

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

Narkose und allergisch-hyperergische Entzündung¹.

II. Teil.

Von

Wilhelm Eickhoff.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Dezember 1937.)

Die Tatsache des mehr oder minder starken Schutzes, den gewisse Narkotica gegen den anaphylaktischen Shock bei intravenöser Reinjektion mit dem vorbehandelnden artfremden Serum ausüben, sowie der von uns gefundenen starken Hemmung und Verzögerung der allergisch-hyperergischen Entzündung, warf die Frage auf, welcher Art wohl die Wirkung der Narkose auf die aktive Sensibilisierung eines Tieres mit artfremdem Serum sei. Nach den bisher bekannten Tatsachen lag es nahe, daß die Narkose, wenn sie schon bei bereits bestehender anaphylaktischer Reaktionslage eines sensibilisierten Organismus den weiteren Ablauf der allergisch-hyperergischen Reaktionen bei intravenöser Erfolgsdosis beeinflusste (Verhinderung des Shocks, Hemmung der allergisch-hyperergischen Entzündung), auch auf die Sensibilisierung selbst einen Einfluß haben würde. Um nun diese Annahme der Beeinflussung der Sensibilisierung durch Narkose experimentell zu prüfen, wurden mehrere Tiere in Narkose sensibilisiert. Die Versuchsanordnung war dabei folgende:

Kaninchen wurde eine 20%ige Urethanlösung langsam in die Ohrvene injiziert, bis die Tiere gut narkotisiert waren (meistens 8—10 ccm). In tiefer Narkose, die meistens 24 Stunden dauerte, wurde dann den Tieren subcutan in den linken Hinterschenkel 2 ccm Schweineserum gespritzt. Dieses wurde in Abständen von 5—6 Tagen 5mal wiederholt. Die Tiere wurden außerdem vor jeder Behandlung gewogen, um eine eventuell auftretende übermäßige Widerstandslosigkeit, die vielleicht infolge starken Gewichtsverlustes durch die immer wiederkehrende Narkotisierung herbeigeführt sein könnte, genau kontrollieren zu können. Neben diesen in Narkose sensibilisierten Kaninchen wurden zur Kontrolle 2 Tiere wie gewöhnlich, also ohne Narkose, mit der gleichen Menge von 2 ccm gleichen Serums in denselben Zeitabständen 5mal subcutan am linken Hinterschenkel vorbehandelt, nachdem auch sie jedesmal vorher gewogen waren. Da das Maß der Sensibilisierung eines Organismus bei subcutaner Einverleibung artfremder Antigene in der Größe des *Arthus*schen Phänomens in etwa makroskopisch abgeschätzt werden kann, wurde nach beendeter Vorbehandlung die lokale subcutane Reaktion der Versuchstiere mit der der Kontrolltiere verglichen. Bevor wir nun das Ausmaß des *Arthus*schen Phänomens, also der Reaktionsgröße von gebildeten Antikörpern

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

zu eingebrachten Antigenen, als Maß für den Sensibilisierungsgrad der Tiere untereinander verglichen, gaben wir den Versuchstieren sowie auch den Kontrolltieren intravenös, und zwar jetzt ohne Narkose, das zur Vorbehandlung benutzte Serum. Die zur Auslösung eines Shocks notwendige Menge des gespritzten Serums sollte dabei ein weiteres Kriterium für die Richtigkeit der aus dem makroskopischen Vergleich des subcutanen *Arthusschen* Phänomens gezogenen Rückschlüsse auf den Grad der stattgehabten Sensibilisierung abgeben. Es wurden also 8 Tage nach der letzten, d. h. der 5. in obiger Weise beschriebenen Vorbehandlung zuerst die ohne Narkose sensibilisierten Kontrolltiere mit dem gleichen artfremden Serum intravenös gespritzt, um festzustellen, bei welcher Dosis ein letal endender Shock auftrat. Dann wurde das gleiche Serum den in Narkose sensibilisierten Versuchstieren intravenös ohne Narkose gegeben und festgestellt, wann ein Shock auftrat bzw. welche Dosis symptomelos vertragen wurde. Aus der nachfolgenden Tabelle I geht nun alles Wissenswerte hervor. Die beiden Kontrolltiere starben im Shock nach intravenöser Reinjektion von 3,5 bzw. 2,7 cem Schweineserum. Das *Arthussche* Phänomen war etwa handtellergroß und maß in der größten Ausdehnung

Tabelle I.

Tier	Gewichtsdifferenz g	Reinjektion cem	Erfolg	<i>Arthus</i>
<i>Urethan-Kontrolltiere.</i>				
656	-- 315 (Enteritis)	3,5	Exitus	++
657	+ 50	2,7	Exitus	++
<i>Urethantiere.</i>				
878	-- 350	3,5	Shock, überlebt	+
655	-- 650	4,3	Shock, überlebt	+
653	-- 200	5,4	Shock, überlebt	+

8 : 15 cm. Die Gewichtsdifferenz bezeichnet den Unterschied zwischen dem Anfangs- und Endgewicht. Tier 656 erlitt im Laufe der Behandlungszeit einen starken Gewichtsverlust, der aber durch Krankheit bedingt ist (Enteritis, Rhinitis), Tier 657 verzeichnet eine Gewichtszunahme von 50 g. Die in Urethannarkose sensibilisierten Kaninchen zeigen allesamt eine starke Gewichtsabnahme. Weiterhin vertragen sie eine höhere, zum mindesten aber die gleiche Menge Serum bei intravenöser Einverleibung. Dabei wurde so vorgegangen, daß ihnen von vornherein die für die Kontrolltiere tödliche Höchstmenge gegeben wurde; dann, bei guter Verträglichkeit, wurde weiter gespritzt, bis sich die Anzeichen eines Shocks bemerkbar machten. Wie ersichtlich, überlebten die Versuchstiere alle den Shock. Nach 3 Stunden wurden sie dann durch Nackenschlag getötet und die Größe des *Arthusschen* Phänomens untersucht. Die größte Ausdehnung betrug 3 : 6,5 cm. Diese eindrucksvollen Größenunterschiede des *Arthusschen* Phänomens zwischen Versuchs- und Kontrolltieren wurden auch photographisch festgehalten. Wir sehen also, daß in Übereinstimmung mit der subcutanen Reaktion die in Urethannarkose sensibilisierten Versuchstiere gleichzeitig auch eine herabgesetzte Allgemeinreaktion gegenüber den Kontrolltieren zeigten.

Es erwies sich also, daß die Narkose tatsächlich eine hemmende Wirkung auf die Sensibilisierung eines Organismus ausübt. Dabei kann allerdings nicht mit Sicherheit entschieden werden, auf welche Weise diese Wirkung zustande kommt, da auch andere Stoffe, wie z. B. Trypanblau (*Klinge*) durch ihre entzündungshemmende Wirkung ein geringeres

subcutanes *Arthus*sches Phänomen bei mehrmaliger Behandlung mit artfremdem Serum bewirken. Die Übereinstimmung aber der subcutanen



Abb. 1. *Arthus*sches Phänomen der in Avertinarkose mit Schweineserum behandelten Kaninchen.



Abb. 2. *Arthus*sches Phänomen der Kontrolltiere der gleichen Versuchsreihe.

und allgemeinen Reaktion der Versuchstiere ließ den Gedanken aufkommen, daß hier durch die Narkose nicht nur eine Entzündungshemmung, sondern eine Hemmung der Antikörperbildung stattfand und daß deshalb, eben infolge der geringeren Antikörpermenge, eine kleinere Reaktion sowohl lokal am Ort der Reinjektion, als auch allgemein (Shock) vorgefunden wurde.

Auf Grund dieser Beobachtungen bei den in Urethannarkose sensibilisierten Versuchstieren wurden zur weiteren Prüfung der erzielten Ergebnisse jetzt noch andere Narkotica herangezogen, und zwar Stoffe, die von dem vorerst benutzten Harnstoffnarkoticum Urethan grundverschieden waren, nämlich Avertin und Pernocton (Brom- bzw. Barbitursäurepräparate). Diese beiden Narkosemittel wurden ebenfalls wie Urethan intravenös verabreicht. Zur Narkose der Avertintiere wurden 8—10 ccm einer wässrigen 2 $\frac{1}{2}$ % igen vor Gebrauch jeweils nach Vorschrift geprüften Lösung des im Handel befindlichen Präparates verwandt. Die Narkose dauerte meistens nicht länger als $\frac{1}{2}$ Stunde. Die nachstehende Tabelle 2 wurde nach denselben Gesichtspunkten aufgestellt wie Tabelle 1. Wir sehen das Gewicht der Kontrolltiere gleichbleiben bzw. zunehmen. Die hohen Reinjektionsdosen erklären sich aus dem frischen Schweineserum, das ja gegenüber älterem weniger wirksam ist. Wesentlich ist ja nicht die absolute Injektionsmenge der verschiedenen Versuchsreihen untereinander, sondern der Vergleich der innerhalb ein und

Tabelle 2.

Tier	Gewichtsdifferenz g	Reinjektion ccm	Erfolg	Arthus
<i>Avertin-Kontrolltiere.</i>				
884	+ 250	10	Shock, überlebt	++
883	+ 50	8	Exitus	++
887	0	10	Shock, überlebt	++
<i>Avertintiere.</i>				
881	— 100	6	Exitus	—
880	+ 50	5	Exitus	—
882	— 50	4	Exitus	—

derselben Versuchsreihe verwendeten Mengen gleichen Serums. Die Kontrolltiere 884 und 887 überleben den Shock, 883 kommt schon bei kleinerer Injektionsmenge ad exitum. Der subcutane Reaktionsherd ist nicht ganz so groß wie bei den Kontrolltieren der ersten Versuchsreihe, immerhin jedoch flächenhaft ausgebreitet und käsig, nekrotisch, mit Einbeziehung der obersten Muskellagen in die Nekrose; er maß in seiner größten Ausdehnung 6 : 14 cm. Von den hiermit zu vergleichenden Versuchstieren sehen wir bei Nr. 880 eine leichte Gewichtszunahme, bei den anderen beiden eine ebenso leichte Abnahme. Die Injektionsmenge ist bei allen Kaninchen nun auffallenderweise bedeutend, sogar bis zur Hälfte niedriger. Es ist erstaunlich, wie bei allen Tieren eine wesentlich geringere Erfolgsdosis zum akuten Shock mit letalem Ausgang führt. Bei der Prüfung des subcutanen Arthus'schen Phänomens ergab sich aber bei allen Tieren trotz des geschilderten Verhaltens bei intravenöser Reinjektion ein Größenverhältnis, wie wir es schon bei den in Urethannarkose behandelten Tieren gefunden haben, d. h. das Arthus'sche Phänomen der Versuchstiere ist mindestens um die Hälfte kleiner als bei den Kontrolltieren der gleichen Reihe; die größte Ausdehnung betrug 3 : 5 cm. Wir sehen also bei den mit Avertinnarkose behandelten

Kaninchen ein gleichsinniges Verhalten wie bei den Urethantieren in bezug auf Hemmung der subcutanen allergisch-hyperergischen Entzündung, also des *Arthusschen* Phänomens, aber ein gerade umgekehrtes Verhalten in der Allgemeinreaktion, dem Shock, indem die Tiere auf geringere intravenös reinjizierte Gaben des zur Vorbehandlung benutzten Serums mit schwerstem, zum Tode führendem, akutem anaphylaktischem Shock antworteten.

Die gleiche unterschiedliche Lokal- und Allgemeinreaktion zeigten nun auch die in Pernoctonnarkose sensibilisierten Versuchstiere. Die Tiere erhielten meist 1 ccm der in Ampullen käuflichen Lösung. Der Narkoseschlaf dauerte gewöhnlich 2—3 Stunden. Tabelle 3 zeigt die

Tabelle 3.

Tier	Gewichts- differenz g	Reinjek- tion ccm	Erfolg	<i>Arthus</i>
<i>Pernocton-Kontrolltiere.</i>				
836	+ 100	3	Exitus	+++
845	+ 250	4	Shock, überlebt	+++
<i>Pernoctontiere.</i>				
828	+ 300	4	Exitus	+
843	— 100	2,6	Exitus	+
842	— 50	2	Exitus	+
841	— 100	1	Exitus	+

Ergebnisse dieser Versuchsreihe.

Die Kontrolltiere nahmen, wie auch sonst immer, an Gewicht zu. Tier 836 starb bei einer Injektionsmenge von 3 ccm intravenös im allerdings protrahierten Shock. 845 überlebte jedoch den Shock bei einer Erfolgsdosis

von 4 ccm. Das *Arthussche* Phänomen war von gleicher Beschaffenheit und Größe wie in der ersten Versuchsreihe beschrieben: es maß in seiner größten Ausdehnung 6 : 15 cm. Die in der 2. Versuchsreihe bei den Avertintieren gemachten Erfahrungen ließen uns hier bei der Prüfung der allgemeinen Reaktion von der Erfolgsdosis der Kontrolltiere von 4 ccm ausgehen. In der Tat sahen wir auch diesmal bei den in Pernoctonnarkose sensibilisierten Kaninchen gegenüber den Kontrolltieren eine gesteigerte Allgemeinempfindlichkeit. Die Versuchstiere starben zum Teil schon nach geringen intravenös gespritzten Mengen von 1 ccm im akuten anaphylaktischen Shock. Bei der Prüfung des *Arthusschen* Phänomens ergab sich aber das gleiche Größenverhältnis wie in Reihe 1, d. h. es war höchstens halb so groß wie bei den Kontrolltieren, scharf abgegrenzt und nicht auf die Muskulatur übergreifend; die größten Ausmaße betragen 3 : 6 cm.

Wir sehen also auch hier — durch das Injektionsnarkoticum Pernocton bewirkt — eine gehemmte subcutane allergisch-hyperergische Entzündung in Form des kleineren *Arthusschen* Phänomens. Im Gegensatz hierzu findet sich, genau wie bei der 2. Versuchsreihe, eine Empfindlichkeitssteigerung für die Allgemeinreaktion; die Pernoctontiere erlagen schon bei geringen intravenös gegebenen Serummengen früher dem akuten anaphylaktischen Shock als die Kontrolltiere der gleichen

Versuchsreihe. Auffallenderweise decken sich diese gegenüber den Urethantieren abweichenden Befunde der Pernoctontiere mit den Ergebnissen der Avertintiere. Die gesteigerte Reizbarkeit und frühzeitige Auslösung des akuten tödlichen anaphylaktischen Shocks bei für die Kontrolltiere noch unterschwelligen, intravenös gegebenen Erfolgsdosen ließ die aus den Ergebnissen der I. Versuchsreihe gefolgerte Annahme einer möglichen allgemeinen Hemmung der Antikörperbildung unwahrscheinlich erscheinen. Die Rolle der während der aktiven Sensibilisierung benutzten Injektionsnarkotica besteht daher mit Gewißheit nur in einer Beeinflussung der subcutanen allergisch-hyperergischen Entzündung im Sinne einer Hemmung. Wie es bei den Avertin- und Pernoctontieren zu einer Steigerung der Allgemeinempfindlichkeit kommen konnte, ist ebenso unklar wie die Tatsache des in dieser Hinsicht unterschiedlichen Verhaltens dieser Narkotica gegenüber Urethan, das neben der lokalen auch die allgemeine Reaktion deutlich im Sinne einer Hemmung beeinflusste. Die Verschiedenheit der Narkotica bei der aktiven Sensibilisierung durch artfremdes Eiweiß steht dabei in Parallele zu ihrem unterschiedlichen Verhalten gegenüber dem anaphylaktischen Shock: auch hier steht Urethan (neben Äther) insofern außerhalb der Reihe, als es gegenüber sämtlichen anderen Narkosemitteln die besten shockverhütenden Eigenschaften aufweist (*Dörr, Farmer*).

Zusammenfassung.

Die experimentelle Prüfung der Wirkung von drei Injektionsnarkotica auf die aktive Sensibilisierung von Kaninchen ergab für das Urethan eine deutliche Hemmung sowohl der subcutanen allergisch-hyperergischen Entzündung, also des *Arthusschen* Phänomens, als auch der Allgemeinreaktion (Shock), indem die Urethantiere eine größere Verträglichkeit für intravenös reinjiziertes artfremdes Serum zeigten. Dieses Ergebnis schien zunächst für eine Hemmung der Antikörperbildung durch Narkose zu sprechen. Bei weiteren Versuchen mit Avertin und Pernocton fand sich in Übereinstimmung mit den Urethantieren eine Hemmung der subcutanen allergisch-hyperergischen Entzündung, aber im Gegensatz hierzu bei der Gegenprobe eine gesteigerte Allgemeinempfindlichkeit für intravenös reinjiziertes Serum. Die Versuchstiere gingen schon bei geringeren Mengen im akuten anaphylaktischen Shock ein, als die Kontrolltiere der gleichen Versuchsreihe. Zur Erklärung dieses eigenartigen Verhaltens bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

Schrifttum.

Dörr, R.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, I. Aufl., Bd. 3, Teil 2, 1929. — *Eickhoff, W.*: Virchows Arch. **299** (1937). — *Farmer, L.*: J. of Immun. **32** (1937). — *Klinge, F.*: Krkh.forsch. **5** (1927).