

• (Aus dem Institut für allgemeine Pathologie zu Moskau).

Zur Lehre von dem Mechanismus des anaphylaktischen Shocks.

Von

Prof. G. P. Ssacharoff.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. März 1926.)

Bekanntlich wurde bis zur letzten Zeit die Erklärung für die Anaphylaxie in der Intoxikation gesucht. Erst später begann sich die physikalisch-chemische Theorie Bahn zu brechen, und in neuester Zeit hat die von *Werigo*¹⁾ hervorgehobene mechanische Theorie Aufsehen erregt. In vorliegender Mitteilung beabsichtigen wir hauptsächlich letztere zu berühren, obgleich einiges, was in bezug auf die mechanische Theorie in Erwähnung gebracht wird, auch für die physikalisch-chemische gewissermaßen nicht gleichgültig ist.

Trotz des großen Unterschieds im Ausgangspunkt und in der Argumentation weisen die beiden letzten Theorien auch Berührungs punkte auf: in beiden Theorien wird das bei anaphylaktisierten Tieren den Tod herbeiführende Moment der Verlegung der Lungencapillaren zugeschrieben, mit dem Unterschiede nur, daß die mechanische Theorie den Mechanismus dieser Erscheinung in einer sozusagen größeren Form — in der Form von Gefäßthrombose durch *gewöhnliches* Präcipitat samt einer großen Menge von an diese Stellen herangelockten Leukocyten darstellt, die physikalisch-chemische Auffassung aber deutet, wenigstens in einer ihrer Befunde*), diese Fassungen auf etwas andere Weise: sie faßt diese Erscheinung als Labilisation und Flokulation der Kolloide auf, wobei die sich bildenden Flokulate so delikat und fein sind, daß sie nur unter Zuhilfenahme von besonderen Apparaten (Ultramikroskop, sog. „Nepheloskop“) wahrgenommen werden können.

*) Hier kommt hauptsächlich die Theorie von *Kopaczewski*²⁾ in Betracht, aber es werden auch andere Ansichten vernommen. So wird nach *Lumière*³⁾ der anaphylaktische Shock durch eine Schädigung des Gefäßendothels und durch das selbe auch des vasomotorischen Zentrums mittels Flokulaten hervorgerufen, mit nachfolgender Massenendotomisierung der Gefäße auf dem Splanchnicusgebiet und Herabsetzung des Blutdrucks.

Es würde sich uns die Möglichkeit bieten, eine Prüfung sowohl der einen als auch zum Teil der anderen Theorie in dem Falle vorzunehmen, wenn wir statt der gewöhnlichen Sensibilisation des Tieres künstlicherweise Bedingungen für eine Massenpräcipitation, besonders im kleinen Kreislauf, schaffen würden, wobei hier ein Eintreten des Shocks und des Todes unter solchen Verhältnissen für die Theorie und das Fehlen dieser Erscheinung gegen dieselbe sprechen würde.

Zu diesem Zweck würde es scheinbar genügen, eine Reihe von Meerschweinchen durch ein fremdartiges Serum zu immunisieren und nach Erhaltung genügend stark wirkender Präcipitine das ihnen nun entnommene Serum ins venöse System Tieren derselben Art einzuführen, von denen das Antigen stammt.

Man könnte auch auf andere Weise verfahren, z. B. eine ganze Reihe von Kaninchen durch Pferdeserum immunisieren, das auf solche Art erhaltene präcipitierende Serum ins Blut eines normalen Kaninchens einführen und gleich darauf demselben Kaninchen auch das Pferdeserum einverleiben.

Beachtenswert ist, daß schon *Arthus* in dieser Richtung versucht hatte, ein Resultat zu erlangen, und das von ihm gewonnene war negativ; gegen eine solche Versuchsanstellung sprach sich jedoch *Kopaczewski* folgendermaßen aus: im ersten Fall soll zu wenig Präcipitin eingeführt worden sein („homöopathische Dosen“ nach dem Ausdruck des Autors), und im zweiten Falle sollen die Sera *viel zu vorsichtig* (wie das bei Einspritzung in die Ohrenvene des Kaninchens üblich ist), *allmählich* und *langsam* eingeführt worden sein, was gleichsam derartige Verhältnisse schuf, welche denjenigen entsprachen, wo kurz vor Einspritzung einer den Shock bedingenden Gabe eine viel geringere Gabe, die keinen Shock hervorrufen kann, beigebracht wurde, wobei dann bekanntlich eine Desanaphylaktisation eintritt.

Letztere Erwägung erschien uns persönlich eigentlich wenig glaubwürdig, trotzdem war, infolge der laut gewordenen Entgegnungen, zur Lösung dieser Frage eine derartig veränderte Versuchsanstellung erforderlich, um in beiden Fällen die Möglichkeit von Zweifeln solcher Art auszuschließen. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, gedachten wir in der 1. Versuchsreihe den Kaninchen das präcipitierende Serum nicht von einem, sondern von mehreren Meerschweinchen (folglich in größerer Menge) einzuspritzen und in der 2. sowohl das Präcipitin als auch das Antigen nicht in die Ohrenvene, sondern in die V. jugularis mittels Kanüle möglichst rasch einzuführen.

Da es dennoch, angesichts der oben erwähnten Erwiderungen, selbstverständlicher wäre, wenn wir uns bestreben würden, uneingeschränkt über größere Quanta aktiver Sera zu verfügen, so stellten wir als Ergänzung zur 1. Versuchsreihe noch eine 3. an, wo, statt einer Immuni-

sation der Meerschweinchen durch Kaninchenserum, eine Immunisierung der Kaninchen durch Meerschweinchenserum stattfand, das präcipitierende Serum aber den letzteren einverleibt wurde.

Daneben war es interessant, uns zu überzeugen, ob auch das ins Blut eingeführte, schon fertige Präcipitat tatsächlich keinen Shock veranlassen würde; endlich hatten wir eine ganze Reihe von Versuchen in einer anderen Richtung angestellt: wir anaphylaktisierten Kaninchen durch kleine Pferdeserumgaben, um im weiteren einen Shock hervorzurufen; beim endgültigen Einführen des Antigens schrieben wir sowohl den arteriellen Blutdruck im System des großen Kreislaufs als auch den Blutdruck in der rechten Herzkammer auf mit der Berechnung, daß, wenn der anaphylaktische Schock faktisch durch die Lungenkapillarenverlegung bedingt wäre, wir im entsprechenden Moment einen scharfen Anstieg des Blutdrucks in der rechten Herzkammer als Reaktion auf das im kleinen Kreislauf vorhandene Hemmnis für den Blutstrom beobachten müßten; ein ähnliches Bild erhalten wir z. B. beim Versuch mit Verschluß der Lungenarterie oder Embolie der Lungencapillaren durch Lycopodiumsamen. Bei den Kaninchen gelingt es leider, wie bekannt, durchaus nicht immer, einen Shock zu erzeugen, die Meerschweinchen aber sind ihrer Größe wegen für solche Versuche wenig zu gebrauchen.

Wir experimentierten auf diese Weise in 5 Richtungen, wobei wir folgende Ergebnisse erzielten.

1. Versuchsreihe. 14 großen Meerschweinchen wurde 4 mal in Zwischenräumen von 5—6 Tagen zu je 3—4 ccm normalen Kaninchenserums in die Bauchhöhle eingespritzt. Einige Zeit nach Beendigung der Immunisation wurden die Meerschweinchen auf Präcipitengehalt geprüft: 5 von ihnen wurden wegen ungenügender Präcipitation beiseite gelassen, die übrigen 9 aber zum Experiment verwandt. Die Serumstärke schwankte in gewissen Grenzen, jedoch im Durchschnitt wies sie folgende Ziffern auf: 1 : 1000 — deutliche Reaktion nach 2—5 Min.; bei einigen beinahe sofort; 1 : 10 000 — in einigen Fällen bemerkbare Wirkung nach 10—15 Min., in anderen schwache Wirkung. Danach wurde drei 1500—1800 g schweren Kaninchen in die Ohrenvene zu je 10 ccm eines gemischten präcipitierenden Serums eingeführt. Ergebnis — gar keine Reaktion.

2. Reihe. 8 Kaninchen wurden durch normales Pferdeserum immunisiert; dann auf Präcipitin geprüft. Tadelloses Serum bei 5 Kaninchen, die übrigen erwiesen sich als untauglich.

Die Serastärke war folgende: 1 : 1000 erzeugte bei 4 Tieren einen fast sofortigen Effekt und nur bei einem Kaninchen erst nach 5 Min. Ein Serum war besonders reaktionsfähig: 1 : 1000 — augenblicklicher Effekt; 1 : 5000 — ebenfalls sehr schnell; 1 : 30 000 erzeugte nach

15 Min., wenn auch einen schwachen, so doch noch wahrnehmbaren Effekt. Es wurden aktiveres Sera angewandt: 4, noch keinem Experiment unterworfenen, 1500—2400 g schweren Kaninchen wurden mittels Kanüle in die freipräparierte V. jugularis sehr rasch, eins nach dem anderen, folgende Einspritzungen verabfolgt:

| | | | | | | | | |
|-------------|-------|-----------|--------|-------------------|--------|------------------|---|---|
| Im 1. Falle | 8 ccm | präcipit. | Serums | und gleich darauf | 10 ccm | Normalpferdeser. | | |
| „ 2. „ | 15 | “ | “ | “ | “ | 12 | “ | “ |
| „ 3. „ | 15 | “ | “ | “ | “ | 20 | “ | “ |
| „ 4. „ | 15 | “ | “ | “ | “ | 35 | “ | “ |

In sämtlichen Fällen fehlten jegliche, an den Shock erinnernde Symptome. Im letzten Falle trat einige Zeit nach der Injektion eine Depression auf, aber es muß berücksichtigt werden, daß das eingeführte Serumquantum hier 50 ccm, d. h. ungefähr die Hälfte der gesamten Blutmenge, betrug.

3. Reihe. 5 Kaninchen wurden durch Meerschweinchenserum immunisiert. Von ihnen wählte man 2 mit aktiverem Serum. Präcipitationsstärke: 1 : 1000 — deutliche Reaktion nach 1 Min.; 1 : 10 000 — nach 10—12 Min. nicht stark, jedoch bemerkbar. Erst wurde der Versuch nur mit einem dieser Sera angestellt, wobei einem Meerschweinchens ins Herz 3 ccm und dem anderen in die Bauchhöhle 13 ccm eingespritzt wurden.

Ergebnis: Beide Meerschweinchens in einem schweren Zustande: Depression, Hemiparese der hinteren Extremitäten; das erste Tier zeigte Atmungsbeschleunigung. Der Tod trat beim ersten Meerschweinchens nach einer Stunde, beim zweiten nach 5 Stunden ein. Die Sektion des zweiten Meerschweinchens ergab flüssiges Blut, an mehreren Stellen Ecchymosen; Lungenemphysem*).

3 ccm desselben Serums wurden einem neuen Meerschweinchens aus Versehen statt in das Herz in die Brusthöhle eingespritzt. Der Tod erfolgte nach 72 Stunden. Bei der Autopsie der gleiche Befund, jedoch schwächer ausgeprägt. Die Lungen wurden zwecks mikroskopischer Untersuchung entnommen. Auf den Schnitten Stasen, Ödem, sonst keine anderen Erscheinungen**).

Das andere präcipitierende Serum wurde gleichfalls an 2 Meerschweinchens geprüft, wobei eins von ihnen 7 ccm und das andere 10 ccm dieses Serums in die Bauchhöhle erhielt. Im Resultat keine scharf ausgesprochenen Erscheinungen; die Meerschweinchens waren nur die ganze Zeit über traurig, nahmen keine Nahrung zu sich und blieben wenig beweglich. Es sind fast gar keine Krämpfe und Parese

*) Das erste Meerschweinchens konnte leider nicht seziert werden, da seine Leiche aus Verschen vorzeitig vernichtet worden war.

**) Herrn Dr. B. N. Mogilnitzki spreche ich hier für seine Hilfeleistung bei Anfertigung der Präparate meinen herzlichsten Dank aus.

verzeichnet worden; nur bei einem der Tiere konnte etwa 3 mal ein leichtes Einknicken der Hinterbeine beobachtet werden. Am nächsten Tage wurden beide tot vorgefunden.

Die Sektion ergab das übliche Bild: stark ausgesprochenes Lungen-

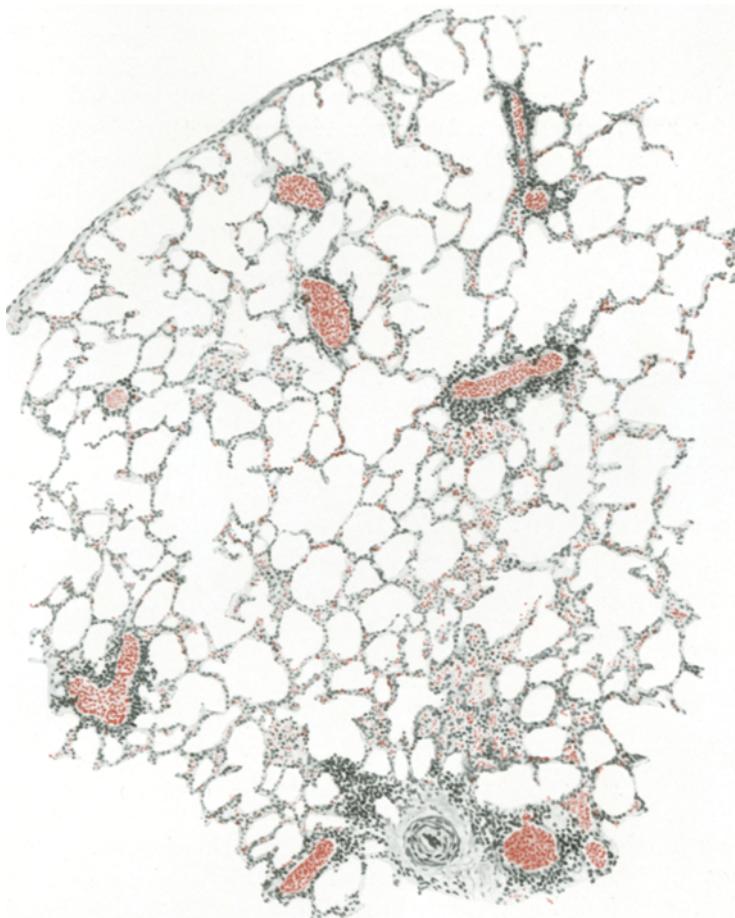


Abb. 1. Die Meerschweinchenlunge. Schwache Vergrößerung. (Zeiss AA.)

emphysem, stellenweise Ecchymosen. Die Lungen wurden zwecks mikroskopischer Untersuchung total entnommen (Serienschnitte).

An den Schnitten überaus ausgesprochene Hyperämie und an manchen Stellen Ödem, aber es sind fast gar keine Stasen wahrzunehmen (die einzelnen Erythrocyten sind gut sichtbar). Es fällt auf, daß die Gefäße von einer ziemlich starken Proliferation umringt sind (s. d. Abb. 1 u. 2).

Da aber das Kaninchenserum auch an und für sich für die Meerschweinchen toxisch sein könnte, so wurde es erstens bei den soeben erwähnten Versuchen absichtlich, obwohl in einem frischen, so doch nicht in einem ganz frischen Zustand (ein 2tägiges im 1. Versuch und ein 4tägiges im 2. Falle) angewandt, und zweitens wurden Vergleichsversuche auch mit normalem Kaninchenserum an 5 Meerschweinchen folgendermaßen angestellt: 2 Meerschweinchen wurde in den Peritonealraum ein 2tägiges Serum in der Menge von 5 ccm in einem Falle und von 9 ccm im zweiten Falle, den anderen 2 Meerschweinchen ein 4tägiges Serum zu je 10ccm und dem 5. auch 10ccm eines 3wöchentlichen Serums eingespritzt.

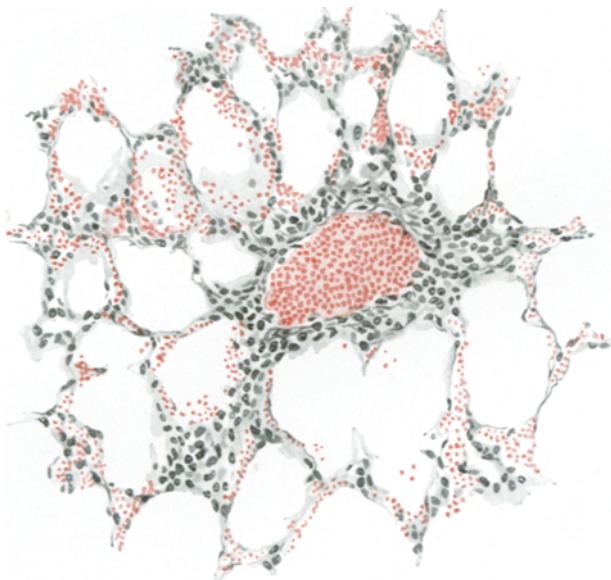


Abb. 2. Dasselbe bei stärkerer Vergrößerung. (Zeiss DD.)

Das Ergebnis war folgendes: bei den Meerschweinchen, welche ein 2 Tage altes Normalserum erhalten hatten, zeigten sich dieselben Erscheinungen wie bei denen, welchen präcipitierendes Serum einverleibt wurde, d. h. Betäubung, Paresen usw.; doch im Gegensatz zu den letzten Meerschweinchen erholten sich die ersten, und erst viel später (nach 9 Tagen) trat bei einem der Versuchstiere ganz unerwartet der Tod ein. Die Autopsie ergab hier ebenfalls Lungenemphysem, jedoch an den Lungenschnitten gewahrten wir neben Stasen auch pneumonische Herde; dieser Komplikation muß scheinbar auch der Tod zugeschrieben werden.

Dieselben Symptome wurden, wenn auch vielleicht in etwas geringerem Grade, bei den 2 anderen Meerschweinchen, welche 4tägiges Serum

erhalten hatten, beobachtet, und nur beim 5. (3 wöchentliches Serum) erzeugte unsere Manipulation nur Depression; dieselbe verlief aber sehr schwer und dauerte 6—7 Stunden.

Danach erholten sich sämtliche Meerschweinchen: folglich ging von 5 Meerschweinchen nur eins zugrunde, dabei aber erst nach 9 Tagen, und der Tod erfolgte scheinbar aus einer nicht hierher gehörenden Ursache.

4. Reihe. 9 ccm eines stark präcipitierenden Antipferdkaninchenserums wurden *in vitro* mit 20 ccm Pferdeserum in der Verdünnung von 1 : 2 vermischt. Die Probe ergab reichliches Präcipitat. 25 ccm eines solchen, leicht durchgemischten Präcipitats wurden mittels einer genügend breiten Kanüle einem 1750 g schweren Kaninchen in die V. jugularis eingeführt. Es blieben jegliche Erscheinungen aus. Dieser Versuch wurde 2 mal mit demselben Resultat wiederholt.

5. Reihe. 8 Kaninchen sind der Anaphylaktisation mittels einer ganzen Reihe von subcutanen Einspritzungen kleiner Pferdeserumdosen unterzogen worden (zu je 0,1—0,2 ccm 6 mal mit Intervallen von 5—6 Tagen). Danach führte man nach 4—5 Wochen eine große Dosis desselben Serums (2—3—4 ccm) in die V. jugularis mittels einer zweischenklig hohlen, in die rechte Herzkammer eingeführten Sonde ein. Der andere Schenkel der Sonde wurde mit dem Kymographion zwecks Aufschreibung des Blutdrucks in der rechten Herzkammer vereinigt. Gleichzeitig registrierte man auch den Druck in der Art. carotis.

Wir benutzten 6 Kaninchen: nur bei dreien von ihnen erfolgte Shock und Tod. Die Sektion wies dasselbe bekannte Bild auf: flüssiges Blut, stellenweise Ecchymosen, ausgesprochenes Lungenemphysem (Emphysema bullosum).

Bei der mikroskopischen Untersuchung (Serienschnitte) verzeichneten wir bei einem Kaninchen Stasen, die aber nicht so stark ausgeprägt waren, wie bei den Meerschweinchen; beim anderen Tier finden wir neben Stasen auch solche Stellen vor, wo die Gefäße bei weitem nicht mit Blut verstopft sind. Außerdem sind hier Spuren eines chronischen Prozesses vorhanden: Lungenkarnifikation, scheinbar durch venöse Stauung bedingt; stellenweise Hämosiderin; Blutergüsse in die Bronchien; beim 3. Tier endlich gewahren wir auch Stasen und anbei Gefäße, deren Durchgängigkeit gut erhalten ist. Außerdem kann eine interessante Einzelheit vermerkt werden: an manchen Stellen sind Leukocytenanhäufungen wahrnehmbar, die jedoch keine entfernteste Ähnlichkeit mit denen aufweisen, welche uns eine Gefäßverstopfung annehmen lassen könnten (s. d. Abb. 3. u. 4).

Der Hauptfaktor ist jedoch in den kymographischen Kurven enthalten. Wie aus den beigefügten Kymogrammen ersichtlich, beginnt der Druck in der rechten Herzkammer vom Augenblick der intravenösen



Abb. 3. Die Lunge des Kaninchens Nr. 3. (Zeiss AA).

Einführung des Pferdeserums bei den anaphylaktisierten Kaninchen zu steigen, diese Steigung dauert fast bis zum Tode fort, und nur kurz vor ihm fällt der Blutdruck kritisch ab (s. d. Kymogr. 1, 2, 3).

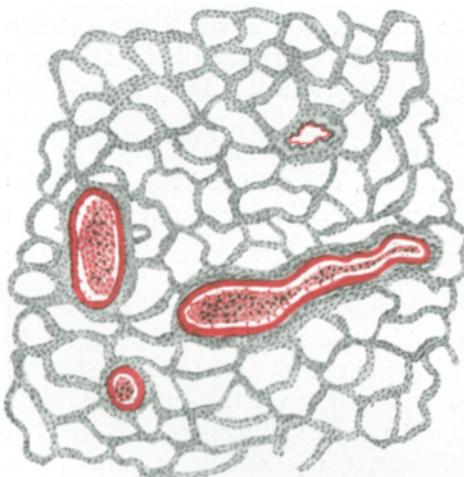


Abb. 4. Dasselbe. Anderes Präparat. (Zeiss AA).

lich sind, daß man von einem völligen Verschluß der Lungenkapillaren reden dürfte. Es sind auch Stasen in den Lungengefäßen vorhanden, dieselben sind sogar sehr diffus verbreitet; aber erstens ist das

Dieser Abfall ist jedoch nicht bedeutend und kann seiner Stärke nach jedenfalls mit der entsprechenden Reaktion des rechten Herzens beim Experiment mit Verschluß der Lungenarterie nicht verglichen werden. Was bedeutet diese Erscheinung? Augenscheinlich zeugt sie davon, daß, obschon gewisse Hemmnisse im kleinen Blutkreislauf unter vorliegenden Verhältnissen bestehen, sie jedoch scheinbar nicht so beträchtlich sind.

Gefäßlumen stellenweise nicht verstopft, und zweitens gibt uns gerade der Vergleich des pathologisch-histologischen Bildes mit der kymographischen Kurve Anlaß, zu glauben, daß diese Stasen sich entweder nicht auf einmal, sondern allmählich gebildet haben, so daß im Laufe eines bestimmten Zeitraums die Möglichkeit eines Ausgleichs sowohl seitens der noch offen gebliebenen Capillaren als auch seitens des rechten Herzens aufrecht erhalten wurde, jedoch ohne zu hohe Anforderungen an letzteres; oder — was noch viel wahrscheinlicher ist — stellen diese Stasen eine agonale Enderscheinung dar, d. h. sie sind nicht Ursache, sondern nur Vorboten des nahen Todes. Mit anderen Worten hat dies alles den Anschein, als wäre zunächst laut dem Gesetz einer früh auftretenden Erschöpfung der intensiver arbeitenden Organe eine Schwäche des linken Herzens eingetreten, und als wäre dadurch eine Stauung im kleinen Kreislauf mit nachfolgender Reaktion seitens des rechten Herzens entstanden. Und in der Tat ist aus den 2 angeführten Kymogrammen deutlich zu ersehen, daß der arterielle Blutdruck im großen Kreislauf einige Zeit vor Funktionseinstellung der rechten Herz-Kammer zu sinken begonnen hat.

Diese Deutung steht mit den Befunden von *P. P. Awerjanoff*⁴⁾, welcher, nur an Hunden experimentierend, dieselben Schlüsse folgerte, in vollem Einklang;

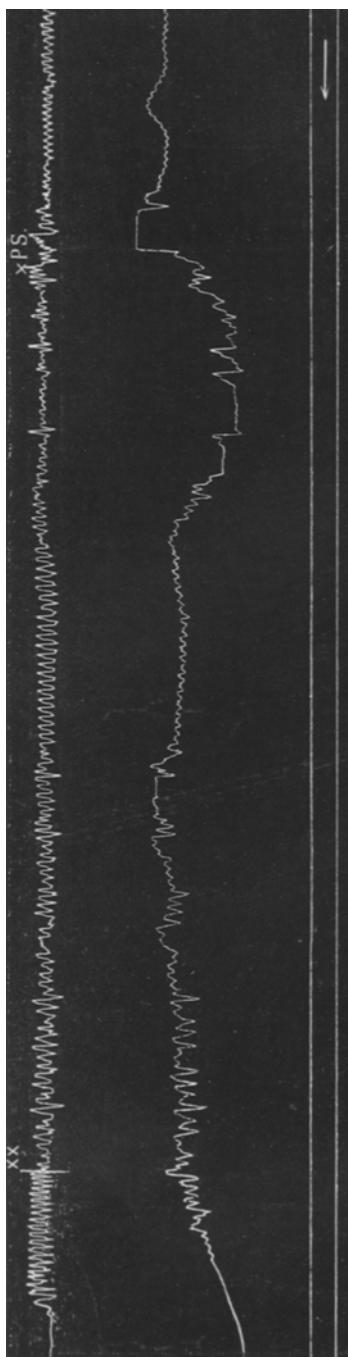


Abb. 5. (Kymogr. 1.) Untere Linie: Druck in der Art. carotis, Obere Linie: Druck in der rechten Herz-Kammer. Bei PS = Einführung des Pferdeserums. Bei (xx) = Einstellung des Kymographion auf 5 Min.

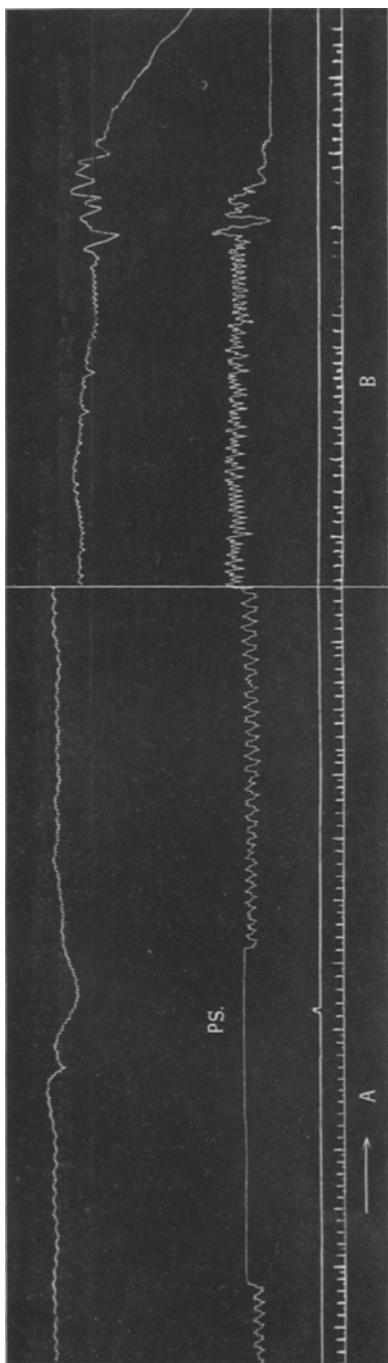


Abb. 6. (Kymogr. 2.) Obere Linie: Druck in der Art. carotis. Untere Linie: Druck in der rechten Herzkammer. PS = Injektionsmoment des Pferdeserums. m = Mors. A = Beginn, B = Schluß des Experiments. Die gerade Linie ist hier dadurch entstanden, daß das mit dem Kymographen verbundene Röhrchen zur Zeit der Serumabführung lagert war, um evtl. Herausstoßen des Serums in der Richtung vom Herzen zu verhindern.

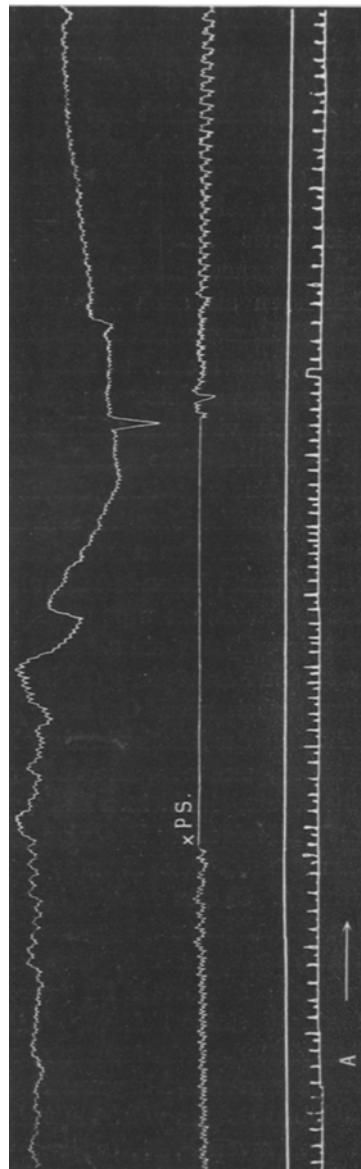


Abb. 7. (Kymogr. 3.) Obere Linie: Druck in der Art. carotis. Untere Linie: Druck in der rechten Herzkammer. PS = Injektionsmoment des Pferdeserums. A = Beginn des Versuches. B = Verstopfung. PS = Injektionsmoment des Pferdeserums. Die diesen

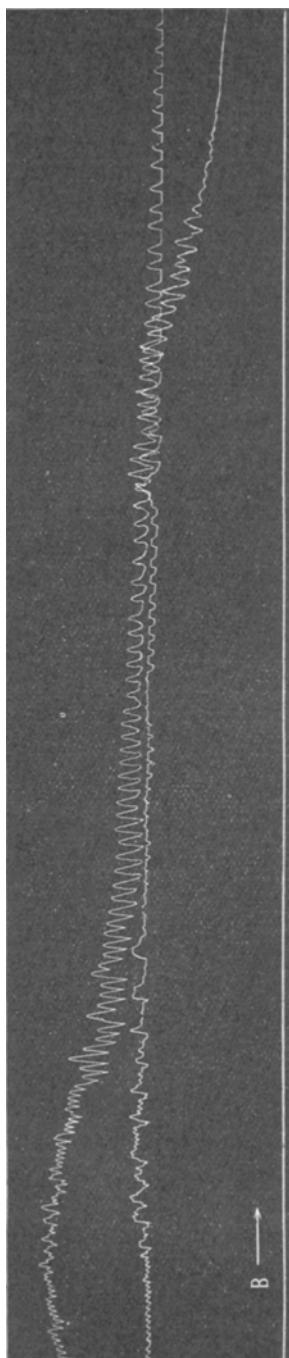


Abb. 7a.

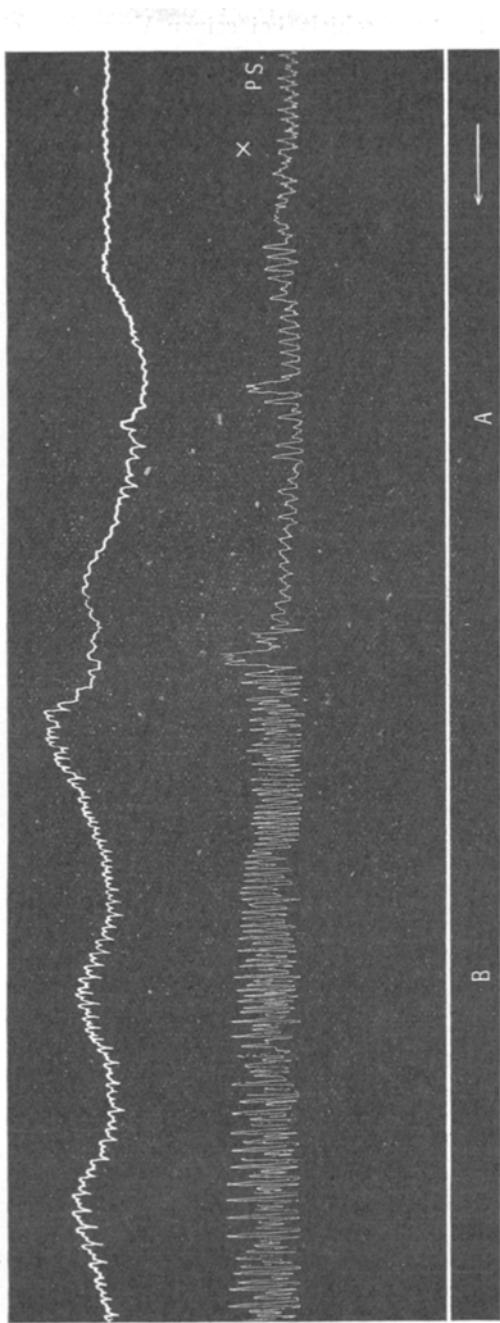


Abb. 8. (Kymogr. 4.) Obere Linie: Druck in der Art. carotis. Untere Linie: Druck in der rechten Herzkammer A = Beginn, B = Schluß des Experiments.

letzterer erhielt bei seinen Versuchen eine höchst geringe Reaktion seitens des rechten Herzens, und das Sinken des arteriellen Drucks im großen Kreislauf lief parallel mit dem Sinken im linken Ventrikel. Die unbedeutende Reaktion seitens des rechten Herzens könnte vielleicht mit einem Abschwächen des letzteren in Zusammenhang gebracht werden, ebenso wie z. B. auch bei den Experimenten mit infektiöser Perikarditis die Asphyxie keine genügend starke Reaktion des Herzens hervorrufen kann. Diese Abschwächung findet allem Anschein nach tatsächlich beim anaphylaktischen Shock statt; darauf weist unter anderem auch einer unserer Versuche hin, wo ein wiederholtes Einführen von Pferdeserum bei einem anaphylaktisierten Tiere keinen tödlichen Ausgang bedingte, dabei aber, was von Interesse ist, die Herzreaktion viel deutlicher ausgeprägt war als bei den 3 Kaninchen, bei welchen ein Shock und der Tod ausgelöst wurde. In diesem Falle war auch ein Hemmnis im kleinen Kreislauf vorhanden, es war jedoch nur ein vorübergehendes, und die ausgleichenden Kräfte des Organismus haben es besiegt (s. d. Kymogr. 4).

Aber wenn dem so ist, so muß wiederum als unmittelbare Todesursache unter den erwähnten Verhältnissen eine primäre Herzaffektion und nicht die Verstopfung der Lungencapillaren gelten, oder es muß wenigstens nicht nur diese für entscheidend angesprochen werden.

Jedenfalls begegnen wir weder bei den Experimenten an Kaninchen noch bei den früheren Versuchen an Meerschweinchen nirgends auch nur einer Andeutung multipler Thrombosen der Lungengefäße durch Leukocyten*), wovon *Werigo* schreibt.

Indem wir uns jetzt der summarischen Übersicht der gewonnenen Ergebnisse zuwenden, müssen wir folgendes in Berücksichtigung ziehen.

Von 5 Meerschweinchen, welchen präcipitierendes Kaninchenserum eingespritzt wurde, sind alle, wenn auch in verschiedenen Zeiträumen (nach 1 Stunde, nach mehreren Stunden, ja selbst nach 60 Stunden) umgekommen; von 5 Meerschweinchen, welchen Normalkaninchenserum eingespritzt wurde, ist nur eins gestorben, doch scheinbar aus anderweitiger Ursache (Pneumonie), so daß man eigentlich behaupten kann, daß das Serum an und für sich keinen einzigen Todesfall herbeigeführt hat.

Wir müssen daher dem präcipitierenden Kaninchenserum die größere toxische Wirkung im Vergleich zum Normalserum zuerkennen; dieser Umstand könnte auf den ersten Blick von den Anhängern der mechanischen Theorie des anaphylaktischen Shocks zu ihren Gunsten ausgelegt werden. Wenn man sich aber beim Vergleich der Tatsachen in

*) Einige Leukocytenanhäufungen sind bei einem Kaninchen stellenweise beobachtet worden, wie wir das bereits erwähnten, aber von „Leukocytenpfropfen“ kann hier nicht die Rede sein.

den Stand der Dinge tiefer hineindenkt, so kommt man zu einem anderen Schluß.

Abgesehen von einem Fall, wo keine Autopsie vorgenommen wurde, sind von 4 durch präcipitierendes Serum umgekommenen Meerschweinchen bei 2 Exemplaren, d. h. in der Hälfte der Fälle, nicht nur keine Leukocytenthromben, sondern auch keine stark ausgeprägten Stasen, sondern nur eine starke ausgesprochene Hyperämie und eine eigenartige Wucherung, hauptsächlich um die Gefäße herum, vermerkt worden. Wir glauben, daß diese Erscheinung eher zugunsten einer Intoxikation als für etwas anderes zeugt (beides, d. h. sowohl Hyperämie wie auch Wucherung, als Reizsymptome).

Anderseits sind die Versuche an Kaninchen in der Hinsicht demonstrativer, daß hier die Sera, die einen Shock hätten auslösen können, direkt in den kleinen Kreislauf eingeführt wurden, und daß dort, wo ein Shock zustande kam, der Tod viel rascher eintrat (nach 10 Min. in einem Falle; nach einer Viertelstunde und nach 35 Min. in den 2 anderen Fällen); jedoch diese Versuche ergaben ein Resultat, welches uns Zweifel an dem Vorhandensein unüberwindlicher Hemmnisse im kleinen Kreislauf im Augenblick des Shocks einflößte und im Gegenteil den Shock unter für das Entstehen solcher Hemmnisse sehr günstigen Verhältnissen vermissen ließ.

Jedoch hier könnte vielleicht ein Zweifel laut werden, ob solche Verhältnisse tatsächlich bei unseren Versuchen stattgefunden haben. Es genügt nicht, würde man vielleicht sagen, beim Versuch an einem Tiere das Vorhandensein von präcipitierenden Eigenschaften in dem einzuführenden Serum festzustellen; es wäre auch nicht hinreichend, den Grad seiner Aktivität zu wissen; es ist erforderlich, außerdem auch die Mengenverhältnisse in Betracht zu ziehen, da, wie bekannt, im Zusammenhang mit diesen Bedingungen gelegentlich auch eine Ablenkung der Präcipitinwirkung möglich sein kann.

Derartige Einwände könnten vielleicht der 2. Reihe unserer Versuche gelten.

Wir hatten dieses vorausgesehen und dachten sogar eine Zeitlang uns durch folgenden speziellen Vergleichsversuch dagegen zu wappnen: einem Kaninchen wurden eins nach dem anderen 15 ccm präcipitierenden Serums und 20 ccm Antigen eingeführt; im Organismus eines 1500 g schweren Kaninchens werden beide Flüssigkeiten etwa um 100 mal verdünnt; bei denselben quantitativen Wechselbeziehungen und mit denselben Ingredienzien könnte auch ein Versuch *in vitro* angestellt werden.

Jedoch schien uns im Endschluß ein solcher Kontrollversuch überflüssig zu sein, da vor dem Experiment der Titer des präcipitierenden Serums an einer ganzen Reihe von Verdünnungen bestimmt wurde,

unter letzteren waren übrigens auch solche vorhanden, welche der obenerwähnten nahestanden, sich jedoch nur in bezug auf den Charakter des verdünnenden Milieus*) unterschieden. Wir glauben auf diese Weise nicht, daß hier Grund zu Resultatswidersprüchen bei einer Prüfung des präcipitierenden Serums *in vitro* und der *in vivo* angestellten Versuche vorliegt, wenn nur . . . ja, wenn nur überhaupt unter solchen Verhältnissen eine Präcipitation im lebenden Organismus stattfinden kann, doch dieses gerade bedarf einer Bestätigung und wird von den Anhängern der mechanischen Theorie des anaphylaktischen Shocks außer acht gelassen.

Der Gedanke an eine mögliche Gefäßverstopfung durch Präcipitat oder wenigstens auf Grund der Präcipitation**) hat auch uns vor vielen Jahren, als wir zum erstenmal mit den Erscheinungen der Anaphylaxie in Berührung gerieten, beschäftigt; das war zu der Zeit, als diese Frage noch keine Erörterung in der Literatur hervorgerufen hatte***) ; die entsprechenden pathologisch-histologischen Untersuchungen, welche durch uns damals unter Anteilnahme des verstorbenen pathologischen Anatomen *Albrecht* unternommen wurden, haben aber keine einigermaßen überzeugende Hinweise zugunsten einer solchen Vermutung ergeben. Auch eine ganze Reihe von kompetenten Verfassern verneinen aufs entschiedenste die Möglichkeit einer Bildung von Präcipitinen im lebenden Organismus [*Wolff-Eisner, Michaelis, Oppenheimer, Rostoski⁶⁾*].

Selbst wenn man die Möglichkeit einer Bildung von Präcipitaten in den Gefäßen zuläßt, darf man bei Wertschätzung der Bedeutung dieses Moments im anaphylaktischen Schock doch nicht das Vorhandensein von ziemlich wichtigen Ausgleichsvorrichtungen im Organismus für den Kampf mit den unter solchen Verhältnissen etwa auftretenden Hemmnissen, speziell im kleinen Blutkreislauf, außer acht lassen: zu dieser Vorrichtung gehört außer der compensatorischen Tätigkeit des rechten Herzens noch die außerordentliche Labilität der Lungencapillaren, welche, wie wir es seit den Versuchen von *Cohnheim* und *Lichtheim* wissen, eine Ausschaltung der Hälfte der Blutbahn dieses Gebiets ohne bedrohliche Folgen für den Gesamtorganismus ermöglicht.

Vom Standpunkt einer derartigen Vorrichtung könnte man sogar im Falle einer Bildung von Präcipitaten in den Gefäßen eine Erklärung

*) Derselbe Einwand könnte natürlich auch hinsichtlich der 1. Serie unserer Experimente gelten, aber dazu wäre, wie wir glauben, noch weniger Grund vorhanden.

**) Darunter versteht man ebensolche, möglicherweise auf die Präcipitation folgende Veränderungen im Sinne *Werigos*.

***) Wir vermuteten zu der Zeit eine Verstopfung nicht der Lungengefäße, sondern der Gefäße lebenswichtigerer Organe, und zwar des verlängerten Marks.

finden für die auf den ersten Blick gleichsam paradox erscheinende Tatsache, daß bei einem unserer Experimente das Kaninchen, nachdem es direkt ins Blut große Quanten sowohl des präcipitierenden Serums als auch des Antigens, im ganzen eine außerordentlich große Flüssigkeitsmenge, erhalten hatte (ungefähr die Hälfte seiner gesamten Blutmenge), nicht nur am Leben geblieben ist, sondern auch keine anderen Symptome außer Erscheinungen einer künstlichen Plethora aufgewiesen hat.

Es könnte vielleicht noch ein Einwand betreffs unserer Versuche erhoben werden: Man könnte darauf hinweisen, daß ja bei unseren Versuchen immerhin kein blitzartiger Shock eingetreten sei, und daß das von der mechanischen Theorie hervorgehobene Moment gerade hauptsächlich in diesen sehr deutlichen, typischen Fällen seine Bedeutung bewährt.

Gesetzt den Fall, es sei so; doch dann entsteht die Frage: weshalb wird kein blitzartiger Shock unter für eine Massenpräcipitation günstigen Verhältnissen ausgelöst, wenn es sich hier nur um die letztere handelt?

Zum Schluß noch einiges über die physikalisch-chemische Theorie des anaphylaktischen Shocks.

In der vorigen Darstellung behielten wir ausschließlich die mechanische Theorie im Auge, jedoch, wie wir das am Anfang eingeschränkt haben, gilt das anlässlich dieser Ausgesagte auch jener. Wenn tatsächlich bei der Deutung des anaphylaktischen Shocks vom Standpunkt einer Lungencapillarenverstopfung durch grobe Präcipitation Schwierigkeiten aufkommen, so fragt es sich, ob man ohne weiteres sich mit einer Hinweisung auf die Bildung von *feinen* Flockenbildungen in den Capillaren, welche nur mittels Ultramikroskops wahrzunehmen sind, begnügen solle?

Wir beabsichtigen jedoch keinesfalls, uns mit der physikalisch-chemischen Theorie auf so einfache Weise abzufinden. Die physikalisch-chemische Theorie verdient die größte Aufmerksamkeit schon dadurch, daß sie mit der allgemeinen Richtung des medizinischen Status quo in Einklang steht. Diese Theorie imponiert auch jetzt noch durch eine Reihe von außerordentlich wertvollen Anweisungen und Beobachtungen. Wer weiß deshalb, wie das letzte diesbezügliche Schlußwort in nächster Zukunft lauten wird? Diese Theorie keinesfalls im ganzen zu verwerfen, sondern gelegentlich hier nur auf einige Widersprüche hinzuweisen — das war unsere Absicht.

Beiläufig noch einiges über Präcipitate und Flockenbildung im Blut.

Oben sprachen wir einige Zweifel aus betreffs Bildung von groben Niederschlägen in der Blutbahn sowohl bei Einführung von präcipitierenden Sera in den Organismus als auch bei Anaphylaxie. Anderseits besteht der Organismus aus Kolloiden, und die Flockenbildung bildet die aller-

gewöhnlichste Erscheinung im Leben der Kolloide. Es kann hier folglich nicht von einem Bestreiten der Möglichkeit einer Flockenbildung im lebenden Organismus überhaupt, sondern von einem Leugnen der Bildung *grober* Niederschläge im Blutstrom die Rede sein, am Ende auch nicht so viel davon als von der Frage, ob eine derartige Präcipitation, im Falle sie unzweifelhaft beim anaphylaktischen Shock zugegen ist, den Tod mittels Verschluß der Lungencapillaren auslösen kann.

Die in vorliegender Arbeit angeführten Tatsachen veranlassen uns, an einer solchen Vermutung zu zweifeln, aber durch dieselben wird noch die Möglichkeit einer anderen Lösung dieses Problems und dabei in Hinblick auf die physikalisch-chemische Theorie die Annahme einer intracellulären Labilisation der Kolloide, mit einem nachfolgenden Einbüßen der Hauptfunktionen der Zellen, nicht ausgeschlossen. Doch überschreitet die Erörterung in dieser Richtung schon die Grenzen der uns gestellten Aufgabe.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Werigo*, Biologische Laboratoriumskunde d. St. Petersburg **15**, 1. 1916 (russ.).
 - ²⁾ *Kopaczewski*, Pharmakologie des Colloides. 1923. — ³⁾ *Lumière*, Théorie colloïdale de la Biologie et de la Pathologie. Paris 1922. — ⁴⁾ *Awerjanoff, P. P.*, Wratschebnoe delo 1924, Nr. 7 und 10 (russ.). — ⁵⁾ *Ssacharoff, G. P.*, Russkij Wratsch 1905, Nr. 52 und Medic. Obosrenije 1909, Nr. 4 (russ.). — ⁶⁾ *Rostoski*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **40**. — ⁷⁾ *Tscharnotzki*, Anaphylaxie. 1912, S. 131—132 (russ.).
-