreffenden Faktor-I-Allergensystem nicht mehr im Sinne der Trübung reagieren kann. Hingegen ist dieser spezifisch gehemmte Faktor II zur Teilnahme an der Trübungsreaktion in jedem andern Faktor-I-Allergen-Gemisch weiterhin befähigt.

Methodik

1. Messung der Trübungsreaktion mit dem Nephelometer nach Grossmann und Hoigné

Eine Beschreibung des Instrumentes und der Methode findet sich in Mitteilung I, Schweiz. med. Wschr. 85, 24, 578 (1955) (6).

Das bei den vorliegenden Untersuchungen verwendete Nephelometer ist mit einem 5mal empfindlicheren Ampèremeter versehen als das ursprüngliche Instrument.

II. Zubereitung der einzelnen Serumfaktoren

1. *Faktor I + Faktor III.* Durch Dialyse von Sensibilisiertenserum gegen eine gleiche Menge Aqua dest. während 24 Stunden. Als Dialysiermembran wird dieselbe Cellophanmembran verwendet wie in den früheren Untersuchungen.

2. *Faktor I.* Das sensibilisierte Serum wird lediglich während 8 Stunden dialysiert; dann enthält das Dialysat noch wenig Faktor III.

3. *Faktor III.* Im 24-Stunden-Dialysat (Faktor I + Faktor III) wird Faktor I durch Erhitzen auf 56° inaktiviert.

4. *Faktor II.* Im Serum einer nicht sensibilisierten Kontrollperson mit negativem Trübungstest gegen die zu untersuchende Substanz enthalten.

5. Zusammensetzung der Faktorengemische

Faktor II	in 0,5 cm ³ frischem Kontrollserum
Faktor I mit wenig Faktor III	in 0,5 cm ³ 8-Stunden-Dialysat

Faktor I + Faktor III	in 0,5 cm ³ 24-Stunden-Dialysat
Faktor III allein	in 0,5 cm ³ hitzeinaktiviertem 24-Stunden-Dialysat

Ergänzung des Gemisches auf 2 cm³ mit Aqua dest.

III. Allergenzugabe

Der Mischung von Faktoren wird stufenweise 0,1 cm³ der Allergenverdünnungsreihe zugegeben. Beginn mit der höchsten Verdünnung. Reihe mit Verdoppelung der Konzentration von Stufe zu Stufe. Es werden 9 Allergenverdünnungen angewandt.

Die einzige Abweichung von der in Mitteilung I beschriebenen Technik besteht darin, daß auf die Zugabe von 0,1 cm³ Aqua dest. in 1,9 cm³ Serumverdünnung verzichtet wird. Das Ausgangsvolumen der Serumverdünnung im Meßgläschen beträgt 2 cm³, es wird sogleich mit der Zugabe der höchsten Allergenverdünnung begonnen.

IV. Spezielles Vorgehen bei den Untersuchungen zur Charakterisierung des thermostabilen, dialysablen spezifischen Faktor III (B + N)

1. *Zur Frage der Dialysierbarkeit von Faktor III.* Dialyse von Sensibilisiertenserum gegen eine gleiche Menge Normalserum bei Zimmertemperatur. Beide Seren sind frisch entnommen, die Trübungsreaktion mit dem Allergen wird im Sensibilisierten- sowie im Normalserum vor der Dialyse und 8 und 24 Stunden nach Beginn der Dialyse kontrolliert.

2. *Inaktivierung von Faktor II durch Faktor III (Komponente B)* durch Zugabe von 0,5 cm³ hitzeinaktiviertem 24-Stunden-Dialysat (Faktor III) zu 0,5 cm³ Kontrollserum (Faktor II). Die Messung der Trübungsreaktion mit dem Allergen erfolgt halbstündlich, bis keine Trübung mehr auftritt. Faktor I wird in der einen Versuchsreihe (Tabelle 2) gleichzeitig mit dem Hemmkörper, in der anderen Reihe (Tabelle 3) vergleichsweise erst unmittelbar vor dem Allergenzusatz beigegeben.

3a). *Neutralisation von Allergen durch Faktor III (Komponente N).* Mischung jeder Allergenverdünnung (wobei doppelt so starke Konzentrationen als üblich verwendet werden) zu gleichen Teilen mit faktor-III-haltigem 24-Stunden-Dialysat, in dem Faktor I durch Hitze inaktiviert wurde. Prüfung der sich einstellenden Neutralisierung des Allergens durch Komponente N an einem Gemisch von 0,5 cm³ 8-Stunden-Dialysat (Faktor I mit wenig Faktor III), 0,5 cm³ Normalserum (Faktor II und 1,0 cm³ Aqua dest.).

3b). *Neutralisation von Allergen durch Pro-Faktor III (Komponente N).* Filtrat von Serum wird mit der gleichen Cellophanmembran wie das

Dialysat hergestellt – weitere Versuchsanordnung entsprechend der Neutralisation von Allergen durch Faktor III.

4. *Zur Frage der Thermostabilität von Faktor III, geprüft an Komponente B.* Es werden drei verschiedene Mischungen (α , β , γ) von Faktor I, Faktor II und Faktor III hergestellt, wobei

α : gewöhnliches 24-Stunden-Dialysat,

β : hitzebehandeltes 24-Stunden-Dialysat (20 Min. bei 56° C),

γ : Phosphatpuffer ohne Faktor III

enthalten. Die einzelnen Mischungen sind folgendermaßen zusammengesetzt:

α : 0,5 cm³ Normalserum

0,5 cm³ 8-Stunden-Dialysat, hitzebehandelt³ (da Faktor I im 24-Stunden-Dialysat)

0,5 cm³ 24-Stunden-Dialysat

0,5 cm³ Aqua dest.

β : 0,5 cm³ Normalserum

0,5 cm³ 8-Stunden-Dialysat

0,5 cm³ 24-Stunden-Dialysat, hitzebehandelt

0,5 cm³ Aqua dest.

γ : 0,5 cm³ Normalserum

0,5 cm³ 8-Stunden-Dialysat

0,5 cm³ Phosphatpuffer

0,5 cm³ Aqua dest.

Die Gemische α , β und γ werden gleichzeitig hergestellt. Bei α und β erfolgt die Untersuchung der Reaktion mit dem Allergen jede halbe Stunde, bis sie negativ wird. γ wird nach ca. 8, 24 und 32 Stunden kontrolliert. Die Faktorenmischungen werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

5. *Zur Frage der Thermostabilität von Pro-Faktor III, geprüft an Faktor III, Komponente B.* Sensibilisiertenserum wird in drei Teile aufgeteilt. Der erste wird während 20 Minuten auf 56° erhitzt und dann 24 Stunden gegen Aqua dest. dialysiert; der zweite wird zuerst dialysiert und das 24-Stunden-Dialysat auf gleiche Weise hitzebehandelt; der dritte Teil wird nur 8 Stunden dialysiert. Mischung mit Faktor I und II. Untersuchung, wie lange die Trübungsreaktion mit dem Allergen ausgelöst werden kann und in welchem Zeitpunkt die Hemmung eintritt.

6. *Spezifität des Faktor III.* Vorgehen wie im Versuch 2. Stellt sich die Trübung mit dem Allergen nicht mehr ein, wird das Faktor-III/Faktor-II-Gemisch mit Faktor I eines

a) auf dieselbe Substanz empfindlichen,

b) auf eine andere Substanz empfindlichen Patienten versetzt. Die Reaktion wird jeweils mit dem entsprechenden Allergen untersucht.

³ hitzebehandelt = 20 Minuten bei 56° C gehalten; inaktiviert ist, wie die Resultate zeigen, nur Faktor I, nicht Faktor III.

Diskussion

Im Serum sensibilisierter Patienten wurde das Auftreten einer leichten Trübung nach Zugabe von Allergen in einem bestimmten Verdünnungsbereich beobachtet. Diese Reaktion dient als neue serologische Methode zur Ermittlung von Allergenen.

Es hat sich gezeigt, daß im Serum des Sensibilisierten neben den für diese Trübung verantwortlichen Serum-Faktoren I (spezifisch) und II (unspezifisch) ein weiterer, spezifischer Faktor, genannt Faktor III, mit Hemmwirkung vorhanden ist.

Die drei Faktoren können durch physikalische Methoden auf Grund verschiedener Dialysierbarkeit und Hitzeresistenz getrennt werden. Faktor I und II sind nach Erhitzen auf 56° C während 20 Min. nicht mehr nachweisbar, während Faktor III erhalten bleibt.

Die Hemmwirkung von Faktor III beruht darauf, daß der unspezifische Faktor II spezifisch blockiert wird und im gleichen Faktor-I-Allergen-System nicht mehr im Sinne der Trübung reagieren kann. Je nach Versuchsanordnung werden von Faktor III die Faktor II hemmende Eigenschaft (Komponente B) oder die Neutralisierung von Allergen (Komponente N) bestimmt.

Die Blockierung von Faktor II erfolgt im frischen Serum erst nach ca. 6–8 Stunden, in Gemischen von hitzeinaktiviertem 24-Stunden-Dialysat und frischem Faktor II nach etwa 2 Stunden. Es ist anzunehmen, daß die Faktor II blockierende Komponente des Faktors III in 3 Formen vorkommt; als inaktive Vorstufe (genannt Komponente A), in aktiver «freier» Form (Komponente B) und «gebunden» an Faktor II.

Die allergen-neutralisierende Komponente N ist in Pro-Faktor III und Faktor III enthalten. Pro-Faktor III besteht also aus den Komponenten A + N, Faktor III aus den Komponenten B + N.

Die *Dialysierbarkeit* der beiden spezifischen Faktoren I und III ist von besonderem Interesse, da Eiweiße die semipermeable Membran aus Cellophan nicht passieren, stellen Faktor I und Faktor III im Gegensatz zu den bisher bekannten Antikörpern keine Eiweißmoleküle dar.

Die Spezifität von Faktor III war entscheidend für seine Bezeichnung als Faktor und nicht als gewöhnlicher Hemmkörper. Wie aus den Versuchen hervorgeht (Tabelle 7), ist durch Faktor III gehemmter Faktor II nicht mehr in der Lage, im gleichen Faktor-I-Allergen-System mit der Trübung zu reagieren, unabhängig davon, ob Faktor I vom gleichen sensibilisierten Serum wie Faktor III oder von Serum eines auf dieselbe Substanz sensibilisierten Patienten stammt. Der spezifisch gehemmte Faktor II reagiert jedoch weiter in Form einer Trübung, sofern gegen ein

anderes Allergen gerichteter Faktor I und das ihm entsprechende Allergen zugegeben werden.

Die Grundlagen zur quantitativen Untersuchung an einzelnen Faktoren ist gegeben, wenn sich auch Faktor I und II im Serum so weit trennen lassen, daß sie nach den Untersuchungen im Trübungstest als «rein» bezeichnet werden können.

Für Faktor I gelingt dies nicht ganz einwandfrei, da gleichzeitig Pro-Faktor III oder Faktor III dialysiert und in geringen Konzentrationen schon im 8-Stunden-Dialysat vorhanden ist. Trotzdem treten keine Störungen durch Faktor III auf, sofern Faktor I in einer bestimmten Frist nach Mischung mit Faktor II untersucht wird. Faktor III übt erst nach einer Inkubationszeit mit Faktor II, welche konzentrationsabhängig ist, eine meßbare Hemmwirkung aus (Tabelle 2). Im 8-Stunden-Dialysat beträgt diese Inkubationsperiode über 25 Stunden (Tabelle 5).

Als Faktor-II-Spender wird Serum einer nichtsensibilisierten Person, das weder Faktor I noch Faktor III enthält, verwendet.

Die Untersuchungen zur Trennung von Allergiefaktoren wurden an Seren der insgesamt 110 Patienten mit Arzneimittelallergie und 12 Patienten mit Überempfindlichkeit auf bestimmte Nahrungsmittel oder Inhalationsallergene ausgeführt. Die Fälle sind in Tabelle 8 zusammengestellt (erste 44 Fälle: siehe frühere Arbeiten [6, 7, 8]). Die *diagnostische Bedeutung* der Reaktion ergibt sich aus der Tatsache, daß bei jedem durch Reexposition klinisch sichergestellten Allergen eine positive «In-vitro»-Reaktion erhalten wurde. Nur zwei Fälle mit Leukopenie bei polyvalenter Allergie machen eine Ausnahme; sie zeigten neben andern Medikamenten unter Pyramidon einen Leukocytenabfall, ohne in diesem Zeitpunkt schon eine positive In-vitro-Reaktion auf Pyramidon zu ergeben (Fall 16, 26).

Die Ekzeme nehmen eine gewisse Sonderstellung ein. Sie werden in einer Arbeit über die Anwendung dieser Reaktion bei dermatologischen Affektionen eingehend besprochen (19).

Neben den schon früher erwähnten Fällen mit Urticaria, Exanthem, akuter Conjunctivitis, anaphylaktischem Schock, Kollaps, Drug-Fever, Agranulocytose, Thrombopenie (10), Sulfhämoglobinämie und akuter Anurie sind neu hinzugekommene Fälle mit Erythema exsudativum multiforme (Fall 51), Hämolyse (Fall 58), Ophthalmoplegie (Fall 77), interstitieller Nephritis (Fälle 53, 54, 89, 95) und Porphyrinurie (Fall 106) von besonderem Interesse. Die diagnostischen Untersuchungen wurden an frischem Serum oder an einem Gemisch von 24-Stunden-Dialysat (Faktor I) und Kontrollserum (Faktor II), bevor die Hemmwirkung von Faktor III sich geltend machte, durchgeführt. Damit erfaßten wir

den spezifischen thermolabilen Faktor I. In vielen Fällen verfügen wir über eine gleichzeitige Bestimmung von Faktor III, der regelmäßig vorhanden war, wenn Faktor I nachgewiesen werden konnte. Die Frage bleibt offen, ob die direkte Trübungsreaktion auf Faktor I oder die Bestimmung von Faktor III die empfindlichere diagnostische Methode darstellt. Einfacher ist die Durchführung des direkten Trübungstestes, denn dazu wird lediglich frisches Serum des sensibilisierten Patienten und wasserlösliches Allergen benötigt. Die Reaktion mit Faktor III hat den Vorteil, daß Faktor III bei Zimmertemperatur länger haltbar ist. Wahrscheinlich haben Faktor I und III keinen direkten Zusammenhang mit dem hautsensibilisierenden Antikörper von *Prausnitz-Küstner* (16) und dem im Hauttest nachgewiesenen Blocking Antibody von *Cooke* (3,4), *Harley* (5), *Langner* und *Kern* (12), *Scully* (17), *Sherman* (18) und *Loveless* (13,14). Gerade bei medikamentösen Allergien, welche die Mehrzahl unserer Fälle ausmachen, sind die Hautteste und der Versuch nach *Prausnitz-Küstner* häufig negativ.

Die Trennung von drei Serumfaktoren im sensibilisierten Serum, von denen der eine, Faktor II, auch im Normalserum vorkommt, hat einstweilen fast ausschließlich methodische Bedeutung für die Trübungsreaktion mit Allergenen. Über den Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Reaktion, insbesondere der Konzentration einzelner Faktoren, und dem klinischen Verlauf der verschiedenen Allergien wird erst auf Grund größerer Erfahrung entschieden werden können.

Tabelle 8. Zusammenstellung der Fälle 45–110 (medikamentöse Allergien) und I–XII (Allergien auf Inhalations- und Nahrungsmittel-Allergene)

Legende: Das in der Serumreaktion positive Allergen ist klinisch wie folgt beurteilt:

s = sichergestellt durch Exposition: Wiederauftreten der Symptome
w = wahrscheinlich, durch Elimination: Abklingen der Symptome unter Aus-
f = fraglich [schluß der betreffenden Substanz
n = negativ: Im Widerspruch zu den Folgen der Exposition

M = med. Universitätsklinik Zürich (Prof. *W. Löffler*)
MP = med. Poliklinik der Universität Zürich (Prof. *P. H. Rossier*) in Zusammen-
arbeit mit *A. Bühlmann*
N = med. Abteilung, Krankenhaus Neumünster, Zürich (Prof. *F. Koller*)
D = dermatologische Universitätsklinik Zürich (Prof. *G. Miescher*) und Allergie-
station (PD. Dr. *H. Storck*)
K = Universitätskinderspital Zürich (Prof. *G. Fanconi*)
NP = neurologische Poliklinik der Universität Zürich (Prof. *F. Lüthy*, Dr. *E. Baasch*)
StSp = med. Abteilung des Stadtsitals Zürich (Prof. *O. Spühler*)
StG = med. Abteilung des Kantonsspitals St. Gallen (PD. Dr. *R. Hegglin*)
W = med. Klinik des Kantonsspitals Winterthur (Prof. *F. Wuhrmann*)
I = med. Abteilung des Bezirksspitals Interlaken (PD. Dr. *W. Baumgartner*)
Pf = Schweiz. Pfliegerinnenschule Zürich (Dr. *G. Birnstiel*)
C = Dr. *G. Constam*, Zürich

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
45	72	M	Hilus-Tbc.	Drug fever	PAS	24. 3.	+	s
46	57	M	essentielle Hypertonie	maculopapulöses Exanthem	Penicillin Procain	22. 3.	+ —	w
47	28	M	gesund	Urticaria	Pyramidon Dial Codein Elkosin	24. 4.	+ — — —	s
48	24	D	Tonsillitis chronica	Urticaria chronica	Penicillin Procain	4. 5.	+ —	w
49	82	D	Gelenkbeschwerden	Urticaria acuta	Butazolidin Pyramidon	28. 3.	+ —	w
50	3 1/2	K	Status febrilis	Exanthem	Acidum acetylo-salicylicum Codein Phenacetin	6. 4.	+ — —	w
51	11/12	K	Angina	Erythema exsudativum multiforme	Diazil Elkosin Methylparaoxybenzoicum Propylparaoxybenzoicum Orangenessenz Vanillin	10. 5.	+ — — — — —	w
52	80	StSp	Myodegeneratio et insufficiencia cordis	maculöses Exanthem	Penicillin Medomin Phanodorm Gantrisin	2. 5.	+ — — —	w
53	54	StSp	interstitielle Nephritis, Anämie	interstitielle Nephritis	Phenacetin Persedon Isopropylantipyrin Coffein	26. 4.	+ — — —	f
54	53	StSp	interstitielle Nephritis	interstitielle Nephritis	Persedon Phenacetin Isopropylantipyrin	22. 3.	+ — —	f
55	68	D	Polyarthriti chronica	Exanthem	Fosfocrisolo	27. 4.	+	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergie-diagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
56	40	M	Cystopyelonephritis chronica	Urticaria	Elkosin	18. 5.	+	w
57	68	M	Cystopyelitis recid., Myo-deg. et insuff. cordis, akute Polyarthrit	Exanthem	Elkosin Penicillin Dial	24. 5.	+ — —	w
58	12	K	Enteritis	Hämolyse, akute Oligurie, Thrombopenie	Acidum acetylosalicylicum Phenacetin Codein	24. 5.	+ — —	w
59	44	M	Pansinusitis catarrhalis chron., Coxarthrose	Intoxicatio «Saridon», Sulfhämoglobinämie	Isopropylantipyrin Phenacetin Persedon Coffein	3. 9.	+ — — —	f
60	62	M	symptomat. Epilepsie	Urticaria	Penicillin Procain	18. 8.	— +	w
61	73	Pf	asthm. Beschwerden	Anaphylaktischer Schock	Pyramidon Butazolidin	23. 5.	+ —	w
62	33	D	Epilepsie	Urticaria, Fieber, Haarausfall	Mesantoin Luminal Natriumbromid Brominal Mysolin	3. 6.	+ — — — —	w
63	50	MP	Sulfhämoglobinämie, Saridonabusus	Sulfhämoglobinämie	Phenacetin Isopropylantipyrin Coffein Persedon	2. 6.	+ — — —	f
64	44	M	neurovegetative Dystonie	Bluteosinophilie	Phenacetin Penicillin Procain Coffein Codein Ac. acetylosalic.	13. 7.	+ + — — — —	f f
65	54	D	Augenekzem	Augenekzem	Dihydrostreptomycin Penicillin	19. 9.	+ —	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
66 ⁴	47	C	Diabetes mellitus	akute Thrombopenie	Protamin-Zink-Insulin	7. 6.	+	w
					Insulin semilente (Novo)	10. 6.	+	w
					Insulin Novo, pig glands	20. 6.	+	f
					Insulin lente	26. 6.	+	f
					Protaminsulfat	29. 6.	+	f
					Methylparahydroxybenzoat	29. 6.	+	f
					Insulin Novo, gewöhnliches krist. Insulin	10. 6.	—	
					Novo	29. 6.	—	
					Insulin Novo, ox glands	20. 6.	—	
					Penicillin	20. 6.	+	f
Procain	20. 6.	—						
67	30	M	beids. chron. cavernöse Lungentbc.	Drug fever	PAS	9. 6.	+	w
68	48	M	beids. chron. cav. Lungentbc., Darmtbc.	Drug fever	PAS	15. 8.	+	s
69	38	D	Handekzem	Schub auf Penicillin	Procain Penicillin	20. 8.	+	w w
70	12	K	epileptiforme Anfälle, Schädeltrauma	thrombopenische Purpura, Leukopenie, Exanthem	Mesantoin Luminal	22. 8.	+	w
71	38	D	Gelenkschmerzen	Urticaria chronica	Pyramidon Butazolidin	10. 6.	+	w
72	38	MP	Sulfhämoglobinämie	Sulfhämoglobinämie	Phenacetin Ac. acetylosalic.	10. 6.	+	f
73	27	M	Pneumonia lobularis, Sepsis staphylococcica	generalis., feinfleckiges Erythem, Eosinophilie	Atropin Penicillin Streptomycin	17. 6.	+	w

⁴ Vgl. G. Constam, Diabetes. In Druck 1956.

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
74	56	M	cholangitische Lebercirrhose	Exanthem teils hämorrhagisch	Penicillin Procain Streptomycin	17. 6.	+ — —	w
75	54	M	Herzinfarkt	Urticaria	Penicillin Procain	12. 9.	+ —	w
76	27	W	gesund	akute thrombopenische Purpura	Diäthyläthanolamin Phenacetin Isopropylantipyryn Persedon	21. 9.	+ — — —	w
77	34	NP	unspezif. Urethritis	neuroallerg. Reaktion auf Penicillin m. symptomat. oculärer Myasthenie und polyneurit. Störungen	Penicillin Tetanusserum	23. 6.	+ —	w
78	23	M	Ekzem an den Händen	Ekzem	Procain Pantocain Streptomycin Penicillin	21. 10.	+ — + —	w w
79	18	N	Status febrilis, Rubeola? Exanthem	Exanthem	Phenacetin Ac. acetylosalic. Codein Phanodorm	24. 6.	+ — — —	f
80	54	M	Herzinfarkt, Colicystitis chronica	Arzneimittel-exanthem, maculopapulös	Chloromycetin Ilotycin	27. 6.	+ —	w
81	32	I	chronische Urticaria, Leukopenie, Felty-Syndrom?	chronische Urticaria, Leukopenie, Felty-Syndrom?	Pyramidon Phenacetin Persedon Coffein Isopropylantipyryn	28. 6.	+ — — — —	f
82	50	M	Polycythaemia vera	Arzneimittel-exanthem	Penicillin	21. 7.	+	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
83	64	M	Polyradiculitis, Guillain-Barré, Pneum. li.	urticarielles Exanthem	Luminal Penicillin Streptomycin	4. 7.	+ — —	f
84	24	D	Quincke-Ödem, Appendicitis, Zahngranulom	Urticaria	Penicillin Procain	7. 7.	+ +	f f
85	34	K	gesund	Urticaria	Luminal Narconumal	8. 7.	+ —	s
86	31	M	Gastroenteritis	generalis. Exanthem	Chloromycetin	13. 7.	+	w
87	57	M	Morb. Boeck Sulfhämoglobinämie	Anämie Sulfhämoglobinämie	Phenacetin	10. 10.	+	w
88	22	D	Cholelithiasis	Urticaria acuta	Penicillin Procain	16. 7.	+ —	f
89	39	StSp	interstitielle Nephritis	interstitielle Nephritis	Phenacetin Isopropylantipyrin Persedon Coffein	18. 7.	+ — — —	f
90	45	I	Stomatitis u. Enterocolitis ulcerosa, Periarthritis humero-scap.	Agranulocytose	Butazolidin Pyramidon	14. 7.	+ —	w
91	53	D	Herpes zoster ophthalmicus	follikuläres, papulovesiculopustulöses Exanthem	Aureomycin	5. 7.	+	w
92	46	D	Arthritis	Quincke-Ödem, Urticaria	Butazolidin Pyramidon	23. 8.	+ —	w
93	68	M	Pilzvergiftung	rubeoliformes Exanthem	Doriden Luminal	28. 8.	+ —	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
94	52	D	ekzematisierte Fußmykose	Ekzem	Penicillin Procain	26. 8.	+ —	w
95	42	StSp	interstitielle Nephritis, Anämie	interstitielle Nephritis	Phenacetin Persedon Isopropylantipyrin Coffein	26. 4.	+ — — —	f
96	4 ³ / ₄	K	generalisierte Epilepsie	Stomatitis, Drug fever	Luminal Hydantoin Atropin	27. 8.	+ — —	w
97	60	StG	Gelenkbeschwerden	Agranulocytose	Pyramidon Butazolidin	19. 7.	+ —	s
98	16	K	Poliomyelitis, Lähmung von Beinen, Intercostal- u. Schluckmuskulatur	Asthma bronchiale	Phenergan Largactil Dolosal Atropin Cedilanid Achromycin Penicillin	1. 9.	+ — — — — —	w
99	29	M	Zahngranulom	Tachykardie, Extrasystolie	Procain Xylocain	26. 8.	+ —	s
100	1 ² / ₁₂	K	Tbc., Primärinfekt (Primärkomplex)	morbili-formes Exanthem	Rimifon PAS Streptomycin	5. 9.	+ — —	w
101	36	D	Urethritis	Urticaria	Penicillin Procain	15. 9.	+ +	w w
102	47	M	ascendierende Pyelonephritis, Anämie, Sulfhämoglobinämie	Sulfhämoglobinämie, Drug fever	Phenacetin Persedon Coffein Isopropylantipyrin Streptotenat	16. 9.	+ — — — +	w w
103	16	D	Rhinopharyngitis	seborrhoisches Exanthem	Penicillin Procain	20. 9.	+ —	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum 1955	Ausfall	
104	57	M	Sulfhämoglobinämie, Anämie	Sulfhämoglobinämie	Phenacetin Ac. acetylosalic. Codein Amidopyrin Dial	29. 9.	+ — — —	w
105	18	M	recidivierende Infekte Schweißdrüsenabszesse	recidivierende Granulocytopenie	Penicillin Streptomycin Atropin Saridon	6. 10.	+ — —	f
106	37	M	Mamma-Ca. mit Metastasen, Status nach Hypophys-ektomie	Porphyrinurie	Largactil Chloralhydrat Sandoptal Coffein Codein Phenacetin Pyramidon Sedormid Dial	10. 10.	+ + — — — — — —	w f
107	53	M	prim. chron. Arthritis Addisonism.	Anaphylaxie	ACTH	15. 10.	+	s
108	31	M	chronische Polyarthrit	generalis. Exanthem mit Schuppung	Fosfoecrisolo	15. 10.	+	w
109	44	M	Hyperthyreose, Thrombophlebitis	Agranulocytose	Pyramidon Urolocosil Treupelersatz Thiomydil Aureomycin Luminal Sandoptal Coffein	16. 10.	+ + — — — — —	f f
110	56	M	Intoxicatio «Saridon», Status nach Schädel-fraktur 1951	Abusus von Analgetica	Persedon Phenacetin Coffein Isopropylanti-pyrin Ac. acetylosalic.	19. 10.	+ — — — —	w

Fall	Alter	Klinik	Allgemeine Diagnose	Allergiediagnose	Untersuchtes Medikament	Serolog. Methode		Klin. Allergie auf betr. Substanz
						Datum	Ausfall	
I	58	M	gesund	hämorrhagische Gastroenteritis	Hühnerfleisch	9.2.55	+	s
III	32	M	gesund	Lungeninfiltrat, eosinophile Pleurergüsse, Rhinitis vasomotoria	Weizen	6.1.55	+	w
IV	44	D	gesund	Urticaria, Neurodermitis	Pferdehaar	14.12.54 23.2.55	+	s s
V	29	M	gesund	Heuschnupfen	Pollen	14.12.54 22.1.55	+	s s
VI	32	D	gesund	Heuschnupfen	Pollen	23.3.55	+	s
VII	49	D	gesund	Heuschnupfen	Pollen	23.3.55	+	s
VIII	28	D	gesund	Heuschnupfen	Pollen	23.3.55	+	s
IX	72	M	Tbc.-Infiltrat	Quincke-Ödem	Schweinefleisch	7.6.55	+	w
X	34	M	gesund	Heuschnupfen	Pollen	4.7.55	+	s
XI	33	M	Asthma bronchiale	Asthma bronchiale	Katzenhaar Hundehaar Hausstaub Pferdehaar	7.10.55	+ - + -	w w
XII	24	D	Neurodermitis	Neurodermitis	Pollen	26.10.55	+	s

Zusammenfassung

1. Durch Analyse der spezifischen Trübungsreaktion, welche bei Mischung von Sensibilisiertenserum und Allergen in einen bestimmten Konzentrationsbereich eintritt (Methode *Hoigné, Grossmann und Storck*), wird ein System von Serumallergiefaktoren ermittelt. Die Trennung der Faktoren erfolgt durch Dialyse und Hitzebehandlung.

2. Neben den für die Trübungsreaktion verantwortlichen Faktoren I (spezifisch) und II (unspezifisch), welche beide thermolabil sind, enthält das Serum des Sensibilisierten einen thermostabilen, spezifischen Faktor, genannt Faktor III.

3. Faktor III läßt sich im Dialysat von Sensibilisiertenserum, das während 20 Minuten auf 56° C erhitzt wurde, ohne Beimischung von Faktor I oder II erhalten.

4. Faktor III hemmt im Sensibilisiertenserum nach 6–8 Stunden Stehen bei 4° oder 20° C die Trübungsreaktion auf die Allergenzugabe. Diese Hemmung beruht auf einer spezifischen Blockierung von Faktor II (durch Komponente B von Faktor III).

Faktor III neutralisiert Allergen (durch Komponente N von Faktor III).

5. Da die Allergenneutralisierung schon im Filtrat von frischem Sensibilisiertenserum nachweisbar ist, die hemmende Wirkung auf Faktor II erst *in vitro* entsteht, wird unterschieden zwischen Pro-Faktor III mit Komponente A und N im frischen Serum und Faktor III mit Komponente B und N im gestandenen Serum. Komponente A ist die inaktive Vorstufe von Komponente B.

6. Der Hemmkörper war in allen bisher untersuchten Seren und Plasmen von sensibilisierten Patienten vorhanden, fehlte jedoch in Seren von Kontrollpersonen.

7. Die serologische Trübungsreaktion wurde bisher an 111 Fällen von Arzneimittel-, Inhalations- und Nahrungsmittelallergie angewandt.

Résumé

1. L'analyse des réactions de turbidité spécifique, qui se produisent par le mélange de sérum sensibilisé et d'allergènes dans une concentration donnée (méthode *Hoigné, Grossmann et Storek*), permet de mettre en évidence un système de facteurs sériques de sensibilisation.

2. Ces facteurs sont isolés par dialyse et traitement par la chaleur: Facteurs I et II sont responsables de la réaction; facteur I est spécifique et dialysable; facteur II est non spécifique et non dialysable; tous les deux sont thermolabiles.

3. Dans le sérum sensibilisé, il y a en plus du facteur I un autre facteur spécifique mais thermostable, appelé facteur III.

4. Le facteur III bloque la réaction de turbidité dans le sérum sensibilisé lors d'adjonction d'allergènes, au bout de 6-8 heures. Ce blocage est dû à une neutralisation spécifique du facteur II (par le composant B du facteur III). Le facteur III neutralise également l'allergène (par le composant N du facteur III).

5. Comme la neutralisation de l'allergène peut déjà être mise en évidence dans le filtrat du sérum frais sensibilisé et que le blocage du facteur II se fait seulement quelques heures après le prélèvement du sang, on peut distinguer un pro-facteur III avec les composants A et N dans le sérum frais, et un facteur III avec les composants B et N dans le sérum conservé. Le composant A est un stade préliminaire inactif du composant B.

6. Le facteur III a pu être démontré dans tous les serums et plasmas de malades sensibilisés. Il était absent dans les serums des personnes de contrôle.

7. La réaction sérologique de turbidité a été appliquée jusqu'à présent dans III cas d'allergie médicamenteuse, alimentaire ou inhalatoire.

Riassunto

1. Mediante l'analisi della reazione d'intorbidamento specifica che si verifica mescolando siero di sensibilizzati e Allergene in determinati rapporti di concentrazione (Metodo Hoigné, Grossmann e Storck) vien stabilito un sistema di fattori allergici del siero. La separazione di questi fattori è ottenuta mediante dialisi e trattamento a caldo.

2. Il siero di sensibilizzati contiene, oltre ai due Fattori I (specifico) e II (aspecifico) responsabili della reazione d'intorbidamento, ambedue termolabili, anche un fattore specifico, termostabile, chiamato Fattore III.

3. Il Fattore III è ottenibile, separato dai Fattori I et II, nel dialisato di siero di sensibilizzati sottoposto per 20 Min. ad una temperatura di 56° C.

4. Il Fattore III inibisce la reazione d'intorbidamento per aggiunta di allergene al siero di sensibilizzati lasciato per 6-8 ore a temperature di 4° o 20° C. Questa inibizione è basata su un blocco specifico del Fattore II (per mezzo della componente B del Fattore III). Il Fattore III neutralizza l'Allergene (mediante la componente N del Fattore III).

5. Poichè la neutralizzazione dell'allergene è già dimostrabile nel siero di sensibilizzati fresco, mentre l'azione inibente sul Fattore II appare solo in vitro, vien fatta la distinzione tra Pro-Fattore III con componenti A e N nel siero fresco, e Fattore III con componenti B e N nel siero alcune ore dopo il prelievo. La componente A è il prestadio inattivo della componente B.

6. Il Fattore inibente venne finora riscontrato in tutti i sieri e plasma di pazienti sensibilizzati, mentre era assente nei sieri di controllo.

7. La reazione serologica d'intorbidamento venne praticata finora in 111 casi di allergia da medicinali, da inalazione o alimentare.

Summary

1. A system of allergy factors in serum is described by means of the specific turbidity reaction on serum of sensitized patients with allergen (method by *Hoigné, Grossmann, Storck*). Separation of serum factors is obtained by dialysis and heat-inactivation.

2. In addition to the factors responsible for the turbidity reaction: Factor I (specific, thermolabile) and factor II (unspecific), an inhibiting factor III (B + N) of the reaction is described.

3. Factor III (B + N) has two components, one called (B) inhibiting specifically factor II, the other called (N) neutralising allergen.

4. Component (N) is present in fresh and stored sensitized serum, component (B) can only be shown on serum stored for at least 6–8 hours at room-temperature, its precursor is called component (A).

5. Factor I and factor III (B + N) both are specific and, in contrast to the classical antibodies, dialysable through cellophane membrane. Consequently, they are not proteins.

6. The specific turbidity-reaction between serum and allergen is a valuable method for the identification of allergens «in vitro». It has been used on 111 cases with drug inhalation and food-allergies.

1. *Bordet, J.*: Ann. Inst. Pasteur **12**, 688 (1898). – 2. *Bordet, J.*, und *Gengou, O.*: Ann. Inst. Pasteur **15**, 290 (1901). – 3. *Cooke, R. A.*, *Barnard, J. H.*, *Hebald, S.*, und *Stull, A.*: J. exp. Med. **62**, 733 (1935). – 4. *Cooke, R. A.*: J. Allergy **15**, 212 (1944). – 5. *Harley, D.*: J. Path. Bact. **44**, 589 (1937). – 6. *Hoigné, R.*, und *Storck, H.*: Schweiz. med. Wschr. **83**, 717 (1953). – 7. *Hoigné, R.*, *Flückiger, P.*, *Flückiger, J.*, *Storck, H.*, und *Koller, F.*: Schweiz. med. Wschr. **84**, 1168 (1954). – 8. *Hoigné, R.*, *Grossmann, W.*, und *Storck, H.*: Schweiz. med. Wschr. **85**, 578 (1955). – 9. *Hoigné, R.*, *Grossmann, W.*, und *Storck, H.*: Helv. med. Acta **22**, 451 (1955); Int. Arch. Allergy **7**, Nr. 3, 184 (1955); Int. Arch. Allergy (im Druck). – 10. *Hoigné, R.*, *Loeliger, A.*, *Morandi, L.*, und *Flückiger, P.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 438 (1954). – 11. *Hoigné, R.*: Schweiz. med. Wschr. **85**, 1061 (1955). – 12. *Langner, P. H.*, und *Kern, R. A.*: J. Allergy **10**, 1 (1938). – 13. *Loveless, Mary Hewitt*: J. Immunol. **47**, 165 (1943). – 14. *Loveless, Mary Hewitt*: J. Immunol. **38**, 25 (1950). – 15. *Morawitz, P.*: Ergebn. Physiol. **4**, 307 und 370 (1905). – 16. *Prausnitz, C.*, und *Küstner, K.*: Zbl. Bakt., I. Abtlg. Orig. **86**, 160 (1921). – 17. *Scully, Margaret*, *Rachemann, A.*, und *Francis, M.*: J. Allergy **12**, 549 (1940). – 18. *Sherman, W. B.*: J. Immunol. **40**, 289 (1941). – 19. *Storck, H.*, und *Hoigné, R.*: Dermatologica (Basel) 1956 (im Druck).

Frau *J. Flückiger* sei für die Hilfe bei den Laboratoriumsuntersuchungen bestens gedankt.