

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 1

1934

Article 1

FEBRUAR 1934

Beitrage zur Kenntnis der Anaphylaxie.

Kazuo Itoh*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Beitrage zur Kenntnis der Anaphylaxie.*

Kazuo Itoh

Abstract

Daß der anaphylaktische Antikörper mit dem Prazipitin identisch ist, ist zweifellos aus den zahlreichen Arbeiten vom hiesigen Institut ersichtlich. Der anaphylaktische Schock, welcher durch die Bindung des im Organismus vorhandenen Prazipitin mit dem eingefuhrten Prazipitino-gen verursacht wird, ubt vielleicht auf verschiedene Organe eine Reaktion aus. Daß die Blutdrucksenkung trotz der Leberausschaltung aus der Zirkulation auftritt, beruht wahrscheinlich auf der Veranderung der allgemeinen Zirkulation, die durch die Reaktion des anaphylaktischen Schocks auf Nervensystem, Blutgefassen, Blut usw. sekundar hervorgerufen wird. In kurzen Worten, man erkennt, daß die Blutdrucksenkung beim anaphylaktischen Schock bei sensibilisierten Hunden trotz der Ent-fernung des Magendarmkanales und der Leberausschaltung aus der Zirkulation durch die Antigenreinjektion auftreten kann. Ich glaube, daß die Blutdrucksenkung eine sekundare Erscheinung ist, bedingt durch die Antigen-Antikörperperbindung in vivo.

Aus dem Hygienischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. M. Ogata).

Beiträge zur Kenntnis der Anaphylaxie.

Von

Kazuo Itoh.

Eingegangen am 3. Juni 1932.

Einleitung.

Die sichere Bestimmung der Antigenreinjektionsmenge, die sicher immer die Anaphylaxie herbeiführen kann, ist von besonderer Bedeutung für die Untersuchungen der anaphylaxiehemmenden Wirkungen. Ich habe mich schon systematisch mit der Bestimmung der Antigenreinjektionsmenge, mit Studien über die hemmende Wirkung der Anaphylaxie und über die Antianaphylaxie nach der Antikörperverdünnungsmethode beschäftigt. In dieser Mitteilung habe ich auch mittels dieser Methode den Einfluß der Kastration und der Leberausschaltung aus der Zirkulation auf die Anaphylaxie behandelt.

1. Anaphylaxie und Kastration.

Einleitung.

Bisher wurde über den Einfluß der Kastration auf die Anaphylaxie nur wenig veröffentlicht. Soweit mir bekannt ist, wurde dieses Gebiet bisher nur in den Arbeiten von *Kotsuki* u. *Hatano*, *Secchi* behandelt. Aber *Kotsuki* u. *Hatano* sprachen nur über den Versuch mit aktiv sensibilisierten männlichen Meerschweinchen, daß die tödliche Minimaldosis bei kastrierten Meerschweinchen 0.09 cc und bei nicht kastrierten 0.07 cc war. *Secchi* machte auch über aktiv sensibilisierte Meerschweinchen eine ähnliche Angabe, d.h. von 7 normalen Tieren gingen 3 im anaphylaktischen Schock 2 Minuten nach der Reinjektion zu Grunde und 6 kastrierte Tiere blieben sämtlich am Leben.

Obwohl sie die anaphylaxiehemmende Wirkung der Kastration bemerkten, waren jedoch die Untersuchungsbedingungen in ihren

Versuchen ungenügend. Bei aktiv oder passiv sensibilisierten männlichen Meerschweinchen machte ich eine systematische Untersuchung, indem ich bei ihnen in beliebigen Zeiten die Kastration ausführte.

Untersuchungsmaterialien und Methoden.

Versuchstier: Ich benutzte gesunde männliche Meerschweinchen vom Körpergewicht ca. 250 g.

Kastration: Ich durchschnitt den Samenstrang an beiden Seiten, der aus dem kleinen Schlägeschnitt in beiden Inguinalgegenden herausgezogen wurde.

Präzipitinreaktion: Antikörperverdünnungsmethode nach *Ogata*.

Messung des Komplementgehaltes: In meiner Arbeit „Studien über die Anti-anaphylaxie“ habe ich schon näheres darüber geschrieben.

Eine kurzgefaßte Beschreibung der Untersuchung: Bei aktiv oder passiv sensibilisierten ca. 250 g schweren männlichen Meerschweinchen habe ich die Kastration vor der Sensibilisierung, gleichzeitig mit der Sensibilisierung und nach der Sensibilisierung ausgeführt. Bei diesen kastrierten Tieren habe ich die Antigenmenge, die aus dem Körpergewicht und aus der Bindungszone des Präzipitins von Versuchstieren rechnermäßig bestimmt war, nach der bestimmten Intervallzeit (bei aktiver Anaphylaxie 2–3 Wochen, bei passiver 24 Stunden) in die *V. jugularis* reinjiziert. Ich beobachtete die anaphylaktischen Erscheinungen, die durch die Reinjektion herbeigeführt wurden, und das Verhalten von Präzipitin und Komplement vor und nach der Reinjektion.

Experimente.

a. Die aktive Anaphylaxie.

Bei diesem Versuche benutzte ich auch als Reinjektionsmenge die der Bindungszone $\frac{1}{4}$ entsprechende Antigenmenge. Nach unseren Erfahrungen ist diese Antigenmenge eine tödliche Minimaldosis bei aktiver Anaphylaxie von Meerschweinchen.

Versuch 1. Die Kastration vor der Sensibilisierung (Tabelle 1).

Ich habe teils 7 Tage teils 1 Tag vor der Sensibilisierung die Kastration ausgeführt. Durch die Reinjektion gingen alle Tiere mit anaphylaktischem Schocktod zu Grunde. Aus diesem Versuche erkennt man, daß die Kastration vor der Sensibilisierung keinen Einfluß auf die Anaphylaxie ausübt. Nach dem Tod vermindern sich Präzipitin und Komplement des Versuchstieres.

Versuch 2. Die Kastration zugleich mit der Sensibilisierung (Tabelle 2).

Aus diesem Falle ersieht man, daß die sensibilisierten Tiere vor dem anaphylaktischen Schocktod niemals zu retten sind. Präzipitin und Komplement vermindern sich stark nach der Antigenreinjektion.

Versuch 3. Die Kastration nach der Sensibilisierung (Tabelle 3).

Tabelle 1. Die Kastration vor der Sensibilisierung.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kmpl.- gehalt in 1 cc	Symptom	Aus- gang	Bemerkungen	
					B.z.	V.t.					
1280		0.1	14	0.055	vor der Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1:100 „	1:32 1:4	50.0 11.1	III III	tot in 4'	Kontrolle
2240		„	17	0.46	„	1:10 „	1:32 1:4	50.0 12.5	III III	tot in 4'	Kastr. 7 Tage v. d. Sensib.
3260		„	14	0.1	„	1:50 „	1:16 1:2	33.3 0	III III	tot in 5'	„
4265		„	„	0.051	„	1:100 „	1:16 1:2	33.3 10.0	III III	tot in 4'	„
5270		„	„	0.052	„	1:100 „	1:16 1:2	33.3 0	III III	tot in 3'	Kastr. 1 Tag v. d. Sensib.
6250		„	„	0.096	„	1:50 —	1:8 0	33.3 10.0	III III	tot in 4'	„
7250		„	„	0.049	„	1:100 „	1:16 1:2	25.0 11.1	III III	tot in 6'	„

Tabelle 2. Die Kastration gleichzeitig mit der Sensibilisierung.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kmpl.- gehalt in 1 cc	Symptom	Aus- gang	Bemerkungen
					B.z.	V.t.				
1250		0.1	14	0.192	vor der Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1:25 „	1:35 1:4	16.7 12.5	III III	tot in 5'
2265		„	„	0.2	„	1:25 —	1:8 0	33.3 14.3	III III	tot in 3'
3235		„	„	0.09	„	1:25 „	1:32 1:4	50.0 20.0	III III	tot in 4'

Ich habe die Kastration 7 Tage nach der Sensibilisierung oder 24 Stunden und 60–30 Minuten vor der Antigenreinjektion ausgeführt. Die Präzipitinbildung bei kastrierten Tieren ist schlechter als bei gesunden Tieren, doch tritt die Anaphylaxie in diesen Fällen auch stark auf und konnte ich keine hemmende Erscheinung beobachten.

Tabelle 3. Die Kastration nach der Sensibilisierung.

Nr.	K.G. (g)	Sensib.- menge (cc)	Int. (Tg)	Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kmpl.- gehalt in lcc	Symptom	Aus- gang	Bemerkungen
						B.z.	V.t.				
1270		0.1	14	0.052	vor der Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1:100 ..	1:16 1:2	50.0 16.7	III	tot in 4'	Kastr. 7 Tage n. d. Sensib.
2250		"	"	0.048	"	1:100 —	1:8 0	33.3 12.5	III	tot in 7'	"
3260		"	"	0.1	"	1:50 ..	1:16 1:2	33.3 11.1	III	tot in 7'	"
4220		"	"	0.0425	"	1:100 ..	1:16 1:4	50.0 14.3	III	tot in 5'	Kastr. 1 Tag v. d. Reinj.
5250		"	16	0.096	"	1:50 ..	1:16 1:2	33.3 14.3	III	tot in 4'	"
6270		"	14	0.052	"	1:100 —	1:8 0	33.3 11.1	III	tot in 4'	"
7230		"	"	0.09	"	1:50 ..	1:16 1:2	50.0 16.7	III	tot in 3'	Kastr. 60-30 Min. v. d. Reinj.
8280		"	"	0.215	"	1:25 —	1:8 0	33.3 12.5	III	tot in 4'	"
9250		"	"	0.048	"	1:100 —	1:8 0	33.3 10.0	III	tot in 5'	"
10260		"	"	0.1	"	1:50 ..	1:16 1:2	33.3 14.3	III	tot in 4'	"

b. Die passive Anaphylaxie.

Das passiv minimal sensibilisierte Meerschweinchen verendete mit anaphylaktischem Schocktod durch die geeignete Antigenmenge nach 24 stündiger Intervallzeit. Die angewandten Immunsere (Antirinderserum von Kaninchen) sind folgende; A (Bindungszone 1:1,000 Verdünnungstiter 1:500) und B (Bindungszone 1:500 Verdünnungstiter 1:1,000).

Versuch 1. Die Kastration vor der Sensibilisierung (Tabelle 4).

Tabelle 4. Die Kastration vor der Sensibilisierung.

Nr.	K.G. (g)	Immuneserum			Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kompl.- gehalt in 1 cc	Symptom	Ausgang
		B.z.	V.t.	Sensi- menge (cc)			B.z.	V.t.			
1	250	1:1,000	1: 500	0.96	0.0192	vor der Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1: 1,000 „	1: 25 1: 5	33.3 0	III	tot in 3'
2	240	„	„	0.92	0.0185	„	1: 1,000 „	1: 25 1: 5	25.0 0	III	tot in 4'
3	220	„	„	0.84	0.017	„	1: 1,000 „	1: 25 1: 2	33.3 0	III	tot in 3'
4	240	„	„	0.92	0.0185	„	1: 1,000 „	1: 25 1: 2	33.3 0	III	tot in 4'
5	250	„	„	0.96	0.0192	„	1: 1,000 „	1: 25 1: 5	33.3 0	III	tot in 3'
6	220	1: 500	1:1,000	0.34	0.034	„	1: 500 „	1: 20 1: 2	33.3 0	III	tot in 4'
7	230	„	„	0.36	0.036	„	1: 500 „	1: 20 1: 2	33.3 0	III	tot in 4'
8	230	„	„	0.36	0.036	„	1: 500 „	1: 20 1: 2	33.3 0	III	tot in 5'
9	255	„	„	0.39	0.0392	„	1: 500 „	1: 20 1: 2	25.0 0	III	tot in 5'
10	230	„	„	0.36	0.036	„	1: 500 „	1: 20 1: 2	33.3 0	III	tot in 5'

Bemerkungen: Nr. 1, Kontrolle (Immuneserum A). Nr. 6, Kontrolle (Immuneserum B). Nr. 2, 3, 7 und 8, Kastration 7 Tage vor der Sensibilisierung. Nr. 4, 5, 9 und 10, Kastration 1 Tag vor der Sensibilisierung.

Die Kastration wurde teils 7 Tage teils 1 Tag vor der Sensibilisierung vorgenommen. Die Versuchstiere gingen alle durch anaphylaktischen Schock nach der Reinjektion zu Grunde. Nach dem Tod vermindern sich Präzipitin und Komplement. Der Grad des Komplementschwundes ist immer stärker als bei aktiver Anaphylaxie.

Versuch 2. Die Kastration zugleich mit der Sensibilisierung (Tabelle 5).

Tabelle 5. Die Kastration gleichzeitig mit der Sensibilisierung.

Nr.	K.G. (g)	Immunserum			Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kompl.- gehalt in 1 cc	Symptom	Ausgang
		B.z.	V.t.	Sensi- menge (cc)			B.z.	V.t.			
1 260		1:1,000	1: 500	1.0	0.02	vor der Reinj.	1: 1,000	1: 25	33.3	III	tot in 5'
						n. d. R. (n. d. T.)	„	1: 2	0		
2 250	„	„	„	0.96	0.0192	„	1: 1,000	1: 25	20.0	III	tot in 3'
							„	1: 5	0		
3 270	1: 500	1:1,000	0.42	0.0415	„	1: 500	1: 20	33.3	III	tot in 4'	
						„	1: 2	0			
4 265	„	„	0.41	0.0408	„	1: 500	1: 20	33.3	III	tot in 4'	
						„	1: 2	0			

In diesem Falle wird eine hemmende Wirkung der Anaphylaxie nicht beobachtet. Das Verhalten von Präzipitin und Komplement ist auch gleichartig wie bei obigem Versuche.

Versuch 3. Die Kastration nach der Sensibilisierung (Tabelle 6).

Ich habe die Kastration 10 Stunden nach der Sensibilisierung oder 60–30 Minuten vor der Reinjektion ausgeführt. Die Versuchstiere gingen alle mit anaphylaktischem Schocktod zu Grunde. Das Präzipitin und Komplement des Versuchstieres vermindern sich nach dem Schocktod. Der Grad des Komplementschwundes ist stark.

Zusammenfassung dieses Kapitels.

Während die Beziehung zwischen Antikörperbildung und Kastration von mehreren Forschern studiert wurde, wurde der Einfluß der Kastration auf die Anaphylaxie bisher jedoch wenig studiert.

Wie ich schon in der Einleitung erwähnte, sagten *Kotsuki* u. *Hatano*, daß die kastrierten Tiere in bezug auf die tödliche Minimaldosis die nicht kastrierten 0.02 cc überträfen. Nach unseren Anaphylaxiestudien ist die Differenz der tödlichen Minimaldosis ganz gering. Wenn man 2 Meerschweinchen vom Körpergewicht zu je 260 g bringt, ist die vermutete Blutmenge je 20 cc. Wenn man annimmt daß die Bindungszone des Präzipitins beim ersten 1: 100 und beim zweiten 1: 25 ist, so beträgt die der Bindungszone 1/4 entsprechende Antigenmenge beim ersten 0.05 cc und beim zweiten 0.2 cc. Durch die 0.05 cc Antigenmenge wird keine Anaphylaxie beim zweiten herbeigeführt. Es stimmt nicht, daß die Anaphylaxie beim zweiten ge-

hemmt wurde, da das erstere durch die Reinjektion mit der 0.05 cc Antigenmenge im anaphylaktischen Schocktod zu Grunde ging, während das beim zweiten keinerlei Folgen zeigte. Da die Bindungszone je nach den Versuchstieren nicht immer gleich ist, muß man die Reinjektionsmenge nach der Bindungszone des Immunerums vor der Reinjektion immer berechnen.

Tabelle 6. Die Kastration nach der Sensibilisierung.

Nr.	K.C. (g)	Immuneserum			Reinj.- menge (cc)	Zeit der Blutentnahme	Präzipitin		Kompl.- gehalt in lcc	Symptom	Ausgang
		B.z.	V.t.	Sensi.- menge (cc)			B.z.	V.t.			
1	250	1:1,000	1:500	0.96	0.0192	vor der Reinj. n. d. R. (n. d. T.)	1:1,000	1:25	33.3	III	tot in 4'
							„	1:2	0		
2	260	„	„	1.0	0.02	„	1:1,000	1:25	33.3	III	tot in 4'
							„	1:2	0		
3	260	„	„	1.0	0.02	„	1:1,000	1:25	33.3	III	tot in 4'
							„	1:5	0		
4	225	„	„	0.98	0.0196	„	1:1,000	1:25	25.0	III	tot in 3'
							„	1:2	0		
5	265	„	„	1.1	0.0204	„	1:1,000	1:25	33.3	III	tot in 2'
							„	1:2	0		
6	240	1:500	1:1,000	0.37	0.037	„	1:500	1:20	33.3	III	tot in 5'
							„	1:2	0		
7	240	„	„	0.37	0.037	„	1:500	1:20	33.3	III	tot in 3'
							„	1:2	0		
8	230	„	„	0.36	0.036	„	1:500	1:20	33.3	III	tot in 3'
							„	1:2	0		
9	230	„	„	0.36	0.036	„	1:500	1:20	33.3	III	tot in 4'
							„	1:2	0		
10	245	„	„	0.38	0.0374	„	1:500	1:20	33.3	III	tot in 4'
							„	1:2	0		

Bemerkungen: Nr. 1, 2, 6 und 7, Kastration 10 Stunden nach der Sensibilisierung. Nr. 3, 4, 5, 8, 9 und 10, Kastration 60–30 Minuten vor der Reinjektion.

Hier habe ich die Frage, ob die Kastration wirklich anaphylaxiehemmend wirkt, nach unserer Methode behandelt. Bei aktiv oder passiv sensibilisierten ca. 250 g schweren männlichen Meerschweinchen habe ich die Kastration vor der Sensibilisierung, gleichzeitig mit der Sensibilisierung und nach der Sensibilisierung ausgeführt und habe dann ich bei diesen kastrierten Tieren nach bestimmter Intervallzeit reinjiziert. Alle Tiere gingen mit anaphylaktischem Schocktod zu Grunde. Nach dem Tod zeigt sich bei dem Präzipitin und dem Komplement eine Verminderung. Das Präzipitin vermindert sich bei aktiver und passiver Anaphylaxie fast konstant. Der Komplementschwund ist bei passiver Anaphylaxie intensiver als bei aktiver und er geht mit aktiven zu klinischen Symptomen nicht parallel. Schließlich kann man sagen, daß die Kastration bei Meerschweinchen keine anaphylaxiehemmende Wirkung zeigt, doch ist es wahrscheinlich, daß die Präzipitinbildung durch Kastration etwas verzögert wird, und dadurch scheinbare Hemmung beobachtet wird.

2. Die Beziehung zwischen Anaphylaxie und Leberausschaltung.

Einleitung.

Bei der experimentellen Erforschung der Anaphylaxie von Kaninchen oder vom Hunde zeigt sich als eines der konstanten Phänomene das Sinken des Blutdruckes. Diese Tatsache wurde schon von *Richet* an seinen Aktinokongestinhunden beobachtet, und es wurde von *Biedl* u. *Kraus*, *Arthus*, *Kraus* u. *Volk*, *Abelous* u. *Bardier*, *Achard*, *Manwaring*, *Modrakowski*, *Pearce* u. *Eisenbrey*, *Nolf* u.a. an mit artfremdem Serum sensibilisierten Hunden bestätigt.

Die anaphylaktischen Symptome sind je nach den Arten von Versuchstieren verschieden. Die Blutdrucksenkung ist bei der Anaphylaxie der Hunde immer konstant und insofern charakteristisch; sie soll bisweilen das einzige nachweisbare Zeichen sein (*Biedl* u. *Kraus*, *Arthus* u.a.).

Im allgemeinen herrscht die Meinung vor, daß das primäre Schockorgan beim Hunde nur die Leber sein kann, da ihre vollständige Ausschaltung aus der Zirkulation den Schock verhindert (*Manwaring*, *Voegtlin* u. *Bertheim*, *Denecke* u.a.), und daß die Blutstauung in den Baueingeweiden nicht einen selbständigen Vorgang, etwa eine akute Vasodilatation im Splanchnikusgebiet (*Popielski*, *Biadl* u. *Kraus*, *Thompson*, *Dale* u. *Laidlaw*) repräsentiert, sondern daß sie von dem Prozeß in der Leber wenigstens zum Teile abhängt.

Die wesentlichste Veränderung, die mit der Leber vor sich geht, besteht in einer Volumenzunahme des Organs, welche durch Blutstauung hervorgerufen wird; bis zu 60% des beim normalen Tiere extrahepatischen Blutes können im Schock in der Leber Aufnahme finden (*Weil*). Es wurde dies auch durch die Experimente des letztgenannten Autors bewiesen, in welchen das Antigen nur in einen Ast der Pfortader injiziert wurde, wobei sich in diesem Falle nur der von diesem Gefäßzweig versorgte Leberanteil kongestionierte. *Weil* u. *Eggleston* beobachteten, daß die isolierte, künstlich durchströmte Leber des aktiv sensibilisierten Hundes die gleiche Volumenzunahme und Flüssigkeitsretention, wenn man das Antigen zur Durchströmungsflüssigkeit zusetzt. *Mautner* u. *Pick* führten die venöse Stauung und die Volumenzunahme der Leber auf einen Gefäßkrampf zurück. *Simonds* fand, daß die Wände der Lebervenen des Hundes eine mächtige Entwicklung ihrer glatten Muskulatur aufweisen, die man bei anderen Tieren nicht antrifft. Diese Angabe wird von den Forschern, die an eine mechanische Zirkulationsstörung in der Leber glauben, als eine verblüffende Tatsache erwähnt. *Manwaring* klemmte Aorta und Vena cava unterhalb des Zwerchfells ab und bemerkte dabei, daß die obere Körperhälfte anaphylaktischer Hunde auf Antigenreinjektion nicht mit Blutdrucksenkung reagierte; löste er die Klemmen, so trat der Schock ein. Entfernung aller Eingeweide vom Pylorus bis zum Rektum samt der Milz oder Entfernung des Magens, der Nieren, Nebennieren, Ovarien und Uterus vermochten den Schock nicht zu verhindern. Es bleibt also nur die Leber. Um ihre Bedeutung darzutun, wurde der Darm entfernt, und die Leber ganz aus der Zirkulation ausgeschaltet. *Manwaring* konnte bei diesen Hunden, bei denen die Leber aus der Zirkulation ausgeschalt war, keinen Schock feststellen. Er betrachtet aber nicht die Zirkulationsstörung in der Leber als die Ursache der Blutdrucksenkung. Daß der Schock bei sensibilisierten Hunden durch die Antigenreinjektion herbeigeführt wird, beruht auf der histaminartigen Wirkung des chemischen Produktes, das durch die Reinjektion plötzlich in der Leber gebildet oder von der Leber befreit wird. Ferner fand er, daß die Kontraktion des Magendarmkanales und der Harnblase, die durch den Schock hervorgerufen wird, nicht dabei auftritt, wenn man die Leber aus der Zirkulation ausschaltet. *Denecke* konnte bei Hunden, denen *Ecksche* Fistel beigebracht worden war, mit 1.0 cc Eiweiß keine Sensibilisierung erzielen, während man normale mit gleicher Menge Eiweiß immer sie sensibilisieren konnte. Hieraus schloß er, daß sich die Leber an der Anaphylaxie beteiligt. *Voegtlin* u. *Bernheim* stellten ebenfalls fest, daß der Schock nicht mehr auftritt, wenn man die Leber aus der Zirkulation ausschaltet. *Coca* sagte, daß es scheint,

als ob die Blutdrucksenkung bei der Anaphylaxie von Hunden durch die Ansammlung des größten Teiles des Blutes in den Leber- und Bauchvenen, bedingt durch die Zirkulationsstörung der Pfortader, hervorgerufen wird. *Ohmura* bemerkte aber bei sensibilisierten Hunden eine Blutdrucksenkung bei der Anaphylaxie, trotzdem er den Magendarmkanal entfernte und die Leber aus der Zirkulation ausschaltete, und meinte, daß die Blutdrucksenkung eine allgemeine Zirkulationsstörung bedeute, die eine Verminderung des Blutes zur Folge habe, das vom Herzen in die Arterie gesandt wird. *Simonds* u. *Brandes* sagten, daß eine starke Blutdrucksenkung nicht auftritt, wenn man bei sensibilisierten Hunden während der mechanischen Schließung der Lebervenen eine Antigenreinjektion ausführt. *Boone* und *Chase* bemerkten bei sensibilisierten Hunden, bei welchen die Leber ausgeschaltet wurde, daß der Blutdruck durch die Antigenreinjektion ein wenig sank und sich sofort danach wieder bis zum Normalzustand erholt.

Auch ich habe diesen Versuch nach geeigneter Antigenreinjektion gemacht und bekam das gleiche Resultat wie *Ohmura*, daß nämlich die Blutdrucksenkung bei sensibilisierten Hunden, bei welchen der Magendarmkanal entfernt und die Leber ausgeschaltet wird, durch die Antigenreinjektion auch auftritt.

Untersuchungsmaterialien und Methoden.

Versuchstier: Gesunde Hunde vom Körpergewicht 4–10 kg.

Sensibilisierung: 3 malige intravenöse (in Ohrvenen) Injektionen von 5 cc frischen Rinderserums jeden vierten Tag.

Intervallzeit: 4–5 Wochen nach der letzten Injektion.

Reinjektion: Wie bei der Reinjektion bei Meerschweinchen führte ich die geeignete Antigenmenge, die aus dem Körpergewicht und der Bindungszone des Präzipitins des Versuchstieres rechnermäßig bestimmt wurde, in V. jugularis ein.

Präzipitinreaktion: Antikörperverdünnungsmethode nach *Ogata*.

Messung des Blutdruckes: Ich stellte die Kanüle im Carotis ein. Sie wurde mittels des mit 20% Mg. sulfr. gefüllten Gummi- und Glasrohres mit dem Quecksilvermanometer verwunden. Dann ließ ich durch das Kymographion eine Kurve für den Carotidruck schreiben.

Leberausschaltung aus der Zirkulation: Wenn man Rektum, A. mesenterica inf. et sup., A. cöliaca, Ösophagus gleich oberhalb des Magens und Pfortader unter doppelter Unterbindung durchschneidet, so kann man Magendarmkanal samt Pankreas entfernen. Auf diese Weise kann man die Leber aus der Zirkulation ganz ausschalten.

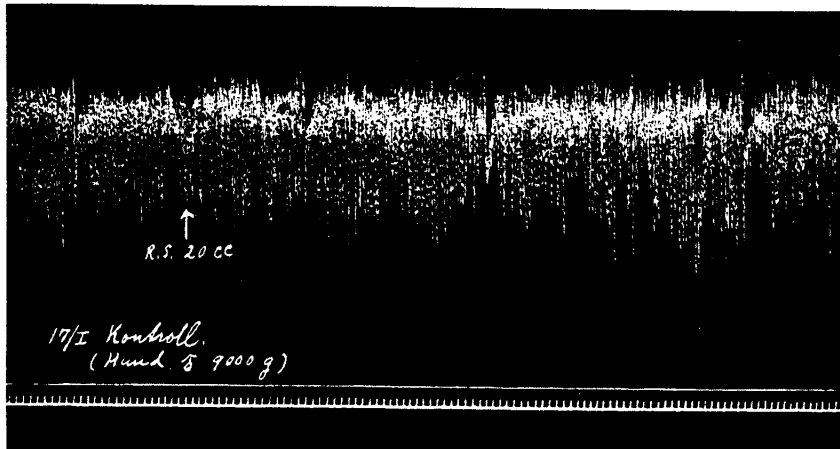
Kurzgefaßte Darstellung der Ausführung der Untersuchung: Bei aktiv sensibilisierten Hunden habe ich die Entfernung des Magendarmkanales vom Cardia bis zum Rektum und die Leberausschaltung aus der Zirkulation nach 4–5 wöchiger Intervallzeit nach der letzten Injektion ausgeführt. Bei so behandelten Tieren habe

ich die Antigenmenge, die aus dem Körpergewicht und der Bindungszone des Präzipitins von Versuchstieren bestimmt wurde, als Reinjektion in V. jugularis eingespritzt; dann beobachtete ich, ob der Blutdruck des Versuchstieres sich verändert, wobei ich mittels des Kymographions eine Kurve für den Carotisdruck schreiben ließ.

Experimente.

Kontrolle 1. Hund, 9 kg. Das ist der normale Hund. Wie in der Fig. 1 gezeigt, zeigt er keine Veränderung des Blutdruckes durch die intravenöse Injektion von 20 cc Rinderserum.

Fig. 1.



Kontrolle 2. Hund, 8.5 kg. 7/VI, 11/VI und 15/VI 1930, intravenöse Injektion von je 5 cc Rinderserum. 32 Tage nach der letzten Injektion maß ich den Präzipitintiter im Blute und bekam die Bindungszone 1:50, den Verdünnungstiter 1:64. 17/VII. Reinjektion mit 13 cc Rinderserum. 30 Minuten nach der Reinjektion mit dieser Antigenmenge vermindert sich der Verdünnungstiter und beträgt 1:16 (Tabelle 7).

Ich bemerkte den Anfang der Blutdrucksenkung gleich nach der Reinjektion, wie in der Fig. 2 gezeigt. 1-2 Minuten nach der Reinjektion sinkt er am stärksten, dann erholt er sich allmählich und erreicht eine bestimmte Höhe.

Kontrolle 3. Hund, 6 kg. Dem bei dem oben genannten Eingriff nicht sensibilisierten Hunde spritzte ich 10 cc Rinderserum in V. jugularis ein. Es zeigt sich keine Veränderung des Blutdruckes (Fig. 3).

Tabelle 7.

Antikörper- verd. Anti- genverd.	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
vor der Reinjektion							
1:25	###	###	###	###	++	±	—
1:50	###	###	###	##	+	+	—
1:100	###	##	##	++	—	—	—
1:250	++	++	+	+	—	—	—
1:500	+	+	—	—	—	—	—
nach der Reinjektion							
1:25	###	###	###	++	—	—	—
1:50	###	###	##	++	—	—	—
1:100	###	++	—	—	—	—	—

Fig. 2.

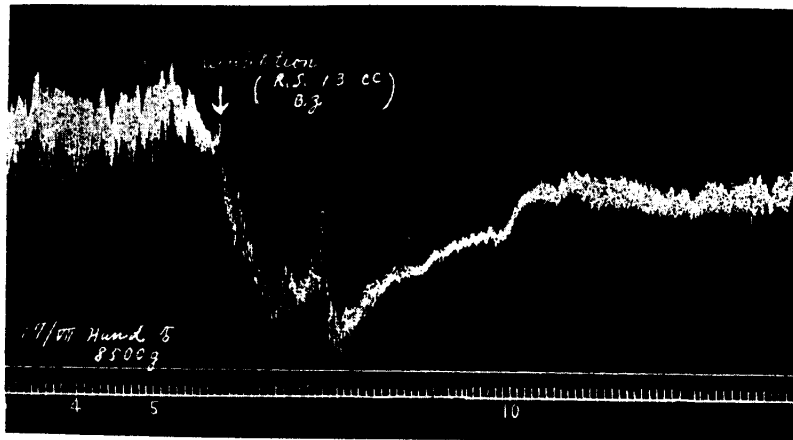
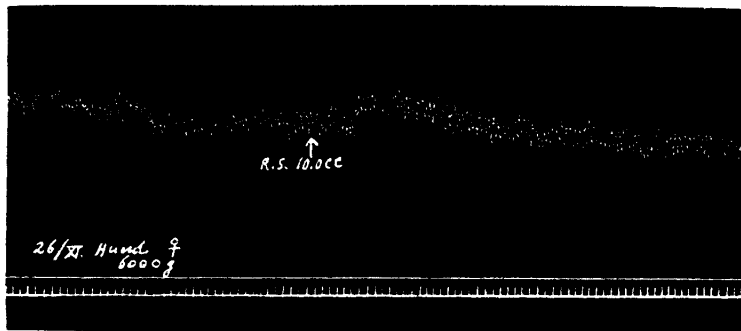


Fig. 3.



Aus obigen Versuchen kann man kennen, daß durch die Injektion mit 10–20 cc Rinderserum bei nicht sensibilisierten Hunden keine Veränderung des Blutdruckes auftritt, seien es nun normale Hunde oder solche, denen die Leber ausgeschaltet und der Magendarmkanal entfernt wurden, und daß beim sensibilisierten Hunde die typische Blutdrucksenkung durch die Reinjektion mit der aus der Bindungszone errechneten geeigneten Antigenmenge herbeigeführt wird.

Versuch 1. Hund, 9.7 kg. 20/IX, 24/IX und 28/IX 1930, intravenöse Injektion von je 5 cc Rinderserum. 1/XI. Reinjektion mit 7.46 cc Rinderserum. Das Präzipitin im Blute zeigt 34 Tage nach der letzten Injektion die Bindungszone 1:100, den Verdünnungstiter 1:8. Das Blutserum reagiert 30 Minuten nach der Reinjektion mit dieser Antigenmenge nicht mehr für das Antigen (Tabelle 8).

Tabelle 8.

Antikörper- verd. Anti- genverd.	1:2	1:4	1:8	1:16
vor der Reinjektion				
1:10	++	+	—	—
1:25	++	+	±	—
1:50	++	+	+	—
1:100	++	+	+	—
1:250	+	—	—	—
nach der Reinjektion				
1:50	—	—	—	—
1:100	—	—	—	—

Das Verhalten des Blutdruckes nach der Reinjektion wird in der Fig. 4 gezeigt. In diesem Falle kann man auch die Blutdrucksenkung bemerken, wenn sie auch etwas langsamer im Ausbruch und schwächer im Grad als bei der Kontrolle ist.

Versuch 2. Hund, 4.3 kg. 17/X, 21/X und 25/X 1930, intravenöse Injektion von je 5 cc Rinderserum. 25/XI 1930, Reinjektion mit 1.33 cc Rinderserum. 30 Tage nach der letzten Injektion zeigt das Präzipitin im Blute die Bindungszone 1:250, den Verdünnungstiter 1:16. Der Präzipitintiter vermindert sich bis auf 1:4 30 Minuten nach der Reinjektion mit dieser Antigenmenge (Tabelle 9).

Wie in der Fig. 5 gezeigt, sinkt der Blutdruck auch durch die Reinjektion mit der geeigneten Antigenmenge beim behandelten Hunde. Man kann bemerken, daß der Blutdruck 30 Sekunden nach der Reinjektion zu sinken anfängt und 2–3 Minuten nach der Rein-

jektion am niedrigsten wird, und daß dann er allmählich sich erholt. In diesem Falle sieht man auch, daß die Blutdrucksenkung etwas langsamer im Ausbruch und schwächer im Grad als bei der Kontrolle ist.

Fig. 4.

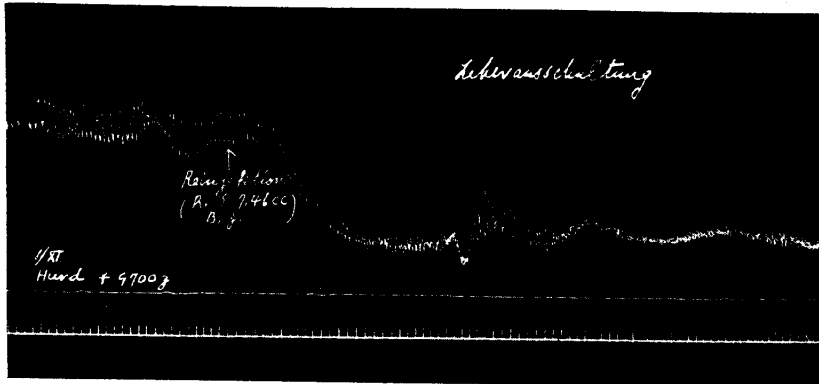
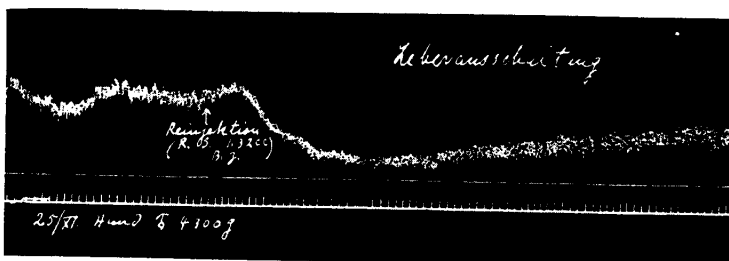


Tabelle 9.

Antikörperverd. / Anti-genverd.	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
vor der Reinjektion						
1: 25	++	++	+	—	—	—
1: 50	++	++	+	—	—	—
1: 100	++	++	++	+	—	—
1: 250	++	++	++	+	±	—
1: 500	+	—	—	—	—	—
nach der Reinjektion						
1: 100	++	+	—	—	—	—
1: 250	++	+	—	—	—	—
1: 500	—	—	—	—	—	—

Fig. 5.



Aus obigen Versuchen kann man erkennen, daß die Blutdrucksenkung bei sensibilisierten Hunden durch die Reinjektion mit der geeigneten Antigenmenge als immer konstant zu betrachten ist, wenn auch bei ihnen der Magendarmkanal entfernt und die Leber aus der Zirkulation ausgeschaltet wird. Aber der Senkungsgrad ist schwächer und die Zeit des Ausbruches ist etwas langsamer als bei der Kontrolle. Mit anderen Worten sieht es so aus, als ob bei den Hunden an denen der oben genannte Eingriff ausgeführt wurde ca. 30 Sekunden benötigt werden, während bei den Kontrolltieren die Blutdrucksenkung gleich nach der Reinjektion eintritt.

Zusammenfassung dieses Kapitels.

Daß der anaphylaktische Antikörper mit dem Präzipitin identisch ist, ist zweifellos aus den zahlreichen Arbeiten vom hiesigen Institut ersichtlich. Der anaphylaktische Schock, welcher durch die Bindung des im Organismus vorhandenen Präzipitin mit dem eingeführten Präzipitinogen verursacht wird, übt vielleicht auf verschiedene Organe eine Reaktion aus. Daß die Blutdrucksenkung trotz der Leberausschaltung aus der Zirkulation auftritt, beruht wahrscheinlich auf der Veränderung der allgemeinen Zirkulation, die durch die Reaktion des anaphylaktischen Schocks auf Nervensystem, Blutgefäßen, Blut usw. sekundär hervorgerufen wird.

In kurzen Worten, man erkennt, daß die Blutdrucksenkung beim anaphylaktischen Schock bei sensibilisierten Hunden trotz der Entfernung des Magendarmkanales und der Leberausschaltung aus der Zirkulation durch die Antigenreinjektion auftreten kann. Ich glaube, daß die Blutdrucksenkung eine sekundäre Erscheinung ist, bedingt durch die Antigen-Antikörperperbindung *in vivo*.

Schlußwort.

Wie ich schon andeutete, gibt es eine bestimmte Antigenmenge, die für die Anaphylaxie geeignet ist und je nach den Versuchstieren verschieden ist und die sich aus dem Versuche *in vitro* durch die Präzipitinreaktion vermuten läßt. Die hemmende Wirkung der Anaphylaxie muß deswegen einerseits aus Antikörpermenge und andererseits aus Antigenmenge zur Reinjektion mit der Kontrolle verglichen werden, sonst ist das Resultat nicht gleichmäßig.

1. Anaphylaxie und Kastration. Obwohl einige Forscher die anaphylaxiehemmende Wirkung der Kastration bemerkten, sind trotzdem die Untersuchungsbedingungen ungenügend. Bei aktiv

oder passiv mit Rinderserum sensibilisierten ca. 250 g schweren männlichen Meerschweinchen habe ich die Kastration vor der Sensibilisierung, gleichzeitig mit der Sensibilisierung und nach der Sensibilisierung ausgeführt. Bei diesen kastrierten Tieren habe ich die Reinjektion mit der Antigenmenge, die aus dem Körpergewicht und der Bindungszone des Präzipitins des Versuchstieres rechnermäßig bestimmt wurde, nach bestimmter Intervallzeit vorgenommen. Alle Tiere verendeten mit typischem anaphylaktischem Schocktod. Also kann man sagen, daß keine hemmende Wirkung bei kastrierten Meerschweinchen nachweisbar ist.

2. Anaphylaxie bei Leberausschaltung. Die Blutdrucksenkung ist bei der Anaphylaxie der Hunde sehr konstant und deshalb charakteristisch; sie soll bisweilen das einzig nachweisbare Zeichen sein. Als Schockorgan beim Hunde wird im allgemeinen die Leber betrachtet. Viele Autoren sagen, daß die Blutdrucksenkung nicht mehr auftritt, wenn man die Leber ganz aus der Zirkulation ausschaltet. Bei aktiv sensibilisierten (Rinderserum 5 cc 3 mal jeden vierten Tag) 4–10 kg schweren Hunden habe ich die Entfernung des Magendarmkanales vom Cardia bis zum Rektum und die Leberausschaltung aus der Zirkulation nach einer 4–5 wöchigen Intervallzeit nach der letzten Injektion ausgeführt. Durch die später ausgeführte Reinjektion mit der geeigneten Antigenmenge konnte ich auch die Blutdrucksenkung konstatieren, wenn auch der Senkungsgrad etwas schwächer als bei der Kontrolle war.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *M. Ogata*, für seine freundliche Anregung und Leitung bei Ausführung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Itoh, Arbeiten aus d. Med. Fakultät Okayama, Bd. 3, S. 141, 1932. — *Derselbe*, ebenda, Bd. 3, S. 92, 1932. — *Derselbe*, ebenda, Bd. , S. , 193 . — *Kotsuki* u. *Hatano*, Chugai Ijishimpo, Nr. 1084, S. 739, 1925 (japanisch). — *Secchi*, Centralbl. f. ges. Hyg., Bd. 18, S. 653, 1929. — *Richet*, zit. n. Doerr. — *Biedl* u. *Kraus*, Wien. kl. W., S. 363, 1909. — *Arthus*, zit. n. Doerr. — *Kraus* u. *Volz*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, S. 299, 1909. — *Abelous* u. *Bardier*, zit. n. Doerr. — *Achard* u. *Ayraud*, zit. n. Doerr. — *Manwaring*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, S. 1, 1911. — *Modrakowski*, zit. n. Doerr. — *Pearce* u. *Eisenbrey*, J. of Pharm. a. exp. Therap., vol. 4, p. 21, 1912–1913. — *Nolf*, zit. n. Doerr. — *Voegtlin* u. *Bertheim*, J. of Pharm. & exp. Therap., vol. 2, p. 507, 1911. — *Denecke*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 20, S. 501, 1914. — *Popielski*, zit. n. Doerr. — *Thompson*, zit. n. Doerr. — *Dale* u. *Laidlaw*, J. of Physiology, vol. 52, p. 355, 1918–1919. — *Weil*, J. of Immunology, vol. 2, p. 469 a. 525, 1917. —

Weil u. *Eggleston*, ebenda, vol. 2, p. 571, 1917. — *Mautner* u. *Pick*, Münch. med. W., S. 1141, 1915. — *Simonds*, The J. of exp. Medicine, vol. 27, p. 539, 1918; The J. of americ. Med. Assoc., vol. 73, p. 1437, 1919. — *Coca*, zit. n. *Doerr*. — *Ohmura*, Tokyo Igakkai Zasshi, Bd. 40, S. 752, 1926 (japanisch). — *Simonds* u. *Brandes*, J. of Immunology, vol. 13, p. 1, 1927. — *Boone* u. *Chase*, ebenda, vol. 14, p. 337, 1927.
