

(Aus dem Physiologischen Institut der medizinischen Fakultät zu Montevideo.
Direktor: Prof. Dr. A. C. Maggiolo.)

Anaphylaxiestudien.

Von
Marcel Haendel.

I. Mitteilung.

Anaphylaxie und Reticulo-Endothel von M. Haendel und J. Malet.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juli 1929.)

Seit längerer Zeit schon haben die humoralen Theorien der Anaphylaxie an Boden verloren. Auf Grund seiner Versuche über die Wirkung der Narkose auf den anaphylaktischen Shock und die Wirksamkeit der intracerebralen Reinjektion hat *Besredka* die Bedeutung des zentralen Nervensystems für die Anaphylaxie betont. Das Auftreten von Shock bei enthirnten Tieren hat dieser Theorie die Grundlage entzogen (*Auer* und *Lewis*). Auch einige ältere Vorstellungen von *Friedberger* befaßten sich mit der zelligen Lokalisation der anaphylaktischen Antikörper. Die klassischen Untersuchungen von *Auer* und *Lewis*, *Biedl* und *Kraus* haben die Lungenerscheinungen in den Mittelpunkt der Anaphylaxie des Meerschweinchens gerückt. Nach *Ritz* und *Sachs* sind es außer den Bronchialmuskeln auch die Gefäßendothelien, die Schaden erleiden. Nach *Denecke*, *Manwaring*, *Weil*, *Pick* und *Hashimoto*, *Doerr* sind beim Hunde die Veränderungen der Leber besonders wichtig. Nach *Lounay* kommt es zu einer direkten Herzschädigung. Jedoch handelt es sich nach *Biedl* und *Kraus*, *Arthus*, *Nolf* eher um periphere Gefäßerweiterung mit Blutdrucksenkung. *Beneke* fand Muskeldegeneration, *Schittenhelm* und *Weichardt* eine „Enteritis anaphylactica“. Eine besonders wichtige Gruppe von Versuchen ist auf *Schultz* und besonders *Dale* zurückzuführen. Der Uterus eines sensibilisierten Meerschweinchens reagiert „in vitro“ auf Antigenzusatz mit Kontraktion. Hiermit ist erwiesen, daß zum Zustandekommen einer anaphylaktischen Reaktion das Blut nicht unentbehrlich ist. Ähnliche Versuche wurden von *Massini* am Darm, von *Dale*, *Baehr* und *Pick*, *Manwaring* und *Kusuma* an der Lunge durchgeführt. Schließlich ist folgender Versuch von *De Waele*, *Manwaring*, *Coca*, *Fenyvessy* und *Freund* als das „Experimentum crucis“ zu betrachten: Sensibilisierte Tiere werden entblutet und das Blut durch ein anderes von nichtsensibilisierten Tieren ersetzt. Auch unter diesen Bedingungen gelang es, einen anaphylaktischen Shock hervorzurufen.

Alle diese Untersuchungen sprechen unbedingt dafür, daß bei der Anaphylaxie die Zellen und Gewebe in bedeutender Weise mitspielen. Wenn man die Befunde analysiert, so sieht man, daß zweierlei zu unterscheiden ist. Erstens gibt es bei der Anaphylaxie grundlegende und wesentliche Vorgänge, die bei allen Tieren die gleichen sind, zweitens

besteht die äußere Erscheinungsart, die je nach der Tierart wechselt. Diese ist von den von *Doerr* so genannten „Shockorganen“ abhängig, Lunge beim Meerschweinchen, Herz beim Kaninchen, Leber beim Hund, die bei den verschiedenen Tieren auf die anaphylaktische Schädlichkeit verschieden ansprechbar sind. Es liegt nahe, für die wesentlichen und konstanten anaphylaktischen Prozesse eine Lokalisation in einem bei allen Tieren sich findenden Zellsystem in Anspruch zu nehmen, in dem reticulo-endothelialen System von *Aschoff* und *Landau*.

Daß dieses System bei den Antigen-Antikörperprozessen eine Rolle spielt, wissen wir seit langem. *Metschnikoff* sah in seinen Makrophagen die Bildner der Fixatoren, *Sevtschenko* und *Levaditi* verlegten in die Milz die Bildung der hämolytischen Antikörper. In der letzten Zeit haben *Bieling*, *Isaac* und *Bieling*, *Murata* eine Verminderung der Antikörperbildung bei blockierten Tieren festgestellt.

Nun haben *Mautner* und *Luzzato* bewiesen, daß die Entmilzung manchmal den Shock verhindert. Die Versuche von *Domagk* und *Oeller* berühren ebenfalls dieses Gebiet. *Petersen*, *Jaffé*, *Levinson*, *Hughes* erzielten Veränderungen im anaphylaktischen Shock durch Eisenspeicherung. Besonders haben sich aber *Schittenhelm* und *Ehrhardt* in systematischen Studien mit dem Problem beschäftigt und fanden, daß bei einem Teil der sensibilisierten Kaninchen und Meerschweinchen die Vitalspeicherung den Shock verhindert, bei Meerschweinchen schien nur die intraperitoneale Speicherung zu wirken.

Um den Einfluß des reticulo-endothelialen Systems auf die Anaphylaxie zu studieren, gingen wir folgendermaßen vor: In einer Gruppe von 10 Meerschweinchen, die mit 0,5 ccm Pferdeserum 20–25 Tage früher sensibilisiert worden waren, wurde die Serummenge austitriert, die notwendig war, um einen tödlichen Shock auszulösen. Es zeigte sich, daß dazu 0,3–0,4 ccm Serum notwendig waren.

Eine zweite Gruppe von 10 Meerschweinchen wurde zunächst mit chinesischer Tusche intrakardial gespritzt (0,05 ccm für 100 g Körpergewicht), nachher sensibilisiert und nach 20–25 Tagen von neuem gespritzt. Zur Auslösung waren größere Serummengen notwendig, 0,5–1 ccm.

Endlich wurden 10 weitere Meerschweinchen sensibilisiert und nach 20–25 Tagen mit chinesischer Tusche (*Günther-Wagner*) intrakardial gespritzt. 15–30 Minuten später wurde die Neueinspritzung von Serum vorgenommen. Diese Tiere zeigten folgendes: Sie hielten Mengen bis 0,5 ccm Serum glatt aus. Bei größeren Dosen (0,5–1 ccm) erkrankten sie unter dem Bilde von Schwäche, Parese, Schlafsucht, oberflächlicher Atmung, Tachykardie und gingen nach 1 oder 2 Stunden ein. Zwei wurden am nächsten Tag tot gefunden. In einem Worte, es handelte sich um ein verlängertes anaphylaktisches Syndrom im Gegensatz zu dem ungeheuer raschen anaphylaktischen Shock.

Bei der Analyse dieser Versuche ist zweierlei zu unterscheiden: Erstens die Bildung des anaphylaktischen Antikörpers und zweitens das Zustandekommen des anaphylaktischen Syndroms.

Wir haben gesehen, daß Tuscheinspritzung vor der Sensibilisierung die Empfindlichkeit des Tieres der Wiedereinspritzung gegenüber vermindert. Andererseits wissen wir, daß Tuscheteilchen elektiv vom reticulo-endothelialen System gespeichert werden, nach unseren eigenen Versuchen beim Meerschweinchen besonders in den Kupfferzellen der Leber und in den verschiedenen reticulo-endothelialen Bestandteilen der Milz. Da sich Tusche nach 20 Tagen im reticulo-endothelialen System nicht mehr findet und die sonstigen Bedingungen unverändert waren, so bleibt bloß der Schluß übrig, daß das reticulo-endotheliale System bei der Bildung des anaphylaktischen Antikörpers eine wichtige Rolle spielt. Übrigens wissen wir durch *Przygode*, *Standenath*, *Rosenthal*, *Moses* und *Petzal*, daß die Präcipitine, die ja zur Anaphylaxie gewisse Beziehungen haben, auch vom Reticulo-Endothel gebildet werden.

Ein anderes Problem ist das der zelligen Lokalisation der anaphylaktischen Reaktion. Es bestehen zwei Haupttheorien, die den Mechanismus des anaphylaktischen Shocks erklären wollen. Die eine Theorie nimmt spezifische Giftwirkungen an, z. B. das Anaphylatoxin von *Friedberger*, das Pepton von *Biedl* und *Kraus*, das Histamin von *Dale*. Die andere und heute wohl herrschende Theorie ist die der physiko-chemischen Störungen, insbesondere auf dem Gebiet des kolloidalen Gleichgewichtes im Organismus (*Nolf*, *De Waele*, *Kopaczewski*, *Lumière*, *Hirschfeld* und *Klinger*, *Sachs*, *Doerr*). Nun ist es naheliegend zu denken, daß diese physikalisch-chemische Entladung, die den anaphylaktischen Shock ausmacht, irgendwie mit dem reticulo-endothelialen System zusammenhängt. Und tatsächlich war die Tuscheeinverleibung kurz vor der auslösenden Serumeinspritzung von bedeutender Wirkung. Erstens waren große Mengen Serum nötig, um überhaupt eine Reaktion hervorzurufen. Und zweitens war diese Reaktion vollständig atypisch, verlängert und führte unter Prostration, Lähmung, Schlafsucht langsam zum Tode. Die Lunge zeigte auch bei der Sektion anstatt des typischen Emphysems des anaphylaktischen Shocks kongestive und ödematöse Veränderungen. Diese Versuche sprechen dafür, daß das reticulo-endotheliale System eine nicht unbedeutende Rolle beim Zustandekommen der kolloidalen Krise des anaphylaktischen Shocks spielt. Ist das reticulo-endotheliale System durch Tuschespeicherung beeinflusst, so wird diese Krise durch andere Vorgänge ersetzt, die das soeben beschriebene subakute Syndrom hervorbringen. Somit würde das reticulo-endotheliale System bei den wesentlichen und grundlegenden anaphylaktischen Prozessen mitwirken, die zu den Shockorganen geleitet, erst das bei verschiedenen Tieren wechselnde Bild der anaphylaktischen Reaktion zustande bringen.

Versuchsniederschriften.*Gruppe I.*

Meerschweinchen 1. 750 g. Sensibilisiert mit 0,5 ccm Pferdeserum. 20 Tage später 0,05 ccm Serum intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 2. 650 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 20 Tage später 0,1 ccm Serum intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 3. 800 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 21 Tage später 0,15 ccm intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 4. 700 g. Sensibilisiert mit 0,5 ccm Serum. 20 Tage später 0,2 ccm Serum intrakardial. Unruhe.

Meerschweinchen 5. 600 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 22 Tage später 0,3 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 5 Minuten.

Meerschweinchen 6. 700 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 23 Tage später 0,25 ccm Serum intrakardial. Unruhe, Dyspnöe, einige Krampfanfälle. Nach 30 Minuten wieder symptomlos.

Meerschweinchen 7. 700 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 22 Tage später 0,3 ccm Serum intrakardial. Unruhe, starke Atemnot, Krämpfe, erholt sich.

Meerschweinchen 8. 800 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 0,35 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 6 Minuten.

Meerschweinchen 9. 800 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 20 Tage später 0,35 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 4 Minuten.

Meerschweinchen 10. 650 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 0,4 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 2 Minuten.

Gruppe II.

Meerschweinchen 11. 700 g. Tusche (Lösung 1:3) 1 ccm intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum subcutan. 20 Tage später 0,1 ccm Serum intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 12. 800 g. 1,2 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 21 Tage später 0,3 ccm Serum intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 13. 600 g. 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 22 Tage später 0,4 ccm Serum intrakardial. Unruhe, Atemnot, erholt sich.

Meerschweinchen 14. 650 g. 1 ccm Tusche (1:3, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 20 Tage später 0,5 ccm Serum intrakardial. Unruhe, Dyspnöe, Krämpfe. Tot nach 13 Minuten.

Meerschweinchen 15. 700 g. 1 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 25 Tage später 0,6 ccm Serum intrakardial. Unruhe, Atemnot, Krämpfe; erholt sich.

Meerschweinchen 16. 600 g. 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 0,7 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 4 Minuten.

Meerschweinchen 17. 800 g. 1,2 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum subcutan. 22 Tage später 0,8 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 16 Minuten.

Meerschweinchen 18. 800 g. 1,2 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 1 ccm Serum intrakardial. Anaphylaktischer Shock. Tot nach 4 Minuten.

Meerschweinchen 19. 600 g. 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten später 0,5 ccm Serum subcutan. 20 Tage später 0,6 ccm Serum intrakardial. Dyspnöe, einige Krämpfe; erholt sich.

Meerschweinchen 20. 700 g. 1 ccm Tusche (1:3) intrakardial, 30 Minuten

später 0,5 ccm Serum subcutan. 22 Tage später 0,7 ccm Serum intrakardial. Starke Atemnot, Krämpfe; erholt sich.

Gruppe III.

Meerschweinchen 21. 600 g. Sensibilisiert mit 0,5 ccm Pferdeserum. 20 Tage später 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 20 Minuten später 0,2 ccm Serum intrakardial. Keine Symptome.

Meerschweinchen 22. 600 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. Nach 21 Tagen 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 30 Minuten später 0,3 ccm Serum intrakardial. Symptomfrei.

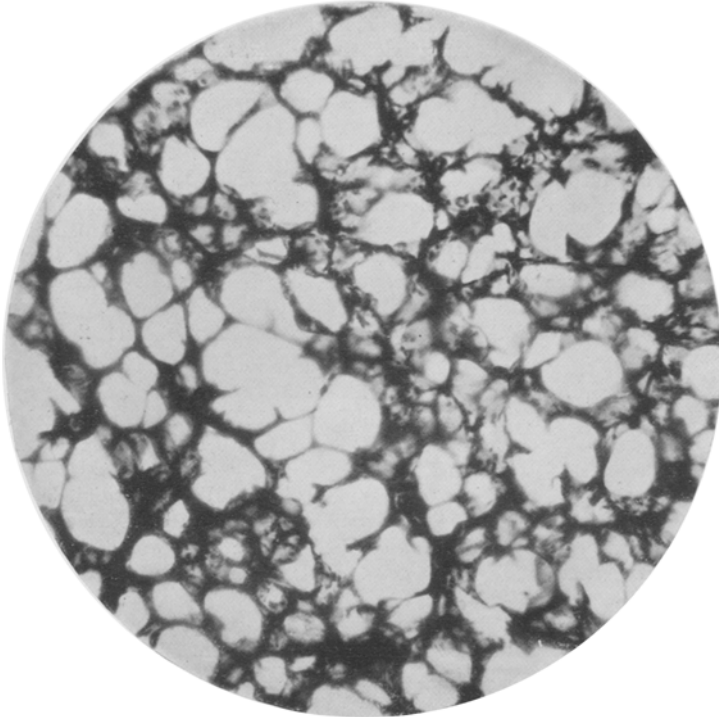


Abb. 1. Meerschweinchen 16. Anaphylaktischer Shock. Lunge. Emphysem.

Meerschweinchen 23. 700 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 21 Tage später 1 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 30 Minuten später 0,4 ccm Serum intrakardial. Schlafsucht.

Meerschweinchen 24. 600 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 20 Minuten später 0,5 ccm Serum intrakardial. Parese, Schwäche, Somnolenz, Tachykardie. Tot nach 2 Stunden. Sektion: Stauung, Ödem, Blutungen der Lungen; Hyperämie der Leber und der Milz.

Meerschweinchen 25. 800 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 22 Tage später 1,2 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 30 Minuten später 0,6 ccm Serum intrakardial. Parese, Somnolenz, Postration. Am nächsten Tage tot im Käfig gefunden.

Meerschweinchen 26. 600 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 20 Tage später 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 25 Minuten später 0,6 ccm Serum intrakardial. Schlafsucht, Lähmung, einige Krämpfe. Erholt sich.

Meerschweinchen 27. 800 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 25 Tage später 1,2 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 20 Minuten später 0,7 ccm Serum intrakardial. Am nächsten Tage tot aufgefunden.

Meerschweinchen 28. 700 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 25 Tage später 1 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 30 Minuten später 0,8 ccm Serum intrakardial. Parese, Prostration. Tot nach 1 Stunde. Sektion: Hyperämie und Blutungen in den Organen.

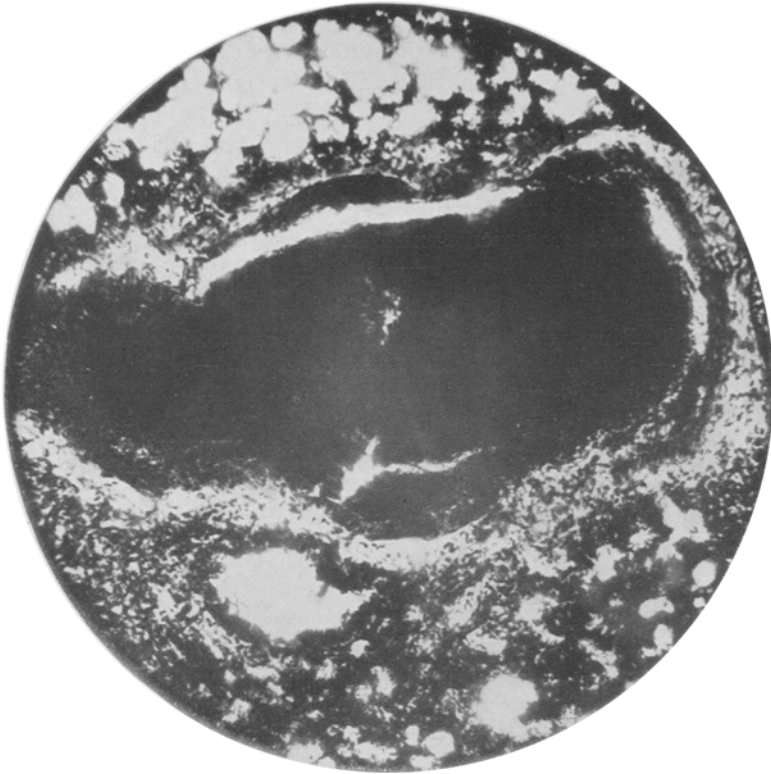


Abb. 2. Meerschweinchen 24. Verlängerte anaphylaktische Reaktion. Lunge. Blutüberfüllung, Ödem, Blutungen.

Meerschweinchen 29. 900 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 24 Tage später 1,4 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 20 Minuten später 1 ccm Serum intrakardial. Parese, Schlafsucht. Tot nach 90 Minuten. Sektion: Hyperämie und Ödeme in den Organen.

Meerschweinchen 30. 600 g. Sensibilisiert 0,5 ccm Serum. 21 Tage später 0,9 ccm Tusche (1:3) intrakardial. 30 Minuten später 0,9 ccm Serum intrakardial. Parese, Tachykardie. Tot nach 2 Stunden. Sektion: Hyperämie und Blutungen in den Lungen, Leber, Milz.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Rolle des reticulo-endothelialen Systems bei den Erscheinungen der Anaphylaxie untersucht.

2. Falls man bei Meerschweinchen der sensibilisierenden Pferdeserum-einspritzung eine intrakardiale Tuscheeinspritzung vorausgehen läßt, so ist man gezwungen, zur Auslösung des anaphylaktischen Shocks größere Mengen anzuwenden, als es bei den Vergleichstieren der Fall ist. Dies spricht für die Mitwirkung des reticulo-endothelialen Systems bei der Bildung des anaphylaktischen Antikörpers.

3. Spritzt man Tusche kurze Zeit vor der Wiedereinspritzung von Serum bei sensibilisierten Tieren, so ist eine größere Serummenge nötig, um die Tiere zu töten. Die anaphylaktische Reaktion ist in diesen Fällen eine verlängerte, subakute, mit Lähmung und Schlafsucht einhergehende. Anatomisch ist an die Stelle des typischen Emphysems, Hyperämie und Ödem der Lunge getreten. Dies bedeutet, daß für das Zustandekommen der kolloidalen Krisis des typischen anaphylaktischen Shocks die Unversehrtheit des reticulo-endothelialen Systems notwendig ist.

Schrifttum.

- Arthus*, De l'anaphyl. à l'immun. 1921. — *Aschoff*, Vorträge über Pathologie. 1925. — *Beneke*, Beitr. path. Anat. **63** (1917). — *Auer* und *Lewis*, J. of exper. Med. **12** (1910). — *Auer* und *Robinson*, J. of exper. Med. **18** (1913). — *Baehr* und *Pick*, Arch. f. exper. Path. **74** (1913). — *Besredka*, Soc. Biol. **62** (1907). — *Besredka*, Anaphylaxie et Antianaphylaxie. 1917. — *Biedl* und *Kraus*, Zbl. Bakter. II Ref. **47** (1910). — *Biedl* und *Kraus*, in Kraus-Levaditi, Handbuch. 1911. — *Bieling*, Z. Immun.forschg **38** (1923). — *Bordet*, zit. nach *Seligmann* und *v. Gutfeld*. — *Coca*, Hypersensitiveneess. 1921. — *Dale*, Proc. roy. Soc. **1920**, 637. — *Dale*, Bull. Hopkins Hosp. **31** (1920). — *Dale*, J. of Pharmacol. **4** (1913). — *Denecke*, Z. Immun.forschg **20** (1914). — *De Waele*, Ann. bull. soc. med. Gand. **80** (1914). — *Doerr*, Anaphylaxie 1914—1921. Erg. Hyg. **5** (1922). — *Domagk*, Virchows Arch. **253**, 1924. — *Fenyvessy* und *Freund*, Z. Immun.forschg **22** (1914). — *Friedberger*, Anaphylaxie. In Kraus-Brugsch, Handbuch. 1919. — *Friedberger*, Z. Immun.forschg **2** (1909). — *Haendel* und *Malet*, Z. exper. Med. **1929**. — *Hirschfeld*, und *Klinger*, Z. Immun.forschg **24** (1916). — *Isaac* und *Bieling*, zit. nach *Aschoff*. — *Kopaczewski*, Rev. Méd. **39** (1922). — *Launay*, Soc. Biol. **72** (1912). — *Loewit*, zit. nach *Seligmann* und *v. Gutfeld*. — *Lumière*, H. méd. français **11** (1922). — *Luzzato*, zit. nach *Schittenhelm* und *Ehrhardt*. — *Manwaring*, J. amer. med. Assoc. **77** (1921). — *Manwaring* und *Kusuma*, J. amer. med. Assoc. **77** (1921). — *Massini*, Z. Immun.forschg **25** (1916). — *Mautner*, Arch. f. exper. Path. **82** (1917). — *Metschnikoff*, Inflammations. 1892. — *Murata*, zit. nach *Aschoff*. — *Nolf*, Arch. internat. Physiol. **1910**. — *Oeller*, Z. exper. Med. **44** (1922). — *Petersen*, *Jaffé*, *Levinson*, *Hughes*, H. of immunology **8** (1923). — *Pick* und *Hashimoto*, Arch. f. exper. Path. **76** (1914). — *Przygode*, Wien. klin. Wschr. **1914**. — *Ritz* und *Sachs*, Zbl. Bakter. II Ref. **50** (1911). — *Rosenthal*, *Moses* und *Petral*, Klin. Wschr. **1924**. — *Sachs*, zit. nach *Seligmann* und *v. Gutfeld*. — *Sawtschenko* und *Levaditi*, zit. nach *Aschoff*. — *Schittenhelm* und *Ehrhardt*, Z. exper. Med. **45** (1925). — *Schittenhelm* und *Weichardt*, zit. nach *Seligmann* und *v. Gutfeld*. — *Schulz*, J. of Pharmacol. **1** (1910). — *Seligmann* und *v. Gutfeld*, Oppenheimers Handbuch Biochemie II **3**. 1925. — *Standenath*, Z. Immun.forschg **38** (1923). — *Weil*, zit. nach *Seligmann* und *v. Gutfeld*. — *Widal*, *Abrami*, *Brissand*, Presse méd. **1920**.