

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Stefan Batory-Universität in Wilno [Direktor: Prof. Dr. K. Pelczar].)

Über das Wesen des anaphylaktischen Geschehens vom pathologischen und serologischen Standpunkte aus. Anaphylaktischer Shock und Blutgerinnung.

Von

Rudolf Taszkan.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. Mai 1938.)

1. Einführung.

Wenn wir noch einmal auf die Frage der allergischen Entzündung experimentell eingehen, so in der Absicht, über die Streitpunkte dieses für die Wissenschaft grundlegenden Forschungsgebietes, Klarheit zu gewinnen. Ausgangspunkt des allergischen Geschehens sind die von *Arthus* angestellten Untersuchungen, welcher nach subcutanen regelmäßigen, alle 6 Tage wiederholten Einspritzungen von 5 ccm Pferdeserum schon nach der vierten (an der letzten Einstichstelle) eine alle Zeichen der Entzündung tragende Infiltration wahrgenommen hat: von ihm wurde auch folgendes histopathologische Bild dieser Hautveränderungen gegeben: Leukocytenartiges Infiltrat, Ödem und Homogenisierung von Bindegewebsfasern, Extravasate und Nekrose. Dieselbe Reaktion wurde vom immunologischen Standpunkt aus von *Doerr* betrachtet: die Zellen des Organismus seien durch das eingeführte fremde Eiweiß gereizt, wodurch sie mit Bildung von Antikörpern reagieren; sie wurde deshalb als eine Antigen-Antikörper-Reaktion aufgefaßt, bei der es an den äußersten Zellschichten zu einer Eiweißflockung kommen soll. Endlich haben *Rössle*, *Gerlach* und *Klinge* bewiesen, daß verschiedene Antigene, wenn sie nur wiederholt einwirken, die gleichen Gewebeschäden, bei denen die fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern am auffallendsten ist, auslösen können; dem Antigen habe man also eine in dieser Reaktion untergeordnete Rolle zuschreiben können, denn im nichtbehandelten normergischen Körper ist es nicht die unerläßliche Bedingung, gerade der durch das Antigen umgestimmte Organismus sei für die gewaltige Reaktionsbereitschaft, die dem normergischen gegenüber als allergische bezeichnet wurde, verantwortlich. Die experimentelle Allergieforschung wurde von *Klinge*, *Fahr*, *Jäger*, *Masugi*, *Volhard*, *Sigmund*, *Rössle*, *Askanazy* u. a. auch auf infektiöse Erkrankungen bezogen, bei denen sich die gleichen fibrinoiden Quellungs- und Nekrosezustände und das wiederholt auftretende Antigen finden. Neuerdings

haben *Krauspe* und *Graff* die Allergielehre einer kritischen Betrachtung unterzogen und warnen davor, aus rein morphologischen Bildern eine hyperergische Entzündung zu entnehmen, indem sie behaupten, daß sie nach einmaliger intraarterieller (25 cem !) betragender Schweineserumeinspritzung dieselben histopathologischen Bilder, wie sie *Rössle* fordert, erhalten können.

Unsere Untersuchungen haben zum Zweck den Mechanismus der Allergieentstehung näher zu klären und über die darin verborgenen Abwehrkräfte des Organismus Kenntnisse zu gewinnen.

2. Versuchsanordnung.

Bevor wir an die Ausführung unseres Versuches gehen, soll hier kurz die wichtigste Eigenschaft des Serumantigens im allgemeinen dargelegt werden. Unter Antigenen versteht man eiweißartige biologisch wirkende Stoffe, die eben durch ihre andersartige Biologie die Zellen zur Antikörperbildung reizen. Es sind artfremde Eiweißkörper vorwiegend — die Antigene, aber unter besonderen Umständen kann auch arteigenes Eiweiß seine biologischen Eigenschaften verändern, so gelang es *Schittenhelm* und *Ströbl* körpereigenem Eiweiß durch Jodieren und Diazotieren antigene Eigenschaften zu verschaffen. Allerdings gibt es Antigene, die durch verschiedene Maßnahmen ihrer biologischen Fähigkeiten beraubt, zu tierexperimentellen Mißerfolgen führen müssen. Spritzt man einem Kaninchen, was eben unsere Versuchsanordnung anlangt, Menschenserum ein, so sucht es, ohne jeden Zweifel, seinen eigenen biologischen Gang zu verfolgen, und die Zellen des Organismus, die mit dem artfremden Eiweiß in Berührung kommen, sind in ihrem biologischen Gleichgewicht ausgereckt; es entsteht ein Kampf im Organismus, dessen Abwehrkräfte sich im klinischen und pathologisch-anatomischen Bilde verraten, wie wir im folgenden sehen werden.

A. Klinische Untersuchungen.

Zum Versuch kamen 3 Kaninchen, die mit intracutanen Menschenserumeinspritzungen in möglichst weit von einander gelegene Körpergegenden behandelt wurden, so daß der unmittelbare Kontakt der mit Serum betroffenen Hautpartien ausgeschlossen schien. Die Einspritzungen erfolgten, damit die Verweildauer des Antigens im Gewebe (das Serum wird nicht so einfacher Weise aus dem Organismus ausgeschieden) nicht erlöschen würde, in Abständen von 3 Tagen. Die erste 1-cem-Serumeinspritzung, welche in der rechten Schultergegend verabfolgt wurde, wurde vollkommen reaktionslos von seiten des Organismus getragen; bei der zweiten (linke Hüftgegend), die aus 1.5 cem Serum bestand, war dasselbe zu bestätigen wie bei der ersten; nach der dritten aber (linke Schultergegend, 2 cem Serum) ließ sich zeigen, daß die letzte, obwohl an ihrer Injektionsstelle keine Gewebsreaktion wahrzunehmen

war, den Anlaß zu Hautveränderungen an der ersten Injektionsstelle gab. Und zwar schon in 2 Tagen nach der dritten Serumeinspritzung rötete sich (bei allen 3 Kaninchen) die Haut zuerst, auch nahm sie eine feste Konsistenz an, das Epithel wurde gelockert und ein Exsudat, das oberhalb des Epithels schorfartig zu trocknen schien, zeigte sich

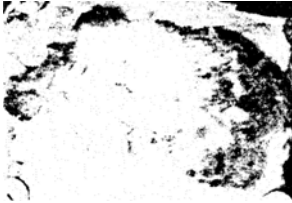


Abb. 1. Der melanotische Hof um die frühere parallergische Hautveränderung.

bald. Nach \mp 48 Stunden dieser zunehmenden Entzündungserscheinungen hatte man den Eindruck als ob der Prozeß halt gemacht hätte und ein Reparationsstadium auftrat: Die Haut wurde trocken und derb, die zentralen Teile der Hautveränderung zeigten einige braun gefärbte nekrotische Herde, die neben dem weißlich und gelblich gefärbten Gewebe stark ins Auge sprangen. Die pathologisch veränderte Stelle war von der gut durchbluteten braun gefärbten Haut

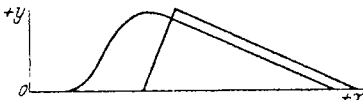


Abb. 2. Relativer klinischer Verlauf unseres parallergischen und des Arthus'schen Phänomens. x Zeitdauer, y klinische Erscheinungen.

umgeben. Nach 8—10 Tagen war die Reaktion verschwunden, nur der melanotische mit schwarzem borstigen Haar bewachsene Hof um die etwas verdickte, sonst mit normalem grauen Haar bedeckte Haut blieb zurück (Abb. 1). Jetzt taucht die Frage auf, ob diese Hautveränderung auf humoraler oder auf cellulärer Basis beruht. Zur Erläuterung dieser Frage haben wir das Kaninchenblut auf Präcipitationsphänomen untersucht, um dadurch über Abwehrkräfte des Organismus Auskunft zu erhalten; aber die Versuche mit Serum des vorbehandelten Kaninchens und dem Antigen fielen negativ aus. Wir haben nachfolgende intracutane Menschen-serumeinspritzung (1,5 cem) in die rechte Hüftgegend vorgenommen, und in \mp 4 Stunden zeigte sich, daß das typische Arthus'sche Phänomen erst hier auf der letzten Einstichstelle (nach 10 Tagen vom Anfang an) erfolgte, zu dieser Zeit gab auch das Kaninchenserum mit Antigen eine positive Präcipitinsreaktion, fortan gab der Organismus regelmäßig, gleichgültig welche Gewebspartie mit Antigen in Berührung kam, dasselbe Arthus'sche Phänomen wieder. Bei einem Vergleich der Befunde nimmt man wahr, daß das klinische Bild der von uns erzielten Hautveränderungen sich von dem Arthus'schen Phänomen unterscheidet: Während das erste an eine typische Krankheit mit Stadium incrementi, das hier 2 Tage dauert, erinnert (Abb. 2), kommt das Arthus'sche Phänomen unerwartet vor und erreicht gewaltig ansteigend in 4—5—6 Stunden sein Höhestadium (Abb. 2); hier muß man sich wieder des verschiedenen Verhaltens des Kaninchensserums gegen das Antigen erinnern.

B. Pathologisch-anatomische Untersuchungen.

Die mikroskopischen Untersuchungen wurden an nach 5tägiger Erscheinungsdauer excidierten (Formalinfixierung, Paraffineinbettung) und nach Bedarf mit Häm.-Eosin, *Weigert-v. Gieson* und Carmin-Gentianaviolett gefärbten Schnitten vorgenommen, auch schien es uns wichtig histopathologische Untersuchungen des *Arthusschen* Phänomens derselben Zeitdauer zur Betrachtung heranzuziehen. Für freundliche Bewertung histopathologischer Präparate bin ich Herren Dozenten *S. Mahrburg* und *J. Kruszyński* und Dr. *M. Sumorok* zu Dank verpflichtet. Als



Abb. 3. Verquollene Bindegewebsfasern. Unter dem verdickten Epithel das Bindegewebe normal. Häm.-Eosinfärbung.

erster Eindruck der sich hier abspielenden Reaktion, findet sich ödematöse und fibrinoide Aufquellung der Bindegewebsfibrillen (Abb. 3, 4). Zwischen den aufgequollenen Bindegewebsbündeln bemerkt man zahlreiche Fibroblasten, die sich besonders dicht unter dem Epithel, wo das Bindegewebe normal ist, stark ansammeln (Abb. 3). Von den Exsudatzellen sind im Hautbindegewebe lauter eosinophile Leukocyten, welche das etwas gelockerte Epithel passieren, um unter dem Stratum corneum in großen Herden zusammenzulaufen (Abb. 5), während die Infiltrate im *Arthusschen* Phänomen desgleichen Stadiums aus Lymphocyten, Leukocyten und Plasmazellen bestehen (Abb. 8). Das Hautepithel wird sichtbar in den Prozeß miteinbezogen: Die Haarfollikel produzieren an dem melanotischen Hof, ebenso wie es im *Arthusschen* Versuch vorkommt, schwarze Haare, das Epithel ist verdickt (Abb. 3) und gelockert



Abb. 4. Homogenisierte und verquollene Bindegewebsfasern, zwischen den Fasern Fibroblasten. Häm.-Eosinfärbung.



Abb. 5. Unter dem gelockerten Epithel Infiltrat aus eosinophilen Leukocyten, sie sammeln sich auch in Herden unter dem Stratum corneum. Verquellung von Bindegewebsfasern. Häm.-Eosinfärbung.

(Abb. 6), in der Basalschicht sind oft Kernteilungen zu sehen. An einigen stark zellig infiltrierten Stellen finden sich Hautnekrosen, die



Abb. 6. Durchwanderung von eosinophilen Leukocyten durch das gelockerte Epithel. Häm.-Eosinfärbung.

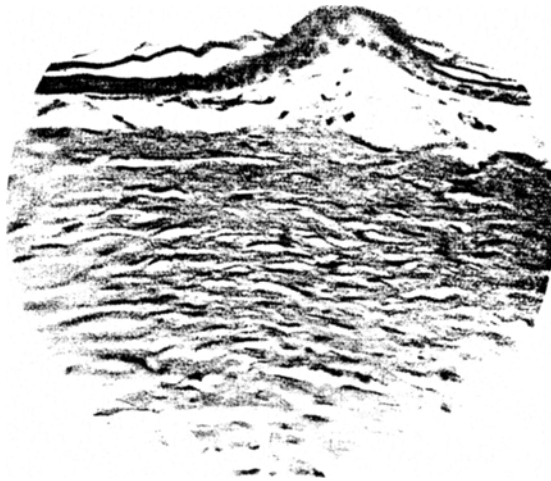


Abb. 7. Unter dem Epithel parallel angeordnete Blutgewebsfasern, langgestreckte Kerne. Das Epithel normal. Häm.-Eosinfärbung.

vom nichtnekrotischen Gewebe mit lauter eosinophilen Zellen abgegrenzt sind. Das Gewebe entledigte sich dieser Nekrose nur langsam, indem es die unter dem Epithel vorher zellreiche und lockere Struktur

(Abb. 3 und 5) in eine minderwertige, zellarme, aus langgestreckten parallellaufenden Kollagenfasern bestehende verwandelt (Abb. 7).

C. Versuchsbesprechung.

Vergleichen wir jetzt die von uns erzielte Hautveränderung mit dem *Arthusschen* Phänomen, so würde man schließen, daß das *Arthussche* Phänomen als eine Reaktion des Gesamtorganismus aufzufassen ist, da man hier mit der Umstimmung jeder Körperstelle rechnet — man nimmt Serumpräcipitinsreaktion für maßgebend an — daher ist nun die



Abb. 8. Nekrose, lymphoidales Infiltrat im *Arthusschen* Phänomen. Schwund der Bindegewebsstruktur. Carmin-Gentianaviolett färbung.

Tatsache verständlich, daß der Gefäßbindegewebeapparat hier zunächst in Anspruch genommen wird, und so erscheint die Reaktion gewaltig, allergisch-hyperergisch (*Rössle*): Die Capillaren werden geschädigt, das ausgetretene Blut oder Plasma umschließt das vom Antigen befallene Gewebe und so wird dem sich ausbreitenden Antigen sofort halt geboten, bis immer mehr und reichliche Abraumzellen anlaufen, es an Ort und Stelle zu verarbeiten (Abb. 8). Dagegen handelt es sich in unserem Versuch um besondere dem *Arthusschen* Phänomen vorangehende, in ihrem klinischen Bilde einmal auftretende Hautveränderung, welche gewiß durch das Antigen, das von entfernter Stelle aus, ohne sichtbare Reaktion seitens des Organismus aufgenommen, an die erst behandelte Hautstelle herangeschleppt wurde, bedingt ist. Da aber die Fernwirkung des Antigens sich nur an der ersten Injektionsstelle ent- hüllt, während die zweite und dritte normal bleiben, muß ohne weiters

die Tatsache anerkannt werden, daß die vom Serum betroffenen Zellen eine gewisse Zeit bedürfen, um die Reaktionsfähigkeit zu besetzen. Hinsichtlich des oben aufgeführten etwas sonderbaren klinischen Bildes dieses Phänomens hat unser Versuch seine Bedeutung; er stellt nämlich das anfängliche Zellenumstimmungsstadium unter der Wirkung des immer kreisenden Antigens dar, und wie es *Pelczar* bezeichnete, die Reaktion entfalte sich parallel der Allergieentstehung.

Wenn wir jetzt nach ähnlichen experimentellen Resultaten in der Literatur nachsuchen, so sind es vor allem die von *Krauspe* und *Graff* erhobenen Befunde; sie behaupten schon nach einmaliger (25 cem!) Schweineserumeinspritzung am Kaninchenohr, das in Wasser von 40° Wärme eine halbe Stunde lang eingetaucht wurde, histopathologische Bilder wie bei allergischer Erkrankung gesehen zu haben. Ein wichtiger nicht nur mit unserer, sondern auch mit Versuchsanordnungen anderer Autoren gemeinsamer Zug in *Graffs* Arbeit ist das Bestreben, das verabreichte Antigen durch verschiedene Maßnahmen lange an einen Ort zu fesseln, so geschah es durch das Eintauchen des Ohres ins warme Wasser, wir haben darum intracutane Einspritzungen vorgenommen. *Kaiserling* hat es auch durch Entnervung erzeugen können, *Knepper* durch Ermüdung, hierzu gehören auch verschiedenartige Schäden, z. B. Kältewirkung beim Gelenkrheumatismus (*Faubel, Klinge*), Traumen u. a.; fußend auf den Untersuchungen von *Klinge, Longcope, Boughton, Apitz, Masugi, Bachman* kann der anatomische Bau einiger inneren Organe die im Organismus noch kreisenden Antigenmengen auf einem Gewebsgebiet konzentrieren. Alle diese Maßnahmen begünstigen die Umspülung der Zellen mit artfremdem Eiweiß, wodurch die kolloid-chemische, physikalische und biologische Wirkung des Antigens auf die Zellmembran an Stärke zunimmt und den Abwehrapparat in Gang setzt. Ebenfalls nicht schwer in Einklang zu bringen mit unseren parallergischen Hautveränderungen sind *Krauspes* und *Graffs* experimentelle Befunde, welche die Entstehungsmöglichkeit parallergischer Reaktion nach einmaliger Serumeinspritzung beweisen, besonders wenn man dem Antigen in ein Gewebsgebiet lange Zutritt gestattet; und das ist nicht nur unsere Meinung; zum Beleg fügen wir *Rössles* Worte bei: „v. *Pirquet* und *Schick* haben dies damit erklärt, daß das eingespritzte Serum so langsam resorbiert wird, daß bereits Antikörper vom Organismus gebildet sind, bevor die letzten Reste des Antigens aufgebraucht und verarbeitet sind. Ich erwähne dies, weil es die starke und die Zeichen der Akuität noch tragende Entzündung des Ohres in den Präparaten *Graffs* 14 Tage nach der Einspritzung von 20 cem Schweineserum erklären könnte.“

Alle Allergieforscher stimmen heute allgemein in der Ansicht überein, daß für die Entstehung des allergischen Zustandes noch eine physikalische Realität — die Zeit erforderlich ist, damit die Zellen ihre Umstimmung zustandebringen. Dabei ist indessen die Möglichkeit der toxischen Wirkung

des Antigens nicht ohne weiters von der Hand zu weisen, und man verfügt dafür über experimentelle Belege; so löst z. B. die B. coli-Endotoxin im tierischen Organismus gleich nach der Einspritzung toxische Prozesse aus, die sich äußerlich durch Rötung und Anschwellen des Gewebes verraten; dieselben Erscheinungen, wenn nur im geringeren Grade, lassen sich im Gewebe durch artfremdes tierisches oder menschliches

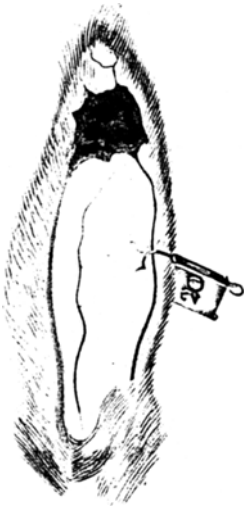


Abb. 9. *Arthussches* Phänomen nach einmaliger intravenöser Menschen-serumsensibilisierung mit intracutaner 0,2-ccm-Antigeneinspritzung hervorgerufen.

Serum auslösen (*Pelczar*), besonders wenn dem Serum Kephalin zugesetzt wird. Andererseits können B. coli-Endotoxin und Serum, wie wir es aus der Abb. 9 sehen, die gleichen allergischen Bilder verursachen, die ihrerseits vom allergischen Organismus herrühren, im Gegensatz zu der Toxizität, die vom Antigen abhängig ist. Die durchaus gleiche hämorrhagische *Sanarelli-Schwartzmannsche* Reaktion, die mit intracutaner (0,2 ccm) und nach 24 Stunden intravenöser (1 ccm) B. coli-Endotoxineinspritzung erzeugt wurde, kann in unseren Versuchen mit Menschenserum am Kaninchenohr, nach intravenöser Vorbehandlung, mit intracutaner Injektion hervorgerufen werden (Abb. 9). Obwohl diese Bilder gleich sind, ist doch die Zeit der Allergieentstehung für verschiedene Antigene eine verschiedene: so haben *Krauspe* und *Graff* für das Schweineserum (im Kaninchenversuch) 5—10 Tage angegeben, für das Menschenserum haben wir \mp 8 Tage bestimmt, für einige Bakterientoxine ist die Zeit noch kürzer, z. B. B. coli-Endotoxin gibt dem Gewebe die Umstimmung in 24 Stunden wieder.

Die Übereinstimmung dieser mit verschiedenen Antigenen hervorgerufenen klinisch und pathologisch-anatomisch gleichen Bilder einerseits und verschiedene Zeit der Allergiebereitschaft andererseits ist geeignet das Wesen des allergischen Geschehens in besonderer Weise zu beleuchten. Denn ganz von selbst drängt sich hier die bedeutungsvolle Beziehung auf, daß gerade der Bau des Antigens und seine biologische Wirkung, welche die Zellen zu überwinden suchen, zu den biologischen Abwehrkräften seitens der Zellen führen müssen. Daß es dem so ist, dafür sei hier die Tatsache erwähnt, daß nicht nur Bakterientoxine im Organismus eine Immunität bedingen können, auch das von uns angewandte Menschenserum, wenn es stets wiederholt im (Kaninchen) Organismus einwirkt, nach Abklingen des allergischen Stadiums von dem Organismus wieder reaktionslos aufgenommen wird; das *Arthussche* Phänomen kann also als eine zur Immunität führende Reaktion betrachtet werden.

3. Serologische Untersuchungen.

Obwohl wir obige Forschungen möglichst deutlich dargestellt haben, bleiben noch einige Tatsachen im Dunkel: Worauf beruht die allergische Reaktion?, was bedeutet das Wort — Umstimmung?, wenn es sich um einen Antikörper handelt, wie es *Doerr* behauptet, wo werden wir ihn suchen, wird er von den Zellen ausgeschieden oder bleibt er in ihnen eingeschlossen? In Beziehung auf diese letzte Frage haben manche Serologen eine entschiedene Stellung genommen, indem sie, sich nur auf dem Serumpräzipitationsphänomen des sensibilisierten Organismus stützend, meinen, die Absonderung von Präcipitinogenen von den Zellen annehmen zu dürfen, aber unsere Forschungen hierüber haben ergeben¹, daß im Serum noch protoplasmatische Bestandteile der zerfallenen Plättchenleiber sich befinden; trotz also positiver Präcipitation können wir nicht mit Sicherheit irgendeine zuverlässige Schlußfolgerung betreffs der Beteiligung des Protoplasmas oder der Körperflüssigkeit an der Präcipitation ziehen. Denn, um Kenntnisse über die Zellenarbeit zu gewinnen, muß man „eine scharfe Trennung zwischen dem Körpersaft (Serum II, Plasma II) und den Zellbestandteilen (Protoplasma, Cytozym) vornehmen, um auch feststellen zu können, welche Erscheinungen in der unternommenen Untersuchung von dem Körpersaft und welche von dem Zellinhalt abhängig sind“. Dieselbe Forderung wurde von uns auch in den jetzigen Untersuchungen streng beachtet. Nun schien es uns wichtig, die Cerebrospinalflüssigkeit des sensibilisierten Kaninchens auf seinen Gehalt an Präcipitinogen zu prüfen: Dem mit Menschenserum sensibilisierten Kaninchen wurde die Cerebrospinalflüssigkeit durch Suboccipitalpunktion entnommen (man achte darauf, daß der Gewebssaft und das Blut nicht in die Spritze miteingezogen werden) und mit Menschenserum (ää) im Brutschrank lange geprüft: der Erfolg war negativ, es zeigte sich keine Trübung an der Grenze der Flüssigkeiten. Mit Rücksicht darauf, daß der Eiweißgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit sehr gering ist, möchte man annehmen, die Reaktion falle nur in eiweißhaltigen Körpersäften positiv aus; deshalb wurde dieselbe Probe mit Peritonealflüssigkeit, die wir nach vorheriger Einspritzung kalter 0.9%iger NaCl-Lösung durch Laparatomie des getöteten Kaninchens gewonnen haben, vorgenommen; auch hier war keine Trübung wahrzunehmen, obwohl die Peritonealflüssigkeit Eiweißstoffe samt Fibrinogen besaß. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Peritonealflüssigkeit, die mit dem Saft der zerquetschten Gewebe in Berührung kam, eine positive Präcipitinsreaktion gab. Dies alles spricht dafür, daß das Antigen ausschließlich mit Zell-extrakten reagiert. Und wie gestaltet sich die Antigenwirkung im Blutserum? Fügt man zu 0,5 ccm Menschenserum 1 Tropfen des sensibilisierten Kaninchenserums hinzu, so entsteht keine Trübung, dagegen bewirkt 1 Tropfen des Menschenserums in 0,5 ccm desselben sensibilisierten Serums

¹ *Tuszkan, R.*: Z. exper. Med. 101 (1937).

einen reichlichen Niederschlag; die Reaktion erfolgt also zu ungunsten des sensibilisierten Organismus, d. h. das Antigen bewirkt Störung in ihm und nicht umgekehrt. Woraus besteht der Niederschlag im Serum? Gewiß muß hier dieselbe Regel gültig sein, die wir oben aufgeführt haben: Das Antigen ist gegen das Zellenprotoplasma gerichtet. Daß dem so ist, geht aus folgendem Versuche hervor: einem in heftigen Shock gefallenem Kaninchen wird das Blut durch Herzpunktion entnommen, das daraus durch Abzentrifugieren gewonnene Plasma wird mit Antigen ($\bar{a}\bar{a}$) auf Präcipitationsphänomen geprüft; es zeigt sich keine Trübung in der Mischung, nur das Fibrinogen gerinnt, wenn das Menschenserum als Antigen verwendet wurde. Doch gab das Serum vor dem Shock eine positive Reaktion; das soll bedeuten, daß weder Albumin und Globulin noch Fibrinogen an der Präcipitierung beteiligt sind; tatsächlich können im Serum nur die durch das gerinnende Fibrinogen nicht gebundenen Protoplasmakörnerchen niedergeschlagen werden¹. Beim Vergleich der im klinischen Teil erforschten Feststellungen mit den serologischen Ergebnissen fällt hinsichtlich der biologischen Wirkung des Antigens Übereinstimmung auf, der Unterschied betrifft nur die Folgerungen der mit Antigen ausgelösten Reaktion: Im Gewebe wird der Bindegewebegefäßapparat geschädigt (*Rössle*), im Blute reagieren zunächst die weniger widerstandsfähigen Formelemente — die Blutplättchen, im Serum und Gewebsextrakten ist es das Protoplasma der zugrundegegangenen Formelemente.

Wir haben das Allergiestadium als ein vorläufiges bezeichnet, weil es die Zellen zu der Immunität bereitet, dies manifestiert sich seitens der Zellen in völligem Ausbleiben irgendeiner sichtbaren Reaktion gegen das wirkende Antigen, und gerade hier muß daran erinnert werden, daß nicht nur die mit Antigen vorbehandelte Stelle reaktionslos bleibt, sondern auch dieselbe Regelmäßigkeit allmählich unter immer wirkendem Antigen sich über den ganzen Körper verbreitet; endlich wird es dazu gebracht, daß sogar brüchige Elemente wie Plättchen dem eingespritzten Antigen Widerstand leisten, und das Individuum vor dem anaphylaktischen Shock schützen; so scheint es, als haben obige Ausführungen, hinsichtlich der unmittelbaren Antigenwirkung wenigstens, versagt. Dem muß jedoch entgegengehalten werden, daß das Verhalten der Zellen (samt Plättchen) und ihrer Extrakte (Serum darf man als Plättchenextrakt betrachten) zu dem Antigen ein in diesem Stadium (der Immunität) ganz verschiedenes ist; d. h. es ist mit großer Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen, daß die Zellen ihren allergischen Zustand an der äußersten Protoplasmahaut wieder umzustimmen vermögen, während das Zellinnere den allergischen Zustand in sich trägt. Diese Tatsache macht sich besonders in den experimentellen Blutuntersuchungen bemerkbar, da

¹ Über Fibrinogen-Cytozymbindung siehe unsere Arbeit Z. exper. Med. 101 (1937).

die Plättchen (sie sind Zellenabkömmlinge) der mit Antigen immunisierten Kaninchen bei der intravenösen Antigeneinspritzung nicht zugrundegehen, während aus demselben Blute entstandenes Serum sofort mit Antigen eine Reaktion eingeht. Ein weiterer zu erörternder Faktor ist die Frage der Bedeutung des Präcipitationsphänomens für das Antigen-verarbeiten durch den Organismus im Immunitätsstadium. Eine Erklärung dafür ist nicht schwer zu geben, wenn man sich unserer Feststellung erinnert, daß in diesem Stadium nur die geschädigten Zellen mit Antigen präcipitieren, so wird das kreisende Antigen vor allem in dem hämo-lymphatischen System (z. B. in der Milz), wo minderwertige protoplastische Elemente zugrundegehen, gebunden; es entsteht hier Präcipitat, das von Abraumzellen verdaut wird. Alle diese Feststellungen bedeuten grundsätzlich eine Stütze für die Anschauungen dieser Forscher, die den Allergie- und Immunitätszustand mit der Arbeit und Fähigkeit der Zellen, mit Antigen zu reagieren und ihm gegenüber indifferent zu werden, verbinden. Damit ist aber nicht gesagt, daß die umgestimmte Zelle ihre Individualität verändert; den Beweis dafür sieht man wieder in der Fähigkeit, sich von dem pathologischen Zustand zu reinigen, indem sie, nachdem die Antigenwirkung aufgehört hat, aus dem Immunitätsstadium durch das allergische zum normergischen (*Dujardin* und *Decamp*) zurückkehrt (Abb. 10).



Abb. 10. II: Allergiestadium,
III: Immunitätsstadium.

4. Anaphylaktischer Shock und Blutgerinnung.

Wenn über den Zusammenhang zwischen anaphylaktischem Shock und Blutgerinnung die Rede sein soll, so muß zuerst der Blutgerinnungsmechanismus angegeben werden, und denselben haben wir in unserer früheren Arbeit¹ gründlich erschöpft; um Wiederholungen zu vermeiden, soll nur die Hauptsache erwähnt werden, die den heutigen Stand der Forschung am meisten angeht: Das Blutplasma ist nach völligem Entfernen von Plättchen eine stabile Lösung, die selbst nach langem Aufbewahren im Brutschrank nicht gerinnt. Einen alten Befund der Anaphylaxieforschung, die Ungerinnbarkeit des Blutes der im blitzartigen Shock gefallen Tiere, stellen wir hier dem Blutgerinnungsproblem an die Seite. Spritzt man einem gut sensibilisierten Kaninchen eine genügende Menge des Antigens in die Blutbahn, so kann durch Herzpunktion des gefallen Kaninchens das Blut gewonnen werden, dessen Plasma nach gründlichem Abschleudern der Formelemente eine stabile Lösung ist. Es scheint somit zur Erläuterung dieser Tatsache ausschlaggebend, unsere obigen Ergebnisse zur Betrachtung heranzuziehen: Von größter

¹ *Taszkán, R.*: Z. exper. Med. 101 (1937).

und prinzipieller Bedeutung ist die Schädigung der Plättchen des anaphylaktischen Organismus; das Antigen präcipitiert das Protoplasma dieser Gebilde und somit wird des Protoplasmas biologische Wirkung aufgehoben; somit versteht man auch, daß es seine gerinnungserregende Wirkung (Faktor I) eingebüßt hat: denn das Präcipitat läßt das stabile Plasma nicht gerinnen. Hierbei seien Experimente von *Klecki* und *Pelczar* erwähnt, die das Kaninchenantiplättchen-serum als Antigen verwendeten und behaupten im Kaninchenorganismus eine shockmildernde Wirkung gesehen zu haben. Um ein klassisches Bild der anaphylaktischen Blutgerinnungsaufhebung zu erzeugen, müssen folgende Bedingungen erfüllt werden: Das Antigen muß in genügender Menge eingespritzt werden, hierzu sind besser cytozym-freie Antigene zu verwenden, das Antigen darf nicht mit Plättchen träge reagieren, alle in der Blutbahn kreisenden Plättchen müssen von vollständig umgestimmten Zellen herrühren. Dieselben Blutgerinnungs- und Anaphylaxieforschungen, wie wir oben angegeben haben, führen uns zu der Erläuterung des geheimnisvollen Zellenarbeitsproblems, denn es steht fest, daß dieselben Zelleneiweißstoffe (Protoplasma), die mit Fibrinogen eine kolloidchemische Reaktion eingehen, gerinnen können — man berücksichtigt die normale Blutgerinnung des sensibilisierten Tieres — auch dieselben mit dem eingedrungenen Antigen präcipitieren. Anders ausgedrückt soll es bedeuten, daß derselbe Stoff, der zum Aufbau des Protoplasmas dient, unter der Wirkung des Antigens dank dem Energieaufwand seitens der Zelle eine Umstimmung erleidet. Das Wort „Umstimmung“ paßt in unsere experimentelle Belege ganz gut hinein; oder es ist ebenso richtig, wenn wir mit *Doerr* zusammen sagen wollen: Die Zelle verarbeitet ihr eigenes Protoplasma zum Antikörper. Nichtsdestoweniger haben wir im Shock noch eine auffallende Tatsache, daß die Antigen-Antikörperbindung parallel der Blutgerinnung verlaufen kann, dies würde besonders der Fall sein, entweder wenn das Antigen in ungenügender Menge eingespritzt wurde, dann bindet sich der Überrest der geschädigten Plättchen an Fibrinogen, oder wenn nicht alle Protoplasma-moleküle der Umstimmung anheimfallen (es können noch die Gebilde der nicht allergischen Herkunft kreisen); jedenfalls werden die in die Kolloidreaktion eintretenden Moleküle in das langsam fließende Blutbahnnetz abgeschleudert, wo die Thromben entstehen können, während das sich in zentralen Gefäßen befindende Blut lange flüssig verhält. Unbedingt ist den Blutplättchenzerfall vor allem für den anaphylaktischen Shock verantwortlich zu machen, es geschieht also, als ob der Blutflüssigkeit die chemische, physikalische und biologische Beschaffenheit des Protoplasmas verliehen würde, und wie empfindlich diesen Veränderungen gegenüber das Zentralnervensystem ist, braucht man nicht lange zu beweisen: es seien z. B. einige physikalische Veränderungen genannt: Viscosität, osmotischer Druck, p_H -Änderung, die

genügen, die empfindlichsten Lebenszentren aus dem physiologischen Zustande auszurenken. Der Organismus verteidigt sich in zweierlei Richtung, um diese kolloidale Störung zu bekämpfen, indem er freigesprochenes Protoplasma mit Antigen reagieren oder, wenn das nicht ausreichend geschieht, mit Fibrinogen verbinden läßt; daß es nicht immer einen günstigen Ausweg für die Lebensexistenz bereitet, versteht sich von selbst.

Zusammenfassung.

Es wird ein parallergisches Phänomen beschrieben, das mit 3 intracutanen nacheinanderfolgenden Einspritzungen von Menschenserum erzeugt wurde, es trat nicht an der letzten, sondern an der ersten Einstichstelle auf. Die Reaktion wurde mit *Krauspes* und *Graffs* Befunden verglichen. Auf Grund experimenteller Forschung ist anzunehmen, daß die Wirkung aller Antigene (Toxine, Serum u. a.) auf demselben Mechanismus beruht, d. h., daß sie neben der Toxizität noch eine zur Allergie führende Wirkung entfalten. Die *Sanarelli-Shwartzmannsche* Reaktion ist die gleiche allergische Reaktion. Sofort nach einmaliger Antigeneinspritzung würde die Reaktion dann allergisch sein, wenn es sich um eine Antigen-Protoplasmaabindung im Sinne *Doerr's* handeln würde, auch wären hier unspezifische Protoplasma-Antigenbindungen einzureihen. Mit dem Antigen reagiert nur die Zelle oder ihr Protoplasma. Das Allergiestadium führt zu der Immunität, die Tatsache ist mit der Abwehrarbeit der Zelle verknüpft und von ihr bedingt. Zum Antikörper gibt die Zelle ihr eigenes Protoplasma. Die Ursache des anaphylaktischen Shocks sieht man in der Kolloidstörung der Blutflüssigkeit, die durch Zerstörung der mit Antigen angegriffenen Plättchen hervorgerufen ist. Shock ist bloß ein Zentralsymptom.

Schrifttum.

- Dietrich, W.*: Virchows Arch. **299**, H. 1 2 (1937). — *Eickhoff, W.*: Klin. Wschr. **1936 II**, 1724. — Virchows Arch. **299**, 300 (1937). — *Fischer, E. u. H. Kaiserling*: Klin. Wschr. **1937 I**, 1143. — *Fischer, W.*: Med. Klin. **1936 I**, 38. — *Graff, H.*: Virchows Arch. **299**, 339 (1937). — *Kaiserling, H. u. W. Ochse*: Virchows Arch. **298**, 177 (1936); **299**, 253 (1937). — Dtsch. Med. Wschr. **1937 I**, 469. — *Klinge, F.*: Acta rheumatol. **1936**, 30. — Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1529. — *Krauspe, C.*: Virchows Arch. **299**, 529 (1937). *Klecki-Pelzar*: J. Physiol. et Path. gén. **24**, No 2 (1926). *Pelzar, K.*: Klin. Wschr. **1933 II**, 1654. — Z. exper. Med. **102**, 185 (1937). — Internat. Conference on rheumatic Diseases, March. 1938. — *Rössle, R.*: Virchows Arch. **299**, 359 (1937). — *Rintelen, W.*: Virchows Arch. **299**, 629 (1937). — *Spiller, P.*: Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Erforschung der allergisch-hyperergischen Entzündung. Würzburg: R. Mayr 1937. — *Stecker, W.*: Virchows Arch. **300**, 645 (1937). — *Taschan, R.*: Mechanismus der Reaktion von *Kumagai-Yanabashi*, 1936. — Z. exper. Med. **101**, 659 (1937). — Virchows Arch. **299**, 106 (1937). *Urbach, E.*: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien: W. Maudrich 1935.