

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. G. Bayer].)

Über die Ursache des anaphylaktischen Shocks. (Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von Jelin, Virchows Archiv, Bd. 278, S. 35.)

Von

Dr. H. Elbel,
Assistent am Institute.

(Eingegangen am 4. März 1933.)

Die genannte Arbeit erregte unsere Aufmerksamkeit nicht nur, weil ihr Titel die Beantwortung einer wichtigen Frage verspricht, sondern auch deshalb, weil die experimentelle Hauptstütze der in dieser Arbeit aufgestellten Behauptung, daß der anaphylaktische Shock das Ergebnis einer Glykogenvergiftung sei, im Widerspruch mit Versuchen steht, die bei Gelegenheit älterer Anaphylaxieuntersuchungen am hiesigen Institut ausgeführt worden waren; es konnte nämlich damals durch Einspritzung großer Mengen von Glykogen bei sensibilisierten Meerschweinchen kein shockähnlicher Zustand hervorgerufen und keine Beeinflussung des Shockertolzes einer unmittelbar nachfolgenden Antigeneinspritzung erreicht werden.

Wir haben es uns nicht zur Aufgabe gemacht, die These *Jelins* den experimentell belegten Grundvorstellungen über das anaphylaktische Ereignis, mit welchen sie zum Teil in unlösbarem Widerspruch steht, kritisch gegenüberzustellen, sondern wir beschränken uns darauf, die der Annahme zugrunde liegenden Behauptungen im Lichte eigener Versuchsergebnisse zu betrachten.

Jelin behauptet, der anaphylaktische Shock werde dadurch ausgelöst, daß aus den Leberzellen (und vielleicht auch aus den Muskeln) plötzlich Glykogen ins Blut übertritt; der anaphylaktische Shock sei also eine „Glykogenvergiftung“.

Zu diesem Ergebnis kommt *Jelin* in folgenden Versuchen:

1. Histologische Untersuchung der Leber von sensibilisierten und von an Shock eingegangenen Meerschweinchen. Sensibilisierte Tiere enthalten mehr Leberglykogen als normale; bei Shocktieren ist das Glykogen geschwunden.

2. Nachweis von Glykogen im Blute von Shocktieren.

3. Einspritzung von Glykogen (purissimum „Merck“) in 3 ccm warmer Kochsalzlösung ins Herz. Meerschweinchen von 225—450 g Gewicht gingen durch Einspritzung von 0,1—0,2 g Glykogen im Großteil der Fälle unter Shockerscheinungen ein.

4. Je 8 ccm Serum von an anaphylaktischem Shock eingegangenen Tieren wurden ins Herz von 3 Tieren, Gewicht 250—300 g, gespritzt. Eines der 3 Tiere ging akut ein, woraus Jelin den Schluß zieht, daß das Serum der Shocktiere Glykogen in einer tödlichen Konzentration enthalte.

Diesen Befunden Jelins haben wir eigene Versuche gegenüberzu stellen, über die im folgenden kurz berichtet werden soll:

Zu 1: Es wurde der Glykogengehalt der Leber von normalen, sensibilisierten und von an Shock eingegangenen Meerschweinchen bestimmt. Wir verwendeten das Verfahren von Pflüger, bedienten uns jedoch der Zentrifuge statt des Filtrierens. Zuckerbestimmung nach Bertrand. Die Sensibilisierung wurde durch 3malige Einspritzung unter die Haut — in 3tägigem Abstand — von 2 ccm eines 1:10 mit Kochsalzlösung verdünnten Pferdeserums vorgenommen. Zur Erfolgseinspritzung wurde in diesen Versuchen stets mehr Pferdeserum verwendet, als sich als geringste tödliche Gabe (für akuten Shocktod) erwiesen hatte. Die Tiere waren auch alle blitzartig eingegangen, so daß für die von Jelin angenommenen Verschiebungen des Glykogens die günstigsten Bedingungen vorhanden gewesen wären.

Wir fanden als Glykogengehalt (Durchschnittswerte aus 14 Bestimmungen) der Leber bei normalen Tieren 6,883%, bei sensibilisierten 7,31%, bei Shocktieren 7,049%. Bei einem Lebergewicht von rund 20 g ergeben sich daraus die absoluten Werte: 1,377 g, 1,462 g, 1,410 g, so daß die Zunahme bei sensibilisierten Tieren 0,085 g, die Abnahme bei Shocktieren 0,052 g beträgt. Unter Berücksichtigung der Fehler der Methode und individueller Unterschiede kann man wohl sagen, daß der Glykogenbestand der Leber weder durch die Vorbehandlung mit Pferdeserum, noch durch das Shockereignis in nennenswerter Weise beeinflußt wird. (O'Neill, Manwaring und Bing Moy fanden bei äthernarkotisierten Hunden nach 15 Min. dauerndem Shock ein fast völliges Verschwinden des Leberglykogens.)

Zu 2: Jelin sagt: „... und in der Tat gelang es uns, durch geeignete Methoden freies Glykogen im Blute (der Shocktiere) nachzuweisen.“ Es wäre von Vorteil gewesen, wenn der Verfasser bekanntgegeben hätte, ob er eine Mengenbestimmung des Blutglykogens vorgenommen hat, denn der qualitative Nachweis ist schon von Huppert 1894 und seither von zahlreichen anderen Forschern im Normalblut geführt worden. Schwarz und Gerson teilen mit, daß auch das Plasma und das Serum Glykogen in einer Menge enthalten, die dem Glykogengehalt des Gesamtblutes entspricht und beim normalen Menschen 1:100 000 nicht übersteigt. Einen etwas

geringeren Glykogengehalt haben *de Jongh* und *Planelles* im enteiweißten Blutfiltrat von Kaninchen festgestellt. Da sich *Jelin*, wie erwähnt, in seinem Berichte in Virchows Archiv (es ist über dasselbe Thema auch eine Arbeit in russischer Sprache erschienen, die uns aber im Original nicht zur Verfügung stand) hinsichtlich des Blutglykogens bei Shocktieren auf den angeführten Satz beschränkt glaubten wir quantitative Untersuchungen nicht unterlassen zu dürfen. Wir gingen von folgender Überlegung aus: Im Falle der Richtigkeit von *Jelins* Aufstellung müßte ein nach Glykogeneinspritzung überlebendes Meerschweinchen weniger Glykogen im Serum aufweisen als ein an akutem Shock eingegangenes Tier.

Wir spritzten daher einem Meerschweinchen 0,5 g Glykogen in 7 ccm warmer Kochsalzlösung in die Halsblutader, eine Menge, die, wie weiter unten ersichtlich ist, stets ohne Schaden vertragen wird. 4 Min. später wurde das Tier aus der Carotis entblutet, das Blut rasch zentrifugiert und im Serum nach der Methode von *de Jongh* und *Planelles* unter Zuhilfenahme des Nephelometers das Glykogen bestimmt. (Die Methode ist nach unseren Erfahrungen zuverlässig, wenn man die sich nach Zusatz des Äthers oben sammelnde, klare Schicht erst unmittelbar vor der Einbringung der untenstehenden, getrübten Flüssigkeit ins Nephelometer entfernt. Unterläßt man diese Maßregel, so löst sich das ausgefällte Glykogen in kurzer Zeit und man ist nicht imstande, eine auch nur kurze Zeit beständige Trübung zu erhalten.)

Während nun das Serumglykogen bei den mit Glykogen gespritzten Tieren stets über 1 : 1000 (1 : 250—1 : 500) konzentriert ist, beträgt dieses Verhältnis bei Shocktieren mehr als 1 : 100 000 (1 : 103 000 bis 1 : 112 000), ein Wert, den *de Jongh* und *Planelles* bei normalen Kaninchen, *Schwarz* und *Gerson* bei normalen Menschen gefunden haben. Wir selbst fanden in einem Vergleichsversuch mit einem gesunden Meerschweinchen (1 : 113 000).

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß im Serum von Shocktieren der Glykogengehalt nicht erhöht ist — dieser Befund mußte nach dem Ergebnis der Bestimmungen des Leberglykogens erwartet werden —, und daß man durch Glykogeneinspritzung einen 100mal höheren Glykogengehalt im Blute hervorrufen kann, ohne daß das Tier Schaden leidet.

Zu 3: Glykogeneinspritzungen in Blutgefäße wurden schon aus verschiedenen Anlässen und bei verschiedenen Tierarten vorgenommen (*Wassermann* und *Citron*, *de Jongh* und *Laquer*, *Lipmann* und *Planelles*, *Karsner* und *Ecker*), ohne daß einer der Untersucher über eine schädigende Wirkung berichtet. Auch aus unserem Institut stammt eine diesbezügliche Erfahrung beim Meerschweinchen (*Loewit* und *Bayer*). *Lombroso* hat sogar 3 g Glykogen pro Kilogramm bei Hunden gespritzt (über die Folgen war allerdings aus dem uns allein zur Verfügung stehenden Bericht im Chemischen Centralblatt nichts zu entnehmen).

Demnach war von vornherein nicht zu erwarten, daß mit den von *Jelin* angegebenen Mengen (*Dolfini* konnte mit etwas größeren Mengen

die gleichen Erfolge erzielen wie *Jelin*) der von dem Verfasser behauptete Erfolg erreicht würde. Wir verwendeten Glykogen, das an unserem Institut nach der Methode von *S. Fränkel* hergestellt worden war, ferner Glykogen „Merck“ und „Kahlbaum“, und spritzten es in 5—8 ccm warmer Kochsalzlösung in die Jugularis (6 Tiere). 0,6 g Glykogen wurden von Tieren mit 300—450 g Gewicht anstandslos vertragen, ebenso bei Einspritzung ins Herz (3 Tiere). Der Widerspruch mit den Ergebnissen von *Jelin* und von *Dolfini* bleibt unaufgeklärt.

Zu 4: Hinsichtlich der von *Jelin* behaupteten Giftigkeit des Shockblutes ist zu bedenken, daß in 8 ccm Serum nie genug Glykogen enthalten sein kann, auch dann nicht, wenn das ganze Leberglykogen ins Blut ausgeschwemmt würde. Das Ergebnis der Serumglykogenbestimmungen beim Shocktiere beweist, daß eine allfällige tödliche Wirkung von Shockblut nicht auf dessen Gehalt an Glykogen zurückgeführt werden kann, auch dann nicht, wenn in der Tat die Behauptung *Jelins* von der Giftigkeit des Glykogens zu Recht bestünde.

Dennoch haben wir auch diesbezügliche Versuche unternommen, indem wir 3 Normaltieren 8 ccm frisches Blut von im akuten Shock befindlichen Tieren in die Drosselvene einspritzten: es kam zu keinerlei Shockzeichen, die so gespritzten Normaltiere überlebten. (Wir dachten daran, daß der von *Jelin* berichtete Tod eines der 3 mit Shockblut gespritzten Meerschweinchen durch das Vorhandensein von Isoagglutininen hätte bedingt sein können, deren Vorkommen bei Meerschweinchen durch auf unser Ersuchen unternommene Untersuchungen von Herrn Dr. *Holzer* vom hiesigen gerichtlich-medizinischen Institut sicher gestellt ist. Bei den von uns verwendeten 6 Tieren der Versuchsreihe 4 waren jedoch nach Dr. *Holzers* freundlicherweise unternommenen diesbezüglichen Versuch keine gegenseitigen Isoagglutinine vorhanden.)

Zusammenfassung.

- Der Glykogenbestand der Leber von Meerschweinchen erfährt weder durch die Vorbehandlung mit Pferdeserum, noch durch den anaphylaktischen Shock eine nennenswerte Änderung.

- Der Glykogengehalt des Meerschweinchenserums verändert sich im Shock nicht.

- Glykogeneinspritzung in Blutadern und ins Herz (0,6 g) wird reaktionlos vertragen; hierbei entstehen im Serum Glykogenkonzentrationen, die 100mal höher sind als die nach akutem Shock gefundenen.

- 8 ccm frisches Shockblut, in die Blutbahn gespritzt, haben keine schädigende Wirkung.

Mit Rücksicht auf zahlreiche, aus dem Anaphylaxieschrifttum bekannte Tatsachen, sowie auf Grund in früherer Zeit an unserem Institut ausgeführter (*Loewit* und *Bayer*) und der hier vorgebrachten

Versuche lehnen wir *Jelins* Behauptung, daß der anaphylaktische Shock das Ergebnis einer Glykogenvergiftung sei, ab.

Schrifttum.

Dolfini: Atti Soc. med.-chir. Padova usw., Febr. **1932**. — *Huppert*: Hoppe-Seylers Z. **18**, 144 (1894). — *De Jongh u. Laqueur*: Biochem. Z. **163**, 403 (1926). — *De Jongh u. Planelles*: Biochem. Z. **154**, 167 (1924). — *Karsner and Ecker*: J. inf. Dis. **34**, Nr 6, 636 (1924). — *Lipmann u. Planelles*: Biochem. Z. **163**, 406 (1926). — *Loewit u. Bayer*: Arch. f. exper. Path. **69**, 315 (1912). — *Lombroso*: Boll. Soc. Biol. sper. **2**, 330 (1927). — *O'Neill, Manwaring, Bing Moy*: J. amer. med. Assoc. **84**, 1102 (1925). — *Schwarz u. Gerson*: Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 96 (1929). — *Wassermann u. Citron*: Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 273 (1907).
