

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ungar. Franz Joseph-Universität
in Szeged, Ungarn [Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Rusznyák*].)

Histamingewöhnung und experimentelle Anaphylaxie.

Von

St. Karády und A. Bentsáth.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 21. September 1936.)

Nachdem es uns seinerzeit gelungen ist, die Histaminempfindlichkeit von Kranken¹ und auch tierexperimentell² bedeutend herabzusetzen und die Kollapsbereitschaft³ vorübergehend zu beheben, haben wir uns entschlossen, den Effekt einer vorsichtigen Histamintherapie in allen pathologischen Zuständen zu versuchen, welche auf eine Histaminwirkung zurückzuführen sind. Mit dieser Absicht haben wir bereits vor 1½ Jahren mit der Histamindesensibilisierung verschiedener anaphylaktischer und allergischer Krankheiten begonnen, Versuche, über die wir im vergangenen Jahr schon berichtet haben³. Die günstige Wirkung dieser Behandlung bei allergischen Erkrankungen wurde inzwischen auch von *Dzsinich*⁴ bestätigt, der bei Asthma bronchiale dauernde Erfolge erzielen konnte.

Mit Rücksicht auf die geringe Zahl unserer Fälle haben wir über die Erfolge bei den allergischen Zuständen noch nichts veröffentlicht und wollen auch hier nur über einen Teil der im Gang befindlichen Untersuchungen, und zwar unseren Beobachtungen bei der experimentellen Anaphylaxie berichten.

Obwohl die Zahl der Untersuchungen bezüglich des Zustandekommens der Anaphylaxie eine sehr große ist, kann heute noch immer nicht von einer einheitlichen Ansicht in dieser Frage gesprochen werden, so daß wir nur auf Theorien angewiesen sind. Unter diesen hat heute zweifellos die *cellulare Theorie* die meisten Anhänger. Nach dieser Theorie bildet der Organismus eines Tieres das mit irgendeinem artfremden Eiweiß (Antigen) parenteral sensibilisiert wurde, gegen das eingeführte Antigen wirksame Antikörper. Diese Antikörper sind in dem Blute am 4.—6. Tag nach der sensibilisierenden Injektion in den größten Mengen nachzuweisen. Von diesem Tag an nimmt der Gehalt des Blutes an Antikörpern allmählich ab, und am 14. Tag sind auch die letzten Spuren verschwunden. Der Grund dieses raschen Verschwindens der Antikörper ist nach der *cellularen Theorie* darin zu suchen, daß dieselben an die Zellen, und zwar in erster Reihe an die glatten Muskelzellen sich binden, wie es die schönen organanaphylaktischen Experimente von *Schultz* und *Dale* gezeigt haben. Nach dieser Theorie ist ein anaphylaktischer Shock durch neuere Zufuhr von Antigen nur dann auszulösen, wenn die Antikörper aus dem Blute bereits verschwunden sind, und so die Bindung zwischen Antigen-Antikörper nicht mehr im kreisenden Blute, sondern an der Oberfläche der Zellen vor sich geht.

Eine wichtige Folge der an der Zelloberfläche stattfindenden Antigen-Antikörperreaktion ist der *Krampf der glatten Muskeln*, welcher sozusagen das ganze

klinische Bild des anaphylaktischen Symptomenkomplexes beherrscht. Nach *Smith*⁵ ist der Verlauf des anaphylaktischen Shocks bei den verschiedenen Tierarten verschieden und auf die betreffende Tierart kennzeichnend, je nachdem in welchem Organ die meistentwickelte glatte Muskulatur vorhanden ist: Meerschweinchen leiden infolge ihrer wohl ausgebildeten Bronchialmuskulatur an asthmatischen Anfällen, beim Kaninchen treten infolge einer krampfhaften Drosselung der Pulmonalarterie Symptome von seiten des Herzens auf, bei Hunden ist das Bild des Shocks infolge der venösen Lebersperre durch Lebersymptome gekennzeichnet.

Noch immer ist jedoch die prinzipielle Frage nicht entschieden, was der *eigentliche Grund* der beim Shock auftretenden *Krämpfe der glatten Muskeln* ist. Die celluläre Theorie gibt uns bezüglich des Zustandekommens der Krämpfe keine Erklärung, ob die an der Oberfläche der Muskelzellen vor sich gehende Bindung zwischen Antigen-Antikörper schon an und für sich einen Reiz darstellt — etwa durch irgendwelche kolloidchemische oder strukturelle Veränderungen, — oder ob aus dem Antigen und Antikörper, evtl. aus den Zellen, auf deren Oberfläche die Reaktion stattfindet, vielleicht gewisse toxische krampfauslösende Stoffe frei werden.

Friedberger ist es in vitro gelungen, durch Versetzung von Antigen mit Antikörper enthaltende Sera, nach einer gewissen Zeit in dem Gemisch einen toxischen, scheinbar shockauslösenden Stoff, das Anaphylatoxin, nachzuweisen. Später stellte sich heraus, daß dieser Stoff keineswegs spezifisch ist, daß weder Antigen, noch das Serum eines sensibilisierten Tieres erforderlich sind und es vollkommen genügt, Kaolin, oder nitrogenfreien Agar zum Normalserum zu setzen, um dasselbe toxisch zu machen. Die anaphylaktischen Erscheinungen werden höchstwahrscheinlich von irgendeinem Serumspaltprodukt verursacht, welches sich beim Stehen des Serums bildet.

Es ist nicht anzunehmen, daß die Quelle des anaphylaktischen Giftes allein in der Bindung zwischen Antigen und Antikörper zu suchen sei, da in diesem Fall in vivo durch Zufuhr Antigens in den Körper eines sensibilisierten Tieres der anaphylaktische Shock auch zu einem Zeitpunkt auszulösen wäre, wenn der Antikörpertiter des Blutes am höchsten ist, also am 4.—6. Tag — oder bei passiver Sensibilisierung unmittelbar nach Einfuhr des Antikörper enthaltenden Serums. Dies ist jedoch nicht der Fall, und man kann daraus mit Sicherheit folgern, daß der *shockauslösende Stoff weder aus dem Antigen noch aus dem Antikörper her stammt*. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme von *Dale* und *Laidlow*⁶, *Biedl* und *Kraus*⁷, *Aronson*⁸, *Hare*⁹, *Lewis*¹⁰, *Manuvaring*¹¹, *Simonds* und *Brandes*¹², *Schittenhelm*¹³, daß die *Reaktion* des Antigens mit dem Antikörper, welcher zu den glatten Muskelzellen adsorbiert ist, als *Zellenreiz* wirkt. Dieser Reiz, wie alle Reizungen der lebenden Zellen des Organismus, führt zum Freiwerden eines pharmakodynamisch ungemein wirksamen Stoffes, des *Histamins*, welches aus dem in den Zellen befindlichen Prohistamin (Histidin) durch Decarboxylation gebildet wird. Der Krampf der glatten Muskeln wird also von dem *Histamin* verursacht, welches auf den Reiz der Antigen-Antikörperbindung aus den Zellen frei wird.

Die Histamintheorie erscheint sehr plausibel, wenn man bedenkt, daß 1. die Neigung der verschiedenen Tierarten zum Shock und ihre Histaminempfindlichkeit einen deutlichen Parallelismus aufweist¹⁴. Bei Ratten und Mäusen, deren Histamintoleranz sehr hoch ist, kann ein anaphylaktischer Shock kaum ausgelöst werden. 2. Die beiden Shockarten sind sich sehr ähnlich und verlaufen bei jeder Tierart auf die erwähnte charakteristische Weise⁵. 3. Die histologischen Veränderungen der im Histaminshock und im anaphylaktischen Shock zugrunde gegangenen Tiere sind im Prinzip dieselben¹⁵. 4. Medikamente, die den anaphylaktischen Shock günstig oder ungünstig beeinflussen, wie z. B. das Atropin, Bariumchlorid, Adrenalin, Narkotica, Anästhetica, wirken in ähnlichem Sinne bei den Histaminshock. 5. Die beiden Shockarten sind sich nicht nur in den äußeren Erscheinungen — die letzten Endes durch die Krämpfe der glatten Muskeln gekennzeichnet sind — ähnlich, sondern zeigen auch bezüglich der verschiedenen Veränderungen des Organismus weitgehende Übereinstimmungen. So verändern sich im gleichen Sinne das qualitative und quantitative Blutbild¹⁶, die Blutgerinnung, der Cholesterinspiegel¹⁷, der Blutzucker¹⁸, das Blutkalium^{19, 20}, der Komplementtiter²¹, Grundumsatz²² usw.

Wenn zwischen den beiden Shockarten auch gewisse Unterschiede sind, so spricht das keineswegs gegen die Histamintheorie. In dem anaphylaktischen Shock werden neben dem Histamin auch andere Stoffe aus den Zellen frei, die sich zur Histaminwirkung addieren; so ist neulich von *Went*²³ am anaphylaktischen Herz eine Cholinwirkung beobachtet worden. Des ferneren kann die explosionsartige Entstehung des Histamins aus den Zellen derartige bleibende Veränderungen der Zellen verursachen, welche mit Symptomen verbunden sind, die wir beim Histaminshock vergebens suchen.

Obwohl mehrere Autoren auf Grund erwähnter theoretischer Überlegungen an eine Rolle des Histamins bei der Anaphylaxie gedacht haben, wurde dieselbe im allgemeinen verneint, zumal es bisher nicht gelungen ist, das Histamin aus dem Blute anaphylaktischer Tiere mit Hilfe der gebräuchlichen biologischen Methoden nachzuweisen. Nach unserer Meinung spricht jedoch dieser Umstand keineswegs gegen eine Rolle des Histamins im anaphylaktischen Shock. Um der Klarlegung dieser Frage näherzukommen, haben wir Tiere mit großen Mengen Histamin in den Zustand eines schweren Histaminshocks gebracht, und sodann am Höhepunkt des Shockes Blut entnommen; es ist uns in keinem Falle gelungen, die Gegenwart von Histamin oder einen erhöhten Histamingehalt in der Blutprobe mit den gebräuchlichen biologischen Verfahren nachzuweisen.

Im anaphylaktischen Shock wird der Nachweis des Histamins vielleicht auch noch dadurch erschwert, daß dasselbe in erster Reihe in dem „Shockorgan“ sich bildet und seine Wirkung ausübt, in den Kreislauf

jedoch in geringen Mengen hineinkommt. Hierfür sprechen auch neuere, auf diesem Gebiet wichtige Untersuchungen. *Gebauer, Feulnegg* und *Dragstedt*²⁴ ist es unlängst gelungen, in dem venösen Blut der Leber von Hunden während des anaphylaktischen Shockes Stoffe nachzuweisen, die auf die glatte Muskulatur von Meerschweinchen von krampfauslösender Wirkung waren. Ähnliche Resultate ergaben die Experimente von *Bartosch* und *Bartosch-Feldberg*, ferner *Nagel*²⁵; die eine Lunge von sensibilisierten Meerschweinchen herausnahmen, und mit einer Antigen enthaltenden Ringerlösung durchströmen ließen, worauf eine Lungenstarre eintrat; in der Flüssigkeit, die aus der Lungenvene herausfloß, konnten sie durch biologische Untersuchungen immer Histamin nachweisen, weshalb sie diese Flüssigkeit als „Shockflüssigkeit“ bezeichneten. Dabei stellte sich heraus, daß diejenige Lunge, welche den Shock überstanden hat, 10—40% des Histamingehaltes verlor — mit der anderen Lunge verglichen —; diese Histaminmenge ist mit der in der Shockflüssigkeit gefundenen übereinstimmend.

Neben den erwähnten Untersuchungen, die also beweisen, daß in dem Blute, welches das „Shockorgan“ verläßt, Histamin nachzuweisen ist, glauben wir durch unsere folgenden Versuche für die Richtigkeit der Histamintheorie einen weiteren Beweis anzuführen.

Die Versuche wurden an 42 Stück 200—300 g schweren Meerschweinchen in Gruppen zu sechs durchgeführt. Es wurden je 6 Schweinchen gleichzeitig mit einer 50%igen Eiereiweißlösung subcutan injiziert, wobei jedes Tier 3 ccm der Lösung (in physiologischer Kochsalzlösung) erhielt. Nach 1—2 Tagen begannen wir mit der Histaminbehandlung, und zwar sehr vorsichtig, unter individueller Berücksichtigung der verschiedenen Reaktionen. Wir fingen mit Dosen von täglich 3mal 0,5 mg an und gingen oft bis 3mal 5 mg. Wenn die Tiere bei einer höheren Dosis unruhig, dyspnoisch wurden, blieben wir bei der vorherigen Dosis solange, bis sie ohne Reaktion ertragen wurde. Von den 6 Tieren dienten drei zu Kontrollzwecken, sie bekamen dasselbe Futter, wurden unter denselben Lebensbedingungen gehalten, nur bekamen sie kein Histamin. Die shockauslösende Injektion — 2 ccm einer frischen 50%igen Eiereiweißlösung — wurde nach 2—3 Wochen intraperitoneal gegeben, zu einem Zeitpunkt also, wo die Antikörper aus dem Blute schon sicher verschwunden waren. Diese Reinjektion bekamen selbstredend alle 6 Tiere. Nun wurden die Tiere aufmerksam beobachtet und die Körpertemperatur jede 2—3 Min. rectal gemessen.

Es geschah mit Absicht, daß wir zur Sensibilisierung Eiereiweiß gebrauchten, auch die Reinjektion geschah intraperitoneal, um den letalen Shock zu vermeiden und die Tiere auch nach dem anaphylaktischen Zustand beobachten zu können. Die Versuchsserie von 42 Tieren ergab das eindeutige Resultat, daß die 21 Meerschweinchen, welche vor der Reinjektion 1—2—3 Wochen lang mit Histamin behandelt wurden,

bei der Reinjektion keinen anaphylaktischen Shock bekamen. Es fanden sich zwar 2 Tiere, die 12—15 Min. nach der Injektion ein wenig unruhig wurden, das Fell sträubten, andere Zeichen eines anaphylaktischen Zustandes zeigten sich jedoch nicht. Dementgegen bildete sich bei den nicht desensibilisierten Kontrolltieren eine Reihe der typischen anaphylaktischen Shocksymptome aus; nach 5—8 Min. wurden die Tiere unruhig, das Fell sträubte sich, der Unterkiefer zeigte rasche mahlende Bewegungen, die Tiere zitterten am ganzen Körper, wurden dyspnoisch, es

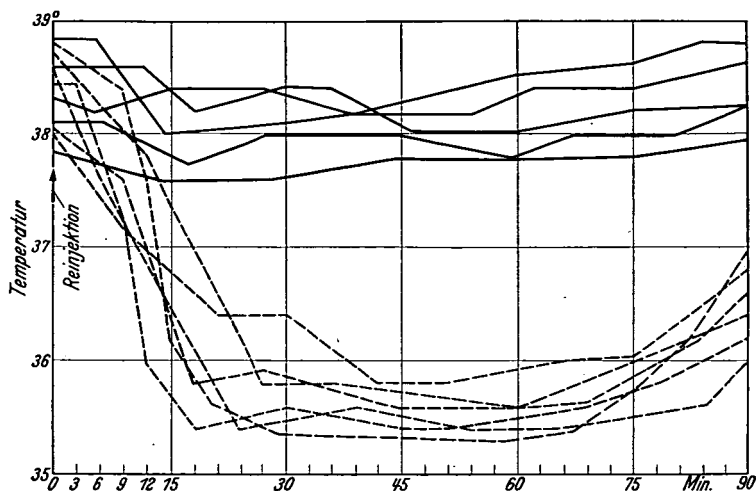


Abb. 1. Sensibilisierung mit 3 ccm 50% Hühnereiweiß. Reinjektion nach 2—3 Wochen intra-peritoneal mit 2 ccm 50% Hühnereiweiß. — Temperaturkurve der mit Histamin behandelten Tiere; --- Temperaturkurve der unbehandelten (Kontroll-) Tiere.

traten krampfhaftige Zuckungen auf, ferner Paresen, heftiges Nasen- und Ohrjucken usw.

Ein bedeutender Unterschied zeigte sich ferner in dem Verhalten der Körpertemperatur (Abb. 1). Die vorbehandelten Tiere wiesen nach der Reinjektion Temperatursenkungen von höchstens einigen Zehnteln Grad Celsius, währenddem die nichtbehandelten Tiere einen Temperatursturz von mehreren Graden — von 38—38,6° auf 35° C — erlitten, und die ursprüngliche Höhe nur nach 1—1½ Stunden wieder erreichten. Als wir diese Tiere 1½ Stunden nach dem Shock in ihren Käfig zurücksetzten, verkrochen sie sich in eine Ecke, schüttelten das Fell von Zeit zu Zeit, rührten das vorgelegte Futter nicht an. Die anderen, Vorbehandelten hingegen ließen nach einer halben Stunde an ihrem Befinden nichts Ungewöhnliches merken, sie sprangen vergnügt im Käfig herum, fraßen mit gutem Appetit.

Demnach ist es mit Sicherheit anzunehmen, daß die Histaminbehandlung das sensibilisierte Tier in einen unempfindlichen Zustand bringt,

und zwar wahrscheinlich dadurch, daß sie die Empfindlichkeit der Shockorgane der anaphylaktischen Noxe, also dem Histamin gegenüber bedeutend herabsetzt. Es handelt sich demnach um eine unspezifische Histamin-desensibilisierung des sensibilisierten Tieres.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sprechen also auch dafür, daß der anaphylaktische Shock auf ein Freiwerden von Histamin beruht, da die Histaminvorbehandlung den Shock sonst nicht verhüten könnte.

Schrifttum.

- ¹ *Karády*: Arch. f. exper. Path. 1936, 283. — ² *Karády, Bentsáth*: Z. klin. Med. 1935, 640. — ³ *Rusznayák, Karády, Szabó*: Dtsch. med. Wschr. 1935, 1111. — ⁴ *Dzsinich*: Klin. Wschr. 1935 II, 1612. — ⁵ *Smith*: J. of Immun. 1920, 329. — ⁶ *Dale, Laidlaw*: J. of Immun. 1918/19, 355. — ⁷ *Biedl, Kraus*: Dtsch. med. Wschr. 1911 II, 1300. — ⁸ *Aronson*: Berl. klin. Wschr. 1912 I, 642. — ⁹ *Hare*: Heart 1926, 227. — ¹⁰ *Lewis*: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Berlin: S. Karger 1929. — ¹¹ *Manwaring* u. Mitarbeiter: J. of Immun. 1935, 567, 575. — ¹² *Simonds, Brandes*: J. of Immun. 1929, 13. — ¹³ *Schittenhelm*: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. I, S. 568. Berlin: Julius Springer 1934. — ¹⁴ *Schmidt, Staehelin*: Z. Immun.forsch. 1929, 222. — ¹⁵ *Minuchi*: Kongreßzbl. inn. Med. 1933, 488. — ¹⁶ *Dzsinich, Sarady*: Orv. Hetil. (ung.) 1931, 359. — ¹⁷ *Dzsinich, Pély*: Orv. Hetil. (ung.) 1932, 723; 1933, 1118; 1934, 1200. — ¹⁸ *Fornet, Paul, Dzsinich*: Orv. Hetil. (ung.) 1929. — ¹⁹ *Schittenhelm, Warnat*: Z. exper. Med. 58, 662 (1928). — ²⁰ *Kuschinsky*: Z. exper. Med. 64, 563 (1929). — ²¹ *Paul, Pély*: Klin. Wschr. 1935 I, 163. — ²² *Dzsinich, Pély*: Klin. Wschr. 1935 I, 699. — ²³ *Went, Lissák*: Arch. f. exper. Path. 1935, 616. — ²⁴ *Dragstedt, Gebauer, Feulnegg*: Amer. J. Physiol. 1934, 505 u. 520. — ²⁵ *Bartosch, Feldberg, Nagel*: Pflügers Arch. 1933, 231.