

A Ferencz József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye.
(Igazgató: Rusznyák István dr. ny. r. tanár.)

A KISÉRLETI ANAPHYLAXIA KIVÉDÉSE HISTAMIN DESENSIBILISÁLÁSSAL.*

Irták: **Karády István dr. és Bentsáth Aladár dr.**

Miután annak idején histamin-kezeléssel sikerült az állatok¹ és az ember² histamin-érzékenységét jelentékenyen alászállítani és az emberek collapsus-készségét³ átmenetileg megszüntetni, elhatároztuk, hogy az óvatos histaminkezelés sikeres therapiás hatását kipróbáljuk minden olyan kóros állapot csökkentésére, ill. megszüntetésére amely histaminhatáson alapszik. Ebből a célból már másfél évvel ezelőtt hozzáfogtunk a legkülönbözőbb allergiás és anaphylaxiás megbetegedések histamin deszenzibilisálásához. Ezen vizsgálatainkról egyik múltévi közleményünkben³ már meg is emlékeztünk. A histamin deszenzibilisálás jó hatását az allergiás betegségeknek saját megfigyeléseinken kívül bizonyítja *Dzsinich*-nek⁴ néhány hónappal ezelőtt megjelent közleménye is, melyben az asthma bronchialenál histamin-kezeléssel kapott tartós javulásokról számol be.

Eseteink kevés számára való tekintettel mi az egyes allergiás eredetű megbetegedéseknél elért eredményeinket még nem közöltük, most is a még folyamatban lévő vizsgálatainknak csak egy részéről, az experimentalis anaphylaxiával kapcsolatban elért kísérleti eredményeinkről szeretnénk beszámolni.

Bár igen nagy azoknak a vizsgálatoknak a száma, melyek az anaphylaxia létrejöttének a mechanizmusát igyekeznek tisztázni, még maig sem alakult ki erre vonatkozólag egységes vélemény és csak teoriákra vagyunk utalva.

A sok theoria közül ma legtöbb híve van a *celluláris theoriának*. Eszerint, ha egy állatot valamilyen fajidegen fehérjével (antigén) parenteralisan sensibilisálunk, akkor a bevitt antigen ellen a szervezet ellenanyagot termel. Az ellenanyag a sensibilisáló injektio utáni 4.—6. napon mutatható ki a legnagyobb mennyiségben a vérben. Ettől az időtől kezdve a vér ellenanyagtartalma napról-napra fokozatosan csökken és már kb. 14 nap múlva a vérből az ellenanyag úgyszólván tel-

* Előadva a Szegedi Egyetem Orvosi Szakosztályának 1936. II. 12-én tartott ülésén.

jesen eltűnik. Az ellenanyag vérből való eltűnésének az oka az, — és éppen ez a celluláris theória lényege —, hogy az ellenanyag lassankint a szervezet sejtjeinek, főleg a simaizomsejtjeinek a felületére adszorbeálódik, amit *Schultz* és *Dale* szervanaphylaxiás kísérletei is szépen bizonyítanak. Ezen elmélet szerint az anaphylaxiás shock csak olyankor váltható ki antigen újabb bevitelével, mikor az ellenanyag a vérből már eltűnt, azaz mikor az antigen ellenanyag-kötődés nem a keringő vérben, hanem a sejtek felszínén történik.

A sejtek felületén lejátszódó antigen-ellenanyag reakciónak egyik igen fontos következménye a *simaizomgörcs*, ez szabja meg tulajdonképpen az egész anaphylaxiás-tünetkomplexum klinikai képét. *Smith*⁵ szerint ugyanis aszerint, hogy az egyes állatfajok melyik szervében a legfejlettebb a simaizomzat, az anaphylaxia is az illető állatfajra jellemző módon folyik le: a tengerimalacoknál a fejlett bronchus izomzat görcse alatt asthmás roham, nyúlánál a tüdő vérkeringésének (art. pulm. görcs) elzáródása miatt szívtünetek, a kutyánál a májvénás zárlat folytán májtünetek teszik jellegzetessé a shock képét.

Máig sincsen azonban eldöntve az a kérdés, hogy végeredményben *mi az oka az anaphylaxiás roham alkalmával észlelhető simaizomgörcsnek*. A celluláris theória arra nézve nem nyújt felvilágosítást, hogy a simaizom-sejtek felületén lezajló antigen-ellenanyag reakció már magában véve is közvetlen inger jelet e *simaizomsejtek* számára (esetleg azért, hogy azoknak valamilyen strukturális, colloidchemiai stb. elváltozásához vezet), vagy a reakció közben szabadul-e fel akár az antigenből, akár az ellenanyagból, vagy azokból a sejtekből, melyeken a reakció lefolyik egy toxikus, simaizom-összehúzóást okozó anyag.

Friedbergernek in vitro sikerült antigént és ellenanyagtartalmú serumot összekeverve, egyideig tartó állás után a keverékben egy toxikus, shockszerű hatást előidéző anyagot, ú. n. anaphylatoxint kimutatni. Később bebizonyosodott, hogy ez az anyag nem specifikus, sem antigenre, sem sensibilizált állat serumára nincs szükség, elegendő pl. kaolint vagy nitrogénmentes agart normális savóhoz keverni, hogy a savó mérgezővé váljék. Valószínű, hogy valamilyen, állásközben képződő serumfehérje bomlási termék okozza az anaphylaxia-szerű jelenségeket.

Nem valószínű, hogy pusztán az antigen-ellenanyag kapcsolódása volna az anaphylaxiás mérgezés forrása, mert akkor in vivo, a sensibilizált állatban, antigen bevitelével kifejezett anaphylaxiás rohamot kellene kapnunk olyankor is, amikor a vérben keringő ellenanyagok titer a legmagasabb, így a sensibilizáló injectio után 4—6 nap múlva, vagy passiv sensibilizálás esetén, közvetlenül az ellenanyagot tartalmazó seruminjectiója után is. Ez azonban nem lehetséges. Ebből arra lehet következtetni, hogy a *shockot kiváltó toxikus anyag sem az antigenből, sem az ellenanyagból nem származhatik*. Sokkal valószínűbb az a feltevés (*Dale* és *Laidlow*⁶, *Biedl* és *Kraus*⁷, *Aronsson*⁸, *Hare*⁹, *Lewis*¹⁰, *Mannwaring*¹¹, *Simonds* és *Brandes*¹²), hogy az antigennek a a sima izomsejtekhez adszorbeált ellenanyaggal való reakciója szerepel mint sejtinger és ez az inger — mint e szervezet sejtjeit érő minden inger — a sejtekből, az ott hatástalan prohistamin (histidin) formájában jelenlevő, decarboxylatio útján *histaminná* alakuló, igen erős pharmacodynamikai hatású anyag *felszabadulásához vezet*. Az antitest

és ellenanyag reactio ingerére azután a sejtekből felszabaduló histamin az okozója a simaizomgörcsnek.

A histamintheoria igen plausibilis, ha meggondoljuk, hogy 1. az egyes állatfajok histaminérzékenysége és anaphylaxiás shockra való hajlama kifejezett parallelizmust mutat.¹³ Az egéرنél és patkánynál pl., melyeknek histamintűrőképesége rendkívül nagy, anaphylaxiás shock úgyszólván alig idézhető elő. 2. Mindkét shock nagyon hasonló és pedig minden állatfajnál a már említett jellemző módon folyik le.⁵ 3. A shockban elpusztult állatok egyes szerveiben található histologiai elváltozások úgy az anaphylaxiás, mint a histaminshockban igen megegyezők.¹⁴ 4. A gyógyszerek, pl. atropin, bariumchlorid, adrenalin, narkotikumok, anaesthetikák stb., melyek az anaphylaxiás shockot csökkentik vagy fokozzák, hasonló értelemben befolyásolják a histaminshockot is. 5. A kétféle shocknak nemcsak a simaizomgörcstől függő külső megnyilvánulása hasonló, hanem a szervezetben lejátszódó egyéb elváltozások is nagy hasonlatosságot mutatnak. Így a qualitativ és quantitativ vérkép¹⁵, a véralvadás, a vér cholesterintükre, a vércukorérték¹⁷, a vér káliumtartalma, komplement titer, alpanyagcsere²⁰ stb.

Ha a kétféle shock között némi különbség van is, ez egyáltalában nem szól a histamin-theoria ellen. Az anaphylaxiás shockban a sejtekből a histaminon kívül egyéb anyagok is szabulnak fel (amint azt pl. *Went*²¹ újabb vizsgálataiból tudjuk, aki az anaphylaxiás szíven cholinhatást tart valószínűnek), melyek a histaminhatást módosítják. Ezenkívül a histamin explosioszerű felszabadulása a sejteknek olyan megreakództatását okozhatja, mely hosszabb ideig tartó nyomot hagyva maga után, olyan tüneteket okozhat, amiket histaminshockban liába keresünk.

Bár több szerző komolyan gondol az említett elméleti megfontolások alapján a histamin szerepére, mégis mivel az anaphylaxiás állatok véréből a szokásos biologiai eljárásokkal histamint eddig kimutatni nem lehetett, sokan szembehelyezkedtek a histamintheoriával. A histamin kimutatásának sikertelensége azonban véleményünk szerint nem bizonyít a histamin szerepe ellen. A kérdés tisztázására nagy dosis histaminnal mi magunk idéztünk elő állatoknál histaminshockot, de az állat véréből a shock tetőfokán sem tudtunk az ismert biologiai eljárásokkal histamint, ill. histamin felszaporodást kimutatni.

Anaphylaxiás shocknál ezenkívül talán még az is megnehezíti a histamin véréből való kimutatását, hogy a histamin valószínűleg elsősorban a »Shock-Organ«-ban képződik, ahol a hatását kifejti és innen csak később és minimális mennyiségben kerül a keringésbe. Emellett szólnak az újabb, ezen a téren nagyjelentőségű vizsgálatok is. *Gebauer*, *Feulnegg* és *Dragstedt*²²-nek nemrégiben sikerült kutyák anaphylaxiás shockjában a máj vénás véréből olyan anyagokat kimutatni, melyek a tengerimalacok simaizomzatára görcsokozó hatásúaknak bizonyultak. Hasonló eredménnyel jártak *Bartosch* és *Bartosch-Feldberg* és *Nagel*²³ vizsgálatai is. Ők a sensibilisált tengeri malacok kivett tüdejének arteriált antigen tartalmú Ringer-oldattal áramoltatták át, mire »tüdőmerevedés« (Lungenstarre) fejlődött ki és a tüdővénákból kifolyó, ú. n. »Shockflüssigkeit«-ben olyan anyagot tudtak kimutatni, mely biologiai vizsgálataiszerint histaminnak tekinthető. Ugyanekkor a shockon átessett tüdő histamintartalma a másik tüdő histamintartalmához képest

10—40% csökkenést mutatott, ami megfelel a mosófolyadékban talált histaminmennyiségnek.

A most említett újabb vizsgálatokon kívül, melyek szerint a shock-szerv elfolyó vérében histamin mutatható ki, azt hiszem elég meggyőzőek a histamin-theoria mhellett saját alább ismertetendő vizsgálataink is.

Kísérleteinket 200—300 gr-os tengerimalacokon végeztük, 42 malacnál, 6-os csoportokban. Mind a 6. malacot beoltottuk egyszerre physiologiás NaCl-oldattal hígított 50%-os friss tojásfehérje 3 ccm-ével subcután. 1—2 nap mulva 3 malacnál megkezdtük az óvatos histamin-kezelést, az egyes malacoknál szinte individualisálva, az észlelt histamin-reactio szerint. Napi 3×0.5 mg-al indultunk és 3×5 mg-ig mentünk fel. Ha a dosis emelésekor a malacok borzasok, nyugtalanok, vagy dispnoesak lettek, az előző adag mellett maradtunk, amíg ahhoz hozzá nem szoktak, azt minden tünet nélkül el nem viselték. A 6 malac közül 3 kísérleti kontrollul szolgált, ezek nem kaptak histamint, de egyébként a kezeltekkel teljesen hasonló körülmények között, ugyanolyan diétán tartottuk. A shock kiváltó injectiót, mely 2 ccm 50% friss tojásfehérje intraperitonealis injectiójából állott, a sensibilisáló injectio után 14 napon túl (2—3 hét mulva), tehát olyan időben adtuk be mind a 6 malacriák, mely a shock kiváltására a legoptimálisabb, amikor a vérből már teljesen eltűntek az ellenanyagok. Ezután gondosan megfigyeltük a tengerimalacokat és hőmérsékletüket 3—4 percenként rectálisan mértük.

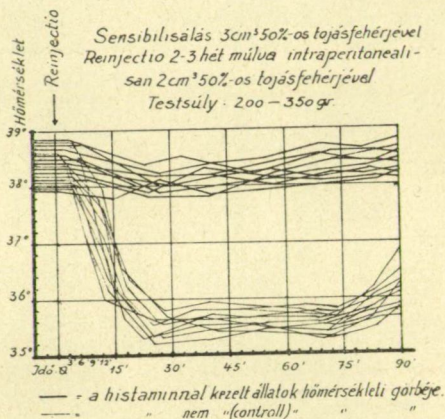
Sensibilisálására antigenként szándékosan használtunk tojásfehérjét és a reinjectiót azért adtuk intraperitoneálisan, mert el akartuk kerülni a letális shockot, hogy az állatok postanaphylaxiás viselkedését is megfigyelhessük. A 42 malacnál nyert vizsgálat eredményeiből kitűnik, hogy az a 21 tengerimalac, melyet a reinjectio előtt 1—2—3 hétig histaminnal kezeltünk, a reinjectio alkalmával anaphylaxiás shockot nem kapott. A kezelt malacok között legfeljebb 1—2 akadt, amelyik a reinjectio után 12—15 perc mulva nyugtalanabb lett, szőre kissé felborzolódott. Az anaphylaxiának azonban más tünete nem volt észlelhető. Ezzel szemben a nem desensibilisált kontroll malacoknál már 5—8 perc mulva kifejezett anaphylaxiás shock fejlődött ki (nagy nyugtalanság, a szőrzet felborzolódása, az állkapcsok gyors örölmözgása, heves orr- és fülvakarás, egész testében való remegés, dyspnoe, didergés, görcsös rángások, végtagbénulás, stb.).

A histaminnal kezelt és nem kezelt sensibilisált tengerimalacok reinjectio utáni, most említett eltérő viselkedésén kívül szembetűnő különbségek mutatkoztak az állatok hőmérsékletét illetőleg is. (Lásd az ábrát). Míg a kezelt malacok hőmérséklete az eredeti, reinjectio előtti hőmérséklethez képest legfeljebb $0.2—0.3^{\circ}$ C-t esett, addig a kontroll malacok hőmérséklete a kiindulási $38—38.6^{\circ}$ -ról néhány fokot (35° C közelébe) esett és csak hosszú idő mulva (1— $1\frac{1}{2}$ óra) kezdett megint lassan emelkedni. Ezek a malacok 1— $1\frac{1}{2}$ óra mulva a reinjectio után visszahelyezve a ketrecükbe, szomorúan összegűjva, a ketrec egyik sarkában gubbasztanak, időnként még meg-megrázkodva, az eléjük tett ételhez hozzá nem nyúlnak. Ezzel szemben a histaminosak már $\frac{1}{2}$ óra mulva egészségesnek látszanak, a ketrecbe helyezve, ott jókedvűen szaladgálnak és az eléjük tett ételből jóízűen esznek.

Ezek alapján tehát nyilvánvaló, hogy az óvatos histaminkezelés a sensibilisált állatot antianaphylaxiás állapotba viszi és pedig — miután régebbi vizsgálatainkból ismeretes, hogy histaminkezeléssel a histaminérzékenység minimálisra csökkenthető — valószínűleg azért, hogy a Shock-szerv érzékenységét az anaphylaxiás noxiával, a histaminnal szemben erősen alászállítja, azaz az anaphylaxiás roham nem specifikus histamin deszenzibilizálásáról van szó.

Saját kísérleteink tehát szintén amellettt szólnak, hogy az anaphylaxiás shock végeredményben histamin felszabaduláson alapszik, különben a histaminnal szemben való deszenzibilizálás nem védené ki az anaphylaxiás rohamot.

Az anaphylaxiás syndroma finomabb részleteinek tisztázására jelenleg újabb vizsgálatokat folytatunk. Ezeket a kísérleteket Dale készülékben, sensibilisált tengerimalacok kivett túlélő szervein végezzük. Vizsgálatainkat még nem zártuk le, de már az eddigi eredményeink is



megegyeznek a most említett vizsgálataink eredményével és azt látszanak bizonyítani, hogy a túlélő szervek anaphylaxiás reakciója szintén felszabaduláson alapszik.

Irodalom:

1. Karády: Magy. Orv. Arch. 4. 1935. és Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 283, 1936.
2. Karády, Bentsáth: Orvosi Hetilap 22, 1935. és Z. f. kl. Med. 128, 640.
3. Ruzsnyák, Karády, Szabó: Dtsch. Med. Wschr. 28, 1111, 1935.
4. Dzsinich: Kl. Wschr. 45, 1612, 1935.
5. Smith: J. of Immunol. 5, 329, 1920.
6. Dale és Laidlaw: Ugyanott 52, 355, 1918—19.
7. Biedl és Kraus; Dtsch. med. Wschr. 37. 1300, 1911.
8. Aronson: Berl. klin. Wschr. 49, 642, 1912.
9. Hare: Heart 13, 227, 1926.
10. Lewis: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin: S. Karger 1929.
11. Mannwaring und Mitarbeiter: J. of Immun. 10, 567, 575, 1925.
12. Simonds, Brandes: Ugyanott 13. 1, 1929.
13. Schmidt, Stähelin: Z. Immun. forschg. 60, 222, 1929.
14. Minouchi: Kongresszbl. inn. Med. 68, 488, 1933.
15. Dzsinich, Sarády: Orvosi Hetilap: 359, 1931.
16. Dzsinich, Pély: Orvosi Hetilap: 723, 1932; 1118, 1933; 1200, 1934.
17. Fernet, Paul, Dzsinich: Orvosi Hetilap, 1929.
18. Zimmermann: Z. Immun. forschg. 75, 1932.
19. Paul, Pély: Kl. Wschr. 14, 163, 1935.
20. Dzsinich, Pély: Kl. Wschr. 699, 1934.
21. Went, Lissák: Arch. f. exp. Path. 179, 616, 1935.
22. Dragstedt, Gebauer, Feulnegg: Amer. J. Physiol. 102, 505 és 520, 1932.
23. Bartosch, Feldberg, Nagel: Pflügers Arch. 231, 1933.