

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
[Direktor Prof. Dr. F. Klinke].)

Lungenbefunde beim akuten anaphylaktischen Shock des Kaninchens¹.

Von

R. Knepper (Münster) und G. Waaler (Oslo).

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 8. November 1935.)

Das klassische Versuchstier des anaphylaktischen Shocks ist das Meerschweinchen. Nach intravenöser Erfolgsdosis stirbt ein genügend sensibilisiertes Meerschweinchen nach kurz dauernden Prodromalscheinungen unter Erstickungssymptomen oft schon innerhalb kurzer Zeit nach der Erfolgsinjektion. Die bei der Obduktion festzustellende akute Lungenblähung wird auf eine hochgradige Verengerung der Lichtungen kleiner und kleinster Bronchien zurückgeführt. Es handelt sich also bei dem Shocktod des Meerschweinchens um eine rein mechanische Erstickung. Die hochgradige Verengerung des Bronchiallumens kommt durch eine spastische Kontraktion der glatten Muskulatur des Bronchialbaumes zustande. Auch andere glatte Muskeln des sensibilisierten Meerschweinchens werden beim anaphylaktischen Shock, selbst im isolierten Zustand, bei genügender Antigenkonzentration gereizt. Durch Gifte, die auf die parasympathisch innervierte glatte Muskulatur lähmend wirken, sowie allgemein durch Narkotica lässt sich eine Verminderung der Empfindlichkeit der Shockorgane herbeiführen.

Beim sensibilisierten Hunde, bei dem nur ein protrahiertes Shock zu erzielen ist, wird das Shockorgan in der Leber vermutet. Die Leber des am protrahierten Shock eingegangenen Hundes zeigt eine starke Schwellung und eine durch venöse Stauung bedingte bläulichrote Farbe. Da die Lebervenen des Hundes mit einem starken Ring glatter Muskulatur ausgestattet sind, wird der Gefäßkrampf der Lebervenen, der bis zu centroacinarischen Lebernekrosen führen kann, auf die Antigenwirkung bezüglich der besonders stark ausgebildeten Ringmuskulatur der Lebervenen zurückgeführt.

Das Kaninchen, bei dem wie bei allen Herbivoren eine „muskuläre Lebersperrre“ wegen des Fehlens der Ringmuskulatur der Lebervenen nicht in Betracht kommt, erleidet den akuten anaphylaktischen Shock unter heftigster Atemnot verbunden mit Krämpfen der Streckmuskulatur des ganzen Körpers. Unter raschem Sinken des arteriellen Blutdruckes

¹ Die Arbeit wurde zum Teil mit Hilfe der Deutschen Notgemeinschaft ausgeführt, wofür auch an dieser Stelle gedankt wird.

kommt es zum Atemstillstand, während das Herz noch eine Zeitlang weiter arbeitet.

Bei der histologischen Untersuchung der Lungen von Kaninchen, die im anaphylaktischen Shock gestorben waren, haben wir, wie auch frühere Untersucher, bemerkt, daß ein großer Teil der kleinen und mittelgroßen Gefäße von homogenen Ausgüßen der Gefäßlichtungen ausgefüllt waren, die man als hyaline Thromben ansprechen könnte.



Abb. 1. Tuscheinjektion der Lunge beim akuten anaphylaktischen Shock des Kaninchens. Nur ganz wenig Tusche in den größeren Ästen der Lungenarterie.

Man sieht eine homogene Masse aus vollständig konglutinierten roten Blutkörperchen. Es ist also nicht nur Stillstand des Blutes vorhanden, sondern die Zusammenballung der Erythrocyten mit Verlust der Erkennbarkeit der einzelnen Blutkörperchen ist hinzugekommen. Die histologischen Bilder entsprechen dem Bild der Stase im lebenden Präparat im Mesenterium und in der Schwimmhaut des Frosches.

Dieser Befund gab uns Veranlassung in dieser den Blutkreislauf der Lunge blockierenden Stase mit ein Moment für das Zustandekommen des akuten anaphylaktischen Shockes beim Kaninchen zu erblicken. Sieht man, fügend auf der Anschauung *Doerrs*, in der jedem anaphylaktischen Shock zugrunde liegenden Antigen-Antikörperreaktion einen Neutralisationsvorgang, so kann man die Konglutation der roten Blutkörper-

chen als eine Art Präcipitation auffassen. Vielleicht entspricht dieses intravasale Geschehen der extravasalen hyalinen fibrinoiden Reaktion beim allergisch-hyperergischen Gewebsschaden.

Es scheint uns jedenfalls der Befund der Konglutation der roten Blutkörperchen, der sich im mikroskopischen Bild als homogener hyaliner Ausguß der Gefäßlichtungen darstellt, einmal ein Vorgang zu sein, der über das Maß des einfachen Stillstandes des Blutes hinausgeht. Zum zweiten glauben wir, daß er einen gleichbedeutenden Faktor beim Zustandekommen des akuten anaphylaktischen Shockes des Kaninchens darstellt, wie der Krampf der Pulmonalarterien, der von *Coca*, *Airila*, *Drinker* und *Bronfenbrenner* als Ursache des akuten Shocktodes des Kaninchens angenommen wird. Vielmehr gewinnt es an Wahrscheinlichkeit,

keit, wie wir weiterhin noch sehen werden, daß in dem Ursachenkomplex des akuten anaphylaktischen Shocktodes die intravasalen Vorgänge in Form der fibrinoiden Thrombenbildung und die nervöse Alteration der Gefäßwände selbst sich gegenseitig weitgehend beeinflussen.

Um nun diesen intravitalen Verschluß der Gefäßlichtungen der Lungenarterien sicherzustellen, haben wir die von *Kreyberg* und *Rotnes* angegebene Tuscheinjektionsmethode benutzt: Injiziert man einem

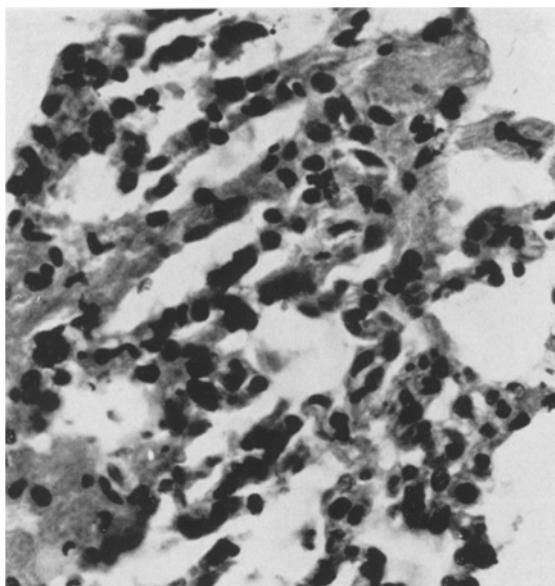


Abb. 2. Verstopfung der Lungencapillaren durch hyaline Thromben beim akuten anaphylaktischen Shock des Kaninchens. (Die grauen Schatten sind die Thromben, während die schwarzen Kernbänder zum Teil kontrahierte Capillaren darstellen.)

Kaninchen nach Atemstillstand, während das Herz noch schlägt; Tusche durch den rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis, so füllen sich die Lungengefäße mit Tusche und die Lungen werden schwarz gefärbt. An den Lungenrändern sieht man die kleinen Gefäße als schwarze Verzweigungen. Mikroskopisch findet man eine Anfüllung der Alveolennwände durch Tusche.

Injiziert man nun unter denselben Bedingungen beim akuten anaphylaktischen Shock, wenn nach Aufhören der Atmung das Herz noch arbeitet, Tusche in den rechten Ventrikel eines Kaninchens, so bleiben die Lungen vollständig farblos, nur in die großen Gefäße kommt die Tusche hinein (Abb. 1). Auch mikroskopisch ist in einem solchen Fall keine Tusche in den feineren Lungenarterien nachzuweisen, dagegen finden sich reichlich die oben erwähnten hyalinen Thrombenbildungen

(Abb. 2). Man findet also beim Shockkaninchen, daß der Lungenkreislauf blockiert ist. Wir sind der Meinung, daß diese Blockade zum Teil durch die hyalinen Thromben verursacht wird. Beim akuten anaphylaktischen Shock des Kaninchens kann also kein fließendes Blut die Lunge passieren.

Daß aber diese Sperre der Lungenarterien nicht allein auf dem Verschluß durch die hyalinen Thromben beruhen kann, erhellt einmal aus

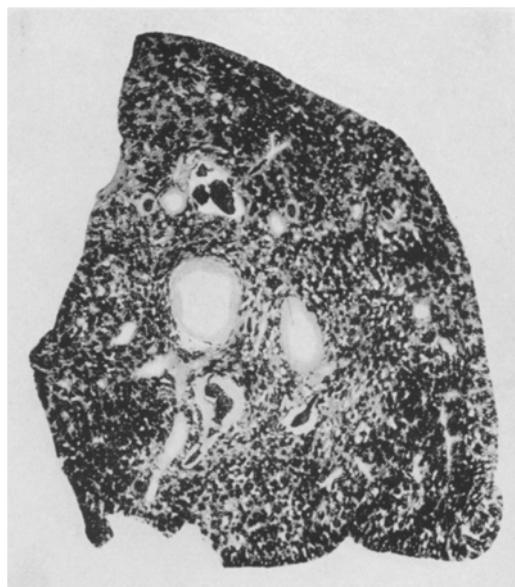


Abb. 3. Totale Schwarzfärbung der Lungen nach Tuscheinjektion beim narkotisierten, sensibilisierten Kaninchen nach Erfolgsinjektion.

einer Versuchsanordnung *Cocas*, der in der künstlich durchströmten Lunge sensibilisierter Kaninchen eine deutliche Steigerung des Perfusionsdruckes feststellen konnte, was auf einen Arteriospasmus als Zirkulationshindernis hindeutet, da ja beim Fehlen arteigenen Blutes in der künstlich durchströmten Lunge eine intravasale Präcipitation ausgeschlossen ist. Wenn man sich weiterhin erinnert, daß eine Narkose imstande ist, einen anaphylaktischen Shock unter Umständen aufzuhalten, so müßte auf unsere Tuscheinjektion angewendet beim narkotisierten sensibilisierten Tier trotz vorhergegangener Erfolgsinjektion eine Schwarzfärbung der Lungen eintreten. In der Tat werden bei solcher Versuchsanordnung (Chloroformnarkose) die Lungen schwarz (Abb. 3). Die Lungen werden aber *ganz* schwarz, so daß auch keine hyalinen Thromben auch nur kleinere Capillargebiete verschließen können. Nach Beeinflussung der nervösen Versorgung durch Narkose tritt also weder

ein anaphylaktischer Arteriospasmus noch eine hyaline Thrombosierung der Capillaren auf. Dieser Umstand weist erneut auf die überragende Bedeutung des Gefäßnervensystems beim Zustandekommen allergischer Gefäß- und damit auch Gewebsreaktionen hin. Aus diesen Vorgängen geht klar hervor, in welch innigem Abhängigkeitsverhältnis die intracapillären allergischen Vorgänge zu den gleichartigen Veränderungen der Gefäßwände oder zu örtlichen Zirkulationsstörungen überhaupt stehen. Geht man diesem Gedanken weiter nach und erblickt man in der Narkose eine Dämpfung der nervösen Erregbarkeit, so wäre es von Interesse, zu untersuchen, welche Wirkung eine andersartige Beeinflussung der nervösen Versorgung entsprechender Capillargebiete auf den Ablauf der allergischen Reaktion hätte.

Da die Tötung eines Kaninchens durch Nackenschlag wohl eine plötzliche totale Blockierung der zentralen nervösen Versorgung darstellt, haben wir die entsprechenden Tuscheinjektionen auch an sensibilisierten Kaninchen vorgenommen, bei denen wir durch Nackenschlag nach der Erfolgsinjektion einen Atemstillstand erzeugten, während das Herz noch eine Zeitlang weiter schlug. Der Erfolg war in der Schwarzfärbung der Lungen ein Mittelding zwischen reinem Shocktier und Chloroformtier: ein nur teilweises Eindringen der Tusche in die Lungengefäße (Abb. 4). Es ist schwierig diesen Befund zu deuten.

Man könnte zur Erklärung das Ricker-sche Stufengesetz heranziehen, wonach verschiedene starke oder schwache Reize des Gefäßnervensystems andersartige Veränderungen örtlicher Zirkulationsverhältnisse zur Folge haben. Da man aber nicht mit Sicherheit beurteilen kann, welcher Natur der nervöse Reiz in Form eines Nackenschlages auf die nervöse Versorgung der Lungengefäße ist, bleibt diese Deutung unbefriedigend, zumal mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß nach Ausschaltung der zentralen Nervenversorgung, das autonome Nervensystem eines Organes, in diesem Falle der Lungen, den Zustand der entsprechenden Gefäße in einer Weise verändert, die wir

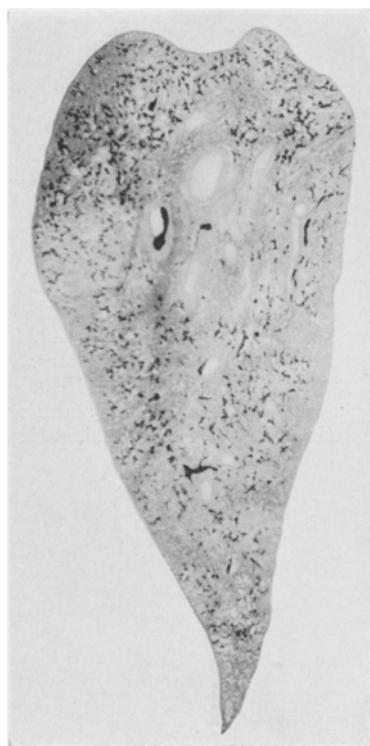


Abb. 4. Teilweise Schwärzung der Lunge nach Tuscheinjektion beim nach der Erfolgsinjektion durch Nackenschlag getöteten Kaninchen.

noch nicht überblicken. Jedenfalls zeigt diese Versuchsanordnung, daß eine plötzliche totale Blockierung der zentralen nervösen Versorgung einen Einfluß auf den Ablauf des allergischen Geschehens zur Folge hat, der von dem Erfolg der einfachen narkotischen Nervenbeeinflussung verschieden ist.

Aus all diesen Versuchsanordnungen ist zu folgern, daß bei wesentlicher Berücksichtigung des Gefäßnervenkomplexes der akute anaphylaktische Shock des Kaninchens ursächlich durch Arteriospasmus und hyaline Thrombosierung der Lungengefäße zustande kommt. Darüber hinaus beleuchten diese Vorgänge den Einfluß der Gefäßalteration beim Zustandekommen allergisch-hyperergischer Gewebsreaktionen und sind deshalb auch für ähnlich gelagerte Verhältnisse in der menschlichen Pathologie nicht ohne Bedeutung.

Schrifttum.

- Airila:* Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **31**, 388 (1914). — *Coca:* J. of Immun. **4**, 219 (1919). — *Doerr:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 729. 1929. — *Drinker and Bronfenbrenner:* J. of Immun. **9**, 387 (1924). — *Kreyberg and Rotnes:* Acta path. scand. (Københ.) **11** Suppl., 162 (1932). — C. r. Soc. Biol. Paris **56**, 895 (1931).
-