

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Narkose und allergisch-hyperergische Entzündung¹.

Von

W. Eickhoff.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Januar 1937.)

Seit der Angabe von *Besredka*, den anaphylaktischen Shock durch gewisse Narkotica verhindern zu können, gibt es eine große Literatur über die Frage des Shocks in Narkose, die sich aber hauptsächlich mit den klinischen Erscheinungen und dem Auftreten des Shocks überhaupt befaßt (Lit. s. bei *Doerr*). Abhandlungen über die Beeinflussung der durch die Erfolgsinjektion in Narkose bewirkten pathologisch-anatomischen Veränderungen besonders an den Gefäßen sind uns im pathologischen Schrifttum bisher nicht bekanntgeworden. Wie *Doerr* feststellt, gewährt die Narkose keinen *absoluten* Schutz gegenüber dem Shock. Man kann sich leicht davon überzeugen, in dem man einem hochsensibilisierten Kaninchen möglichst rasch intravenös bei gleichzeitiger Narkotisierung die Erfolgsinjektion beibringt. Das Versuchstier geht sofort ein trotz Narkose, wobei Shocksymptome seitens der Lunge allerdings nicht auftreten, die Reizung der glatten Muskulatur aber um so klarer aus der *Protrusio bulbi*, Streubung der Haare usw. hervorgeht. Man könnte diesen Tod vielleicht als stillen Shocktod bezeichnen. Aber auch bei langsamer intravenöser Injektion, und daher eigentlich noch beweisender für den Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion sieht man die Shockwirkung in plötzlich auftretender Änderung des Atemtypus, gleichsam als ob das Serum als *Excitans* wirken würde. Die Narkose verhindert also offenbar nicht die Antigen-Antikörperreaktion, deren sichtbarer Ausdruck ja der Shock ist, sondern sie hebt unter gewissen Bedingungen nur deren tödliche Folgen auf. Die Frage ist nun in der Folge, welche Wirkung die Narkose auf den Entzündungsprozeß, wie er sich am nicht-narkotisierten Tier durch die intravenöse Erfolgsinjektion an den Gefäßen vorzüglich der Lungen und des Herzens hervorrufen läßt, ausübt, ob sie ihn völlig unterdrückt, schwächt oder begünstigt.

Um diese Frage zu klären, wurden 2 Reihen von Tieren sensibilisiert, teils mit Pferde-, teils mit Schweineserum. Die Tiere — Meerschweinchen und Kaninchen — erhielten in Abständen von 5—6 Tagen je 2 ccm subcutan bis zum deutlichen Auftreten des *Arthusschen* Phänomens. Der ersten Reihe wurde in Äthernarkose — Meerschweinchen intrakardial,

¹ Diese Arbeit wurde durch Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ermöglicht, wofür an dieser Stelle gedankt wird.

Kaninchen intravenös — die Erfolgsdosis gegeben, die bei ersteren bis zwei, bei letzteren bis 20 ccm betrug. Es erübrigt sich die Wiedergabe des Narkosenverlaufes in allen Einzelheiten, da sie nichts wesentlich Neues bietet. Hervorgehoben sei nur, daß das Überleben der Tiere nicht wesentlich von der Injektionsmenge, sondern in erster Linie von der Schnelligkeit der Injektion und von der Narkosentiefe und -dauer abhängt. Tiere, die zu früh aufwachten, oder bei denen die Narkose nicht tief genug war, bekamen sofort Shocksymptome, meistens infolge der hohen Injektionsdosen mit letalem Ausgang. Es war deshalb wichtig, die Narkose längere Zeit hindurch tief genug zu halten, eher an der oberen, als an der unteren Grenze; denn das leicht umkehrbare Gefälle der Äthernarkose verhindert bei zu großer Tiefe durch rasches Absetzen den tödlichen Ausgang, während das drohende Erwachen wegen der fortschreitenden Stockung der Atembewegungen eine rasche Vertiefung der Narkose nicht zuläßt und somit der Tod eintritt. Da Meerschweinchen und Kaninchen sich ungefähr gleich verhielten, seien nur die Versuche an den letzteren wiedergegeben wegen der eindrucksvolleren Reinjektionsdosen. Diese betrugen von der letalen Shockdosis (3 ccm) angefangen 4, 5, 6, 10, 15 und 20 ccm. So ungeheuerlich vor allen Dingen die letzten Dosen waren, die Tiere blieben am Leben; sie „verschliefen“ gleichsam den Shock. Später wurden sie wach, reagierten auch, waren aber im ganzen sehr benommen und gingen sämtlich spätestens nach 10 Stunden ein. Die Sektion ergab überaus fleckig und buntscheckig aussehende Lungen, die nicht gebläht waren; die abdominellen Organe zeigten Blutfülle, die Leber unregelmäßige Blutverteilung; die Milz war nicht vergrößert. Mikroskopisch findet man die Alveolen gefüllt mit großen, wabig aussehenden Zellen mit großem Kern. Teilweise hängen die gequollenen Zellen, vermutlich Alveolarepithelien, an der Alveolarwand, deren Grenzen aber nicht überall mehr deutlich zu sehen sind, eben wegen der zahlreichen gequollenen Wandzellen. Im Alveolarraum finden sich auch reichlich Transsudatmengen und Erythrocyten. Die Capillaren sind strotzend gefüllt. Die Gefäße, besonders die Arterien der Lungen, zeigen starke Verdickung aller Wandschichten. Irgendwelche zelligen Granulome sind in der nicht deutlich gequollenen Intima — im Vergleich mit den nur subcutan, ohne spätere intravenöse Erfolgsdosis behandelten Vergleichstieren — nicht nachzuweisen. In einigen Gefäßen finden sich hyaline Thromben. Der Herzmuskel und seine Gefäße zeigen keine Besonderheiten. Die Nieren weisen eine Blutfülle der Glomeruli auf. Die Leber ist wabig verändert, das Protoplasma der Leberzellen wie ausgelaugt, ihre Kerne deutlich erhalten. In der Milz finden sich reichlich abgeschilferte große Zellen vom Typ der Splenocyten und Sinusendothelien. Die nicht sensibilisierten, lediglich narkotisierten Kontrolltiere, die in denselben Zeitabschnitten getötet wurden, zeigten keine der erwähnten makro- oder mikroskopischen Befunde.

Auffallend ist die Regelmäßigkeit mit der die Versuchstiere nach so kurzer Zeit verendeten. Fragt man sich nach dem Grund dieses Verhaltens, so steht von vornherein fest, daß der Shock nicht die Ursache sein kann. Die Tiere verschlafen den Shock, werden später wieder wach, um dann langsam von neuem in einen Dämmer Schlaf zu fallen, aus dem sie anfangs noch zu erwecken sind, an den sich aber dann doch der Exitus anschließt. Dieser Verlauf stellte sich unabhängig von der Injektionsmenge ein; denn die Menge des Serums hat auf die Stärke des Shocks keinen Einfluß; der Shock ist nicht in dem Maße durch die Quantität der Injektion steigerbar, wie das beim nichtnarkotisierten Tiere der Fall ist. In Narkose sind die ersten Kubikzentimeter oder genauer gesagt der Kontakt der ersten Antigene mit den im Blute befindlichen freien Antikörpern ausschlaggebend für die Auslösung des Shocks. Die überschüssigen Antigene, die sich nach Überwindung der Endothelschranke mit den fixen Antikörpern binden, sind natürlich für den akuten Shock unwesentlich, dafür aber um so bedeutender für die Entstehung der Lungenschäden; denn aus ihrer Verbindung resultiert die Schädigung der Lungencapillaren mit nachfolgender Transsudation, Austritt von Erythrocyten in den Alveolarraum und Desquamation der Alveolarepithelien, ein Zustand, den man eine katarrhalische Pneumonie nennen kann. An diesem Geschehen ist aber die Narkose nicht ganz unbeteiligt. Seit den Arbeiten von *Knepper* wissen wir, daß es durch die verschiedensten Reize gelingt, die nicht abgesättigten Antigene mit den gewebsgebundenen Antikörpern nach Überwindung der Endothelsperre in Beziehung treten zu lassen. Einen solchen steuernden, lokalisierenden Reiz stellt zweifellos auch die Abkühlung der Lungen durch den Äther dar, so daß das an und für sich schon bei intravenöser Injektion primär in die Lunge kommende Serum hier zusätzlich festgehalten wird und somit die oben dargelegte Wirkung entfalten kann. Die Todesursache ist also vermutlich eine Summation der Wirkung von Serum plus Narkose, wobei der Äther die Rolle des lokalisierenden und damit den Tod beschleunigenden Faktors spielt.

Dieser regelmäßige und relativ frühzeitige Tod der Äthertiere läßt natürlich noch keine vollausgebildeten Veränderungen an den Gefäßen zustande kommen. Das Ziel war daher, eine Narkose zu wählen, bei der die störenden Eigenschaften des Äthers wegfielen, um die Tiere möglichst lange nach der Erfolgseinjektion am Leben zu halten. Es wurde deshalb die Inhalationsnarkose durch die intravenöse Urethannarkose ersetzt. Der zweiten Tierreihe wurde also in Urethannarkose die Erfolgsdosis gegeben. Die Tiere bekamen 15—18 ccm Urethan intravenös und anschließend die Erfolgsdosis, und zwar gleich hohe Mengen von 6—14 ccm. Das Verhalten der Kaninchen während der Narkose war im wesentlichen das der Äthertiere. Abweichend fiel hier nur die besonders starke Herzarbeit auf; die sichtbaren, den ganzen Thorax stark erschütternden

Herzkontraktionen überdeckten fast den Rhythmus der Atemzüge. Im Verlauf des zweiten Tages wurden die Tiere fast ganz wach, am nächsten und folgenden Tage fraßen sie bereits wieder und waren munter wie sonst. Die Tiere wurden 8, 14 und 21 Tage post injectionem durch Nackenschlag getötet. Bei der Sektion boten alle Tiere einen von der ersten Versuchsreihe stark abweichenden Befund. Die Lungen waren weiß, nicht scheckig; sie fielen bei der Eröffnung des Thorax zusammen, ihre Konsistenz war weich. Tiere, die mehr als 10 ccm erhalten hatten, zeigten geschwollene derbe Milzen, ihre Lebern wiesen unregelmäßige Blutverteilung auf. Im Herzbeutel fand sich leicht gelb aussehende klare Flüssigkeit bei spiegelnden und glatten Herzbeutelblättern. Die eindruckvollsten mikroskopischen Befunde boten nur die Tiere, die sowohl hohe Serumengen (10 ccm) bekommen hatten, als auch lange genug (14 Tage) gelebt hatten. Tiere mit geringeren Erfolgsdosen und kürzerer Lebensdauer zeigten gegenüber den nur subcutan ohne Erfolgsdosis behandelten Vergleichstieren keine *eindeutigen* Veränderungen. Die Gefäße sind nicht mehr verändert, als sie es auch bei genügender und langdauernde Sensibilisierung ohne intravenöse Erfolgsdosis sein können.

Mikroskopisch finden sich allergisch-hyperergische Veränderungen vornehmlich an den Gefäßen des *Herzens*, der *Nieren* und der *Leber*. Diese sehr ausgesprochenen Veränderungen bestehen in allen diesen Organen in dichten adventitiellen leuko- und histiocytären Zellmänteln. Gelegentlich greift die Entzündung von außen her auf die Gefäßwand über, so daß diese in ihrem Aufbau weitgehend verändert und oft auch vollständig zerstört ist. Diese Bilder entsprechen in vielem dem histologischen Bild der Periarteriitis nodosa (s. Abb. 1—3). Außerdem finden sich im Herzen ausgedehnte herdförmige verkalkte Nekrosen der Muskulatur, gelegentlich mit zelliger Infiltration in den an diese Verkalkungen angrenzenden Muskelabschnitten. Lungen und Milz zeigen ebenfalls diese Gefäßveränderungen, jedoch in weit schwächerem Maße. In der Lunge fällt jedoch die starke peribronchiale Entzündung auf, die teilweise ganz eosinophilen Charakters ist und bis in die Bronchialschleimhaut reicht. Die Milz weist fast nur eosinophil gefärbte Zellen auf, zahlreiche, häufig mehrkernige riesige Zellen (Megakaryocyten), Splenocyten und Sinusendothelien.

Aus den obigen Befunden geht hervor, daß die Hauptveränderungen nicht an den Lungen, sondern in den übrigen Organen, vorzüglich in Herz und Nieren zu finden sind. Wie der Äther das lokalisierende Moment der Veränderungen in den Lungen darstellte, so das Urethan, wie zu erwarten, in den Nieren. Denn das Urethan wird durch die Nieren ausgeschieden, kommt also einer Belastung der Nieren gleich, d. h. einer erhöhten Arbeitsleistung, wobei infolge vermehrter Durchblutung eine quantitativ größere Menge Serum einen längerdauernden innigen Kontakt mit den ortsansässigen Antikörpern hat und es zu den stark ausgeprägten

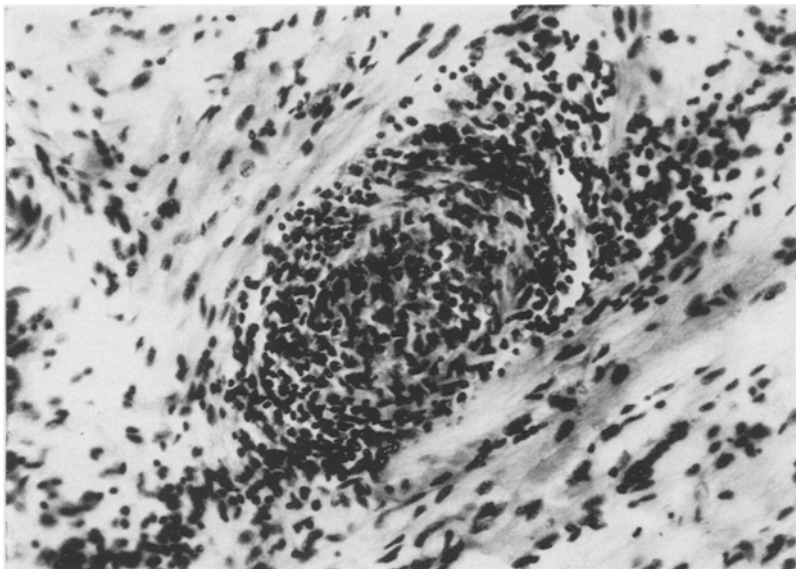


Abb. 1. Leuko- und histiocytäre Entzündung aller Wandschichten (Panarteriitis) einer Kranzarterie im Urethan-Hyperergiever such.

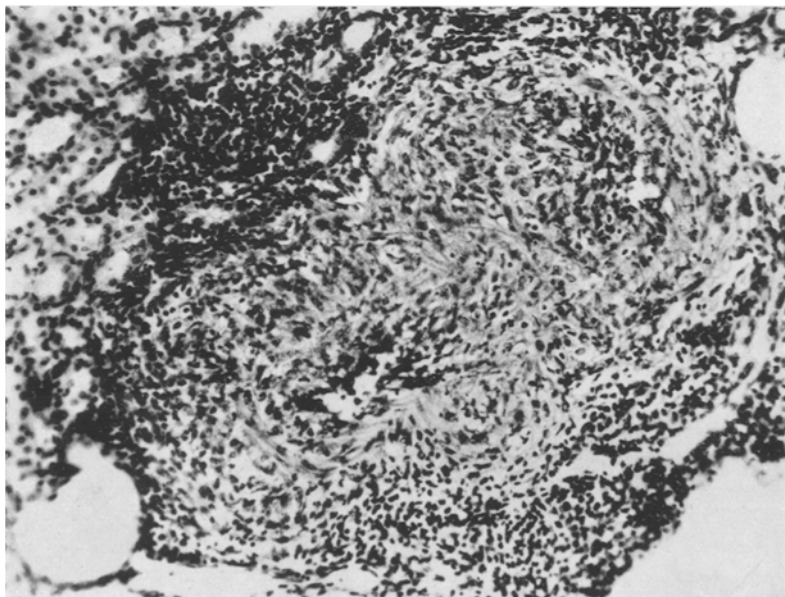


Abb. 2. Durch Urethan an die Nierengefäße gebundene allergisch-hyperergische Panarteriitis.

allergisch-hyperergischen Veränderungen an den Gefäßen kommt. Die außergewöhnlich großen Gefäßveränderungen des Herzens sind wohl rein mechanisch lokalisiert. Die bevorzugte Lokalisation im Herzen, die man im Serumhyperergieversuch häufig findet, hängt wohl mit der rein mechanischen Mehrarbeit dieses Organs gegenüber anderen Organen zusammen. Natürlich sind hier die etwa 30 ccm (15 ccm Urethan, 14 ccm Serum) intravenös zugeführter Flüssigkeit für das Kaninchen noch eine

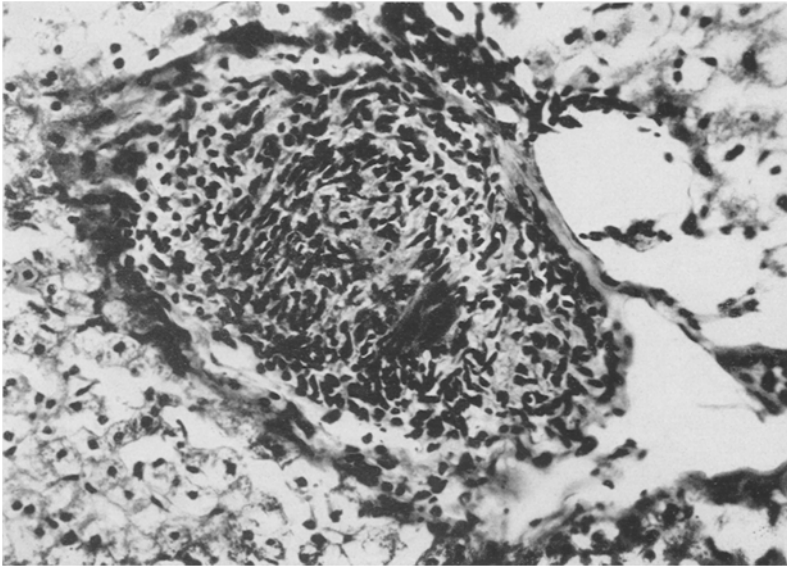


Abb. 3. Obliterierende allergisch-hyperergische Entzündung einer Leberarterie im Urethan-Hyperergieversuch mit Wandgranulom aus großen protoplasmatischen Zellen. Vakuolige Degeneration des umgebenden Leberparenchyms.

besondere Kreislaufbelastung, die das Herz nur unter Aufbietung seiner ganzen Reservekraft bewältigen kann; äußerlich ist diese Kraftanstrengung sichtbar an den oben beschriebenen starken Thoraxerschütterungen. Diese Mehrarbeit ist im Prinzip der gesteigerten Herzarbeit beim Lauflassen der Tiere in einer Trommel (*Knepper* und *Waal*) gleich; die Gefäßveränderungen sind analog.

Grundsätzlich muß zu dieser zweiten Versuchsreihe gesagt werden, daß die beschriebenen Veränderungen regelmäßig und sicher nur bei sehr hohen Erfolgsdosen (über 10 ccm) und nur nach längerer Zeit (14 Tage gerechnet vom Tage der Reinjektion) erzielt werden konnten. Tiere nämlich, die in Narkose bis 8 ccm intravenös als Erfolgsdosis erhalten hatten, wiesen keine deutlichen Gefäßprozesse auf. Dasselbe war der Fall, wenn diese mit geringeren Mengen behandelten Tiere vor Ablauf von 12 Tagen getötet wurden. Zur vollen Ausbildung der allergisch-

hyperergischen Gefäßschäden waren also neben einer Menge von 10 ccm Serum mindestens 14 Tage vonnöten. Wenn wir uns daran erinnern, daß ohne Narkose bedeutend kleinere Erfolgsdosen in wesentlich geringerer Zeitspanne fast immer deutliche allergisch-hyperergische Gefäßveränderungen vor allem an den Kranz- und Lungengefäßen hervorrufen, folgt daraus, daß die intravenöse Urethannarkose eine ziemliche, das allergisch-hyperergische Entzündungsgeschehen hemmende Wirkung besitzt. Die in den Abbildungen gezeigten starken Veränderungen konnten nur auf Grund der übermäßigen Serummengen erzielt werden. Die Narkose ist an diesem Geschehen nur insofern beteiligt, als sie die bekannte lebensschützende Funktion (Shockverhinderung) inne hat und somit die Entstehung der Entzündung *indirekt* ermöglicht durch langes Leben der Tiere. Direkt wird sie aber die allergisch-hyperergische Entzündung hemmen, was einmal daraus hervorgeht, wie schon oben betont, daß sie die mit kleinen Serummengen am nichtnarkotisierten Kaninchen erzielbaren Veränderungen beim narkotisierten Tier bei sonst gleichen Versuchsbedingungen verhindert, dann aber auch aus der Tatsache des relativ späten Auftretens der beschriebenen mikroskopischen Zustandsbilder trotz der ungeheuren Serummengen. Der Grund dieser Verzögerung durch die Urethannarkose ist nicht ganz klar, deckt sich aber vermutlich mit der Tatsache der Entzündungshemmung, die wir für eine spezifisch-narkotische Wirkung halten, ohne deren tiefere Ursache ausreichend erklären zu können.

Es könnte hier der Einwand gemacht werden, daß die Entzündungshemmung der intravenösen Urethannarkose nicht auf spezifisch-narkotischer Wirkung beruhe, da auch anderen, indifferenten Mitteln wie z. B. Trypanblaulösung, in die Blutbahn gebracht, die gleiche Wirkung zukommt (*Klinge*). Bei den Trypanblauversuchen handelt es sich um eine durch (sichtbare) Speicherung von Farbstoff bedingte vorzeitige Lähmungserscheinung der Reticuloendothelien, die dann nach erfolgter Lähmung nicht mehr in das allergisch-hyperergische Entzündungsgeschehen eingreifen können. Denselben Vorgang auch für das Urethan anzunehmen ist schwer beweisbar und u. E. auch nicht nötig; wir glauben, wenn schon eine Lähmung stattfindet, daß sie dann zentral nervös bedingt ist. Pharmakologisch ist nichts bekannt darüber, ob die Endothelien — hier als der hauptsächlich und zuerst in Frage kommende Sitz mit Antikörpern geladener Zellen — sich an dem Abbau des Urethans beteiligen oder sonstwie das Narkoticum mit Beschlag belegen, was ja doch analog den Trypanblauversuchen zu fordern wäre, um eine Nichtbeteiligung der Endothelien an der Entzündung und folglich eine Entzündungshemmung erklären zu können. Es sind aber sicher noch andere Momente bei der Entzündungshemmung durch die Narkose im Spiel. Von *Lipschitz* und Mitarbeitern wurde als Grund für die Hemmung der gewöhnlichen, nichtallergischen Entzündung durch Urethan die experimentell gefundene Änderung

des p_H im Blut bezeichnet. Die Narkose bewirkt nach ihnen über den Weg der Atmungsdämpfung und CO_2 -Anreicherung im Blut einen Anstieg des p_H , d. h. also ein Sinken der H-Ionenkonzentration. Doch lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres auf die allergisch-hyperergische Entzündung übertragen, da diese an und für sich schon einen höheren p_H -Wert aufweist als die normale Entzündung (*Knepper*). Es bedarf erst noch weiterer eingehender Untersuchungen, ob und inwieweit eine Verschiebung der Ionenverhältnisse im Blut für die Hemmung und Verzögerung der allergisch-hyperergischen Entzündung verantwortlich ist.

Die gefundene Hemmung der allergisch-hyperergischen Entzündung durch die Narkose bei intravenöser Antigengabe steht nun anscheinend in Widerspruch mit den Ergebnissen anderer Untersucher, die doch, wie anzunehmen ist, bei ihren Versuchen auch Narkose anwandten und — nach Einbringung der Antigene direkt ins Gewebe — trotzdem eine hyperergische Entzündung erzielten. Dieser Widerspruch deutet schon darauf hin, daß allein das p_H des Blutes nicht bestimmend für den Ausfall der hyperergischen Entzündung sein kann. Wesentlich für ihren Stärkegrad sind doch die zirkulatorischen Verhältnisse im Körper. Diese aber werden durch das autonome Nervensystem selbständig geregelt; von ihm hängt die Weite des Strombettes und damit die Größe des Blutstromes und seine Verweildauer in den Gefäßen ab, alles wesentliche Momente für das Zustandekommen und die Lokalisation der hyperergischen Entzündung. Die Narkose blockiert ja lediglich das Zentralnervensystem, das autonome bleibt unbehelligt. *Fischer* und *Kaiserling* haben am Modellversuch der allergisch-hyperergischen Appendicitis, die durch Injektion der Antigene in die Lymphplexus des Wurmfortsatzes erzeugt wurde, feststellen können, daß das Hinzutreten neurovegetativ bedingter Zirkulationsstörungen auf Entstehung und Ablauf der Appendicitis einen begünstigenden Einfluß ausübt. Die schwer erzielbare und lange gelegnete hyperergische Entzündung des Darmes mag ebenfalls in der Anwendung der reinen Narkose ohne weitere Schädigung des autonomen Nervensystems mit ihre Ursache haben, entsprechend den negativen Befunden an den Lungengefäßen des narkotisierten Tieres. Im Prinzip sind auch die *Knepperschen* Versuche Beweise für die überragende Bedeutung des autonomen Nervensystems für die hyperergische Entzündung; denn es ist ziemlich gleichgültig, ob seine Schädigung mechanisch, pharmakologisch oder sonstwie geschieht. Tatsache ist, daß die benutzten Pharmaca sämtlich am autonomen Nervensystem angreifen, sei es reizend oder lähmend. Auf diese Berücksichtigung des autonomen Nervensystems bei dem Zustandekommen allergisch-hyperergischer Organveränderungen haben auch *Knepper* und *Waal* schon hingewiesen, die zeigen konnten, daß nach vollständiger Blockierung des Zentralnervensystems wahrscheinlich dem autonomen Organnervensystem noch eine

regulierende Bedeutung für den Ablauf allergisch-hyperergischer Entzündungsreaktionen zukommt.

Vorstehende Überlegungen zeigen deutlich, wie verwickelt die Verhältnisse liegen und wieviel Faktoren an der Hemmung der allergisch-hyperergischen Entzündung durch die Narkose beteiligt sein mögen.

Zusammenfassung.

Es wurde, da die shockdämpfende Rolle der Narkotica bekannt war, untersucht, ob und welchen Einfluß die Narkose auf den allergisch-hyperergischen Entzündungsprozeß, wie er sich nach intravenöser Antigengabe an den Gefäßen verschiedenster Organe äußert, hat. Es wurden Äther und Urethan zur Narkose verwandt. Die Versuche ergaben, daß zur Prüfung dieser Frage die Äthernarkose ungeeignet ist, weil die durch Äther verursachte Abkühlung der Lungen im Verein mit der Serumwirkung regelmäßig zur Pneumonie führte, der die Versuchstiere schon nach Stunden erlagen. Die in Urethannarkose behandelten Versuchstiere blieben jedoch lange genug am Leben. Es wurde gefunden, daß die intravenöse Urethannarkose die allergisch-hyperergische Entzündung *direkt* hemmt, aber durch ihre shockverhindernden Eigenschaften den Gebrauch übermäßig hoher intravenöser Erfolgsdosen gestattet und damit *indirekt* die schweren allergisch-hyperergischen Gefäßveränderungen, wenn auch verzögert, ermöglicht. Wie die Äthernarkose die Serum-Hyperergieschäden in die Lunge lokalisiert, so die Urethannarkose in Herz, Leber und Nieren. Die beschriebenen und abgebildeten, der Periarteriitis nodosa entsprechenden Gefäßveränderungen in Leber und Nieren sind erstmalig experimentell erzeugt. Die Gründe für die Entzündungshemmung sind mannigfaltig und verwickelt. Es spielen neben der narkotischen Wirkung des Urethans die Verschiebung des Blut- p_H und der Zustand des vegetativen Nervensystems als Regulator der Blutzirkulation vermutlich noch eine große Rolle.

Schrifttum.

Besredka: Siehe bei *Doerr*. — *Doerr, R.*: Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 3, 1. Aufl., Teil 2. 1929. — *Fischer, E. u. H. Kaiserling*: Virchows Arch. **297** (1936). — *Klinge, F.*: Krkh.forsch. **5** (1927). — *Knepper, R.*: Klin. Wschr. **1937 I**. — Virchows Arch. **296** (1936). — *Knepper, R. u. G. Waaler*: Virchows Arch. **296** (1936). — *Lipschitz, W.* (*Dauzen Peng, Guggenheimer, Fröhlich*): Arch. f. exper. Path. **151/152**, 267.