

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin.)

## Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens<sup>1</sup>.

Von

R. Bartosch, W. Feldberg und E. Nagel.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. März 1932.)

In der vorliegenden Arbeit haben wir an der isolierten künstlich durchströmten Lunge von sensibilisierten Meerschweinchen eine anaphylaktische Lungenstarre ausgelöst und untersucht, ob dabei histaminähnliche Stoffe in die Durchströmungsflüssigkeit übergehen. Die Untersuchungen gingen von der Frage aus, ob die akuten Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks beim Meerschweinchen auf dem Freiwerden von Histamin oder einer histaminähnlichen Substanz beruhen.

Der anaphylaktische Shock äußert sich beim Meerschweinchen in einer Kontraktion der gesamten glatten Muskulatur. Der tödliche Ausgang wird durch die starke Verengung der Bronchialmuskeln bedingt, die zu einem Starrwerden der Lunge führt. Die Tiere gehen an Erstickung zugrunde. Die Lunge wird darum auch als Shockorgan bezeichnet. Diese Lungenstarre läßt sich auch an der isolierten durchströmten Lunge hervorrufen.

Unsere heutige Vorstellung vom Wesen der Anaphylaxie<sup>2</sup> beruht auf der Annahme, daß den anaphylaktischen Erscheinungen eine Antigen-Antikörperreaktion zugrunde liegt, die nach Ansicht der meisten Autoren an oder in bestimmten Zellen gebunden ist<sup>3, 4, 5</sup> (zelluläre Theorie) und nicht im Blute zustande kommt (humorale Theorie). Das Auftreten der anaphylaktischen Symptome bei dieser Antigen-Anti-

<sup>1</sup> Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt, der wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

<sup>2</sup> Eine ausführliche Zusammenfassung über die Anaphylaxie gibt *Doerr* im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. **13**, 650. Berlin 1929.

<sup>3</sup> *W. H. Schultz*, *J. of Pharmacol.* **1**, 549; **2**, 221 (1910); **3**, 293 (1911).

<sup>4</sup> *H. H. Dale*, *Ebenda* **4**, 167 (1913).

<sup>5</sup> *Coca*, *Z. Immun.forsch.* **20**, 618 (1914).

körperreaktion wird aber in verschiedener Weise erklärt. Nach der einen Theorie stellt die Antigen-Antikörperreaktion eine physikalische und zwar möglicherweise kolloidale Veränderung in den Zellen dar, die selber die Shockreaktion hervorruft (physikalische Theorie); nach der anderen werden bei der Antigen-Antikörperreaktion histaminähnliche Stoffe frei, die dann erst die Veränderungen an den glatten Muskeln (bzw. an den Gefäßendothelien) hervorrufen (Giftheorie).

Diese Giftheorie, die schon *Biedl* und *Kraus*<sup>1</sup>, *Aronson*<sup>2</sup> und andere in anderer Form entwickelt haben<sup>3</sup>, wird von *Hare*<sup>4</sup>, *Th. Lewis*<sup>5</sup>, *Manwaring* und seinen Mitarbeitern<sup>6, 7</sup>, *Simonds* und *Brandes*<sup>8</sup>, *Dale*<sup>9</sup>, und von *Feldberg* und *Schilf*<sup>10</sup> vertreten. *Dale* und *Laidlaw* hatten bereits in ihren ersten Arbeiten über die Pharmakologie des Histamins die Ähnlichkeit zwischen Histamin- und anaphylaktischen Shock hervorgehoben. Seitdem hat *Dale* oft auf diese Ähnlichkeit hingewiesen und zuletzt in seinen *Croonian lectures* die Theorie entwickelt, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion Histamin aus den Zellen frei wird, und zahlreiche der beobachteten Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks auslöst. Nach *Th. Lewis* stellt die Anaphylaxie nur eine besondere Form der Zellschädigung dar, bei der Histamin oder histaminähnlich wirkende Stoffe aus den Zellen frei werden.

Es lassen sich für und gegen beide Theorien zahlreiche Einwendungen machen, denen aber weder nach der einen noch nach der anderen Richtung Beweiskraft zukommt.

Die Giftheorie der Anaphylaxie kann nur in der Weise bewiesen werden, daß das Gift bei der Antigen-Antikörperreaktion nachgewiesen wird. Versuche in dieser Richtung sind verschiedentlich angestellt worden.

<sup>1</sup> *A. Biedl* u. *R. Kraus*, Dtsch. med. Wschr. **37**, 1300 (1911)—Z. Immun.forsch. **15**, 447 (1912).

<sup>2</sup> *H. Aronson*, Berl. klin. Wschr. **49**, 642 (1912).

<sup>3</sup> Bei den „humoralen“ Theorien dieser Autoren wurde als „Muttersubstanz“ des anaphylaktischen Giftes das Antigen selber oder Eiweißstoffe des Blutes angesehen. Es ist heute nicht mehr nötig, die Einwände zu besprechen, die sich gegen diese Theorie ergeben, wenn man als Muttersubstanz des anaphylaktischen Giftes das Gewebe selber ansieht.

<sup>4</sup> *R. Hare*, Heart **13**, 227 (1926).

<sup>5</sup> *Th. Lewis*, Die Blutgefäße der menschlichen Haut usw. Übersetzt von E. Schilf. Berlin: Verlag Karger 1928.

<sup>6</sup> *W. H. Manwaring*, *V. M. Hoesepian*, *J. R. Enright* and *D. F. Pertes*, J. of Immun. **10**, 567 (1925).

<sup>7</sup> *W. H. Manwaring*, *V. M. Hoesepian*, *F. J. O'Neill* and *H. B. Moy*, Ebenda **10**, 575 (1925).

<sup>8</sup> *J. P. Simonds* and *W. W. Brandes*, J. of Immun. **13**, 1 (1927).

<sup>9</sup> *H. H. Dale*, Lancet **216**, 1285 (1929).

<sup>10</sup> *W. Feldberg* u. *E. Schilf*, Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin: Julius Springer 1930. S. 485.

*Literatur über das Freiwerden histaminähnlicher Stoffe bei der Anaphylaxie.*

*Manwaring*<sup>1</sup> nahm bereits 1911 an, daß bei der Reinjektion von Serum gefäß-erweiternde Stoffe aus der Leber sensibilisierter Hunde frei werden und in den Kreislauf gelangen. Der Nachweis solcher Stoffe ist ihm und seinen Mitarbeitern<sup>2</sup> aber erst in neuerer Zeit gelungen. Sie zeigten, daß sich im anaphylaktischen Shock des Hundes die glatte Muskulatur des Uterus, der Harnblase und des Magen-Darmes kontrahierte, daß diese Kontraktionen aber nach Ausschalten der Leber fehlten und darum darauf beruhen müssen, daß aus der Leber Stoffe in den Kreislauf gelangten, die die glatte Muskulatur erregten. Diese Ansicht konnten sie beweisen, indem sie glattemuskelige Organe eines nichtsensibilisierten Hundes in den Kreislauf eines sensibilisierten Hundes oder umgekehrt die Leber eines sensibilisierten Hundes in den Kreislauf eines unvorbehandelten Tieres einschalteten. Nach Auslösen des anaphylaktischen „Lebershockes“ traten auch Kontraktionen an den Organen des nichtsensibilisierten Tieres auf. Zu demselben Ergebnis kamen *Simonds* und *Brandes*<sup>3</sup>, die eine andere Versuchsanordnung anwendeten. Sie klemmten die Venae hepaticae eines mit Serum vorbehandelten Hundes ab. Dadurch fiel der Blutdruck und blieb für längere Zeit auf demselben niedrigen Niveau. Eine Seruminjektion während der Sperre bewirkte für gewöhnlich kein weiteres Absinken des Blutdruckes. Wurde die Sperre nach der Seruminjektion aber für einige Sekunden aufgehoben, so fiel der Blutdruck um weitere 10—30 mm. Das soll darauf beruhen, daß beim Öffnen der Sperre blutdrucksenkende Stoffe aus der Leber in den Kreislauf gelangen. Die Versuche von *Manwaring* und seinen Mitarbeitern sind zum Teil von *Solari*<sup>4</sup> wiederholt worden. Er konnte die Befunde aber nicht bestätigen.

Weiter wurde versucht, die fraglichen Stoffe durch Blutübertragungsversuche nachzuweisen. Während das für das Freiwerden blutgerinnungshemmender Stoffe aus der Hundeleber gelang<sup>5, 6</sup>, ist der Nachweis blutdrucksenkender oder die glatte Muskulatur kontrahierender Stoffe in allen den Fällen mißlungen, in denen Blut (selbst in größeren Mengen) aus der Arterie eines im Shock befindlichen Hundes entnommen und einem anderen unvorbehandelten Tier injiziert wurde<sup>2, 5, 6</sup>. Damit stimmen die kürzlich von *Besser*<sup>7</sup> veröffentlichten Versuche überein, daß das im anaphylaktischen Shock aus einer Arterie entnommene Blut von Kaninchen keine blutdrucksenkenden Stoffe enthält. Auch die bereits normalerweise im Blut vorhandenen darmkontrahierenden Stoffe<sup>8, 9</sup> nehmen im anaphylaktischen Shock nicht zu. Andererseits erhielten *Manwaring* und seine Mitarbeiter<sup>2</sup>, die das aus der Lebervene des Hundes im Shock abfließende Blut unvorbehandelten Hunden injizierten, eine deutliche Blutdrucksenkung und Kontraktionen der Magen- und der Blasenmuskulatur.

Außer diesen Versuchen, das anaphylaktische Gift an eingeschalteten Organen oder durch Übertragung von Blut nachzuweisen, hat man noch in anderer Weise versucht, Beweise für die Gifttheorie zu erbringen. Hierher gehören die Untersuchungen an Patienten mit Idiosynkrasien gegen Fleisch oder Fisch. Das Auf-

<sup>1</sup> W. H. *Manwaring*, Z. Immun.forsch. 8, 1 (1911).

<sup>2</sup> A. a. O.

<sup>3</sup> A. a. O.

<sup>4</sup> L. A. *Solari*, C. r. Soc. Biol. Paris 97, 1939 (1927).

<sup>5</sup> P. *Nolf*, Arch. internat. Physiol. 10, 37 (1910).

<sup>6</sup> J. *Weil*, J. of Immun. 2, 525 (1927).

<sup>7</sup> *Besser*, Inaug.-Diss. Freiburg 1931. Ref. in Ronas Ber. 1932.

<sup>8</sup> O. E. *Guttentag*, Arch. f. exper. Path. 162, 727 (1931).

<sup>9</sup> E. *Juergensohn*, Ebenda 162, 739 (1931).

treten einer typischen dreifachen Reaktion (lokale Röte, Quaddel, Reflexerythem) nach Punktion von verdünntem Fleisch- oder Fischextrakt in die Haut allergischer Patienten sowie das Verhalten dieser Reaktion auf vorübergehende Kreislaufunterbrechung (verlangsamtes Abblassen des roten Hofes) und Erwärmen der Haut (reduzierte Quaddelbildung) weist nach *Th. Lewis*<sup>1</sup> und *Hare*<sup>2</sup> darauf hin, daß bei der Punktion der Extrakte histaminähnliche Stoffe in der Haut frei werden. Nach *Th. Lewis* beruht das Auftreten einer dreifachen Reaktion nämlich stets darauf, daß aus den Hautzellen histaminähnliche Stoffe frei werden. Über die Einwände, die gegen diese Schlußfolgerungen aus den Versuchen an allergischen Patienten gemacht worden sind, siehe *Feldberg* und *Schilf*<sup>3</sup>. Es ist außerdem zu berücksichtigen, daß die Erscheinungen der sog. Eiweißüberempfindlichkeit nicht von allen Autoren als identisch mit den anaphylaktischen Erscheinungen angesehen werden.

Einen ganz anderen Weg haben *Watanabe* und *Hosoya*<sup>4, 5, 6</sup> beschritten. Sie untersuchten den Gehalt der Meerschweinchenlunge und anderer Organe an Histamin bzw. an histaminähnlichen Stoffen bei normalen Tieren, im Zustand der Sensibilisierung und nach Auslösen des anaphylaktischen Shockes. Sie fanden, daß die Lunge etwa 2 Wochen nach einer subcutanen Seruminjektion einen erhöhten, nach Auslösen des anaphylaktischen Shockes dagegen einen stark verminderten Histamingehalt aufwies. Diese Befunde sind leicht zu erklären, wenn man annimmt, daß sich die Lunge im Stadium der Sensibilisierung mit Histamin bzw. mit histaminähnlichen Stoffen anreichert, die dann im anaphylaktischen Shock frei werden und die Bronchokonstriktion hervorrufen. Die Bedeutung dieser Befunde für die Gifttheorie des anaphylaktischen Shockes hat aber dadurch eine Einbuße erfahren, daß der erhöhte Histamingehalt in der Lunge nicht während der ganzen Zeit der Sensibilisierung bestehenbleibt, sondern nur vorübergehend ist, und daß am nicht vorbehandelten Tier eine intravenöse Seruminjektion den Gehalt der Lunge an histaminähnlichen Stoffen ebenfalls vermindert, ohne daß es dabei zu einer Bronchokonstriktion kommt<sup>7</sup>.

Als eine gewisse Stütze für die Gifttheorie der Anaphylaxie werden auch die Beobachtungen von *Kendall* und seinen Mitarbeitern<sup>8, 9, 10</sup> angesehen, daß Formalin und andere Aldehyde die anaphylaktische und die Histamininkontraktion des Meerschweinchendarmes zum Erschlaffen bringen. Nimmt man nämlich an, daß die erschlaffende Wirkung beim Histamin durch eine chemische Reaktion zwischen der Aldehydgruppe des Formalins und der Amingruppe des Histamins zustande kommt, indem die NH<sub>2</sub>-Gruppe, die den Träger der pharmakologischen Wirkung

<sup>1</sup> A. a. O.

<sup>2</sup> A. a. O.

<sup>3</sup> A. a. O.

<sup>4</sup> *K. Watanabe*, Z. Immunforsch. **72**, 50; **73**, 149 (1931).

<sup>5</sup> *K. Hosoya* u. *K. Watanabe*, Ebenda.

<sup>6</sup> *K. Hosoya*, Ebenda (im Druck).

<sup>7</sup> Diese Versuche, den Gehalt der Meerschweinchenlunge an Histamin in den verschiedenen Stadien des allergischen Zustandes quantitativ zu bestimmen, werden zur Zeit mit veränderter Methode erneut untersucht. Die in den Versuchen von *Watanabe* und *Hosoya* vorhandenen störenden starken individuellen Variationen im Gehalt der Lunge an histaminähnlichen Stoffen werden dabei ausgeschaltet.

<sup>8</sup> *A. J. Kendall*, J. inf. Dis. **40**, 689 (1927) — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 316 (1927).

<sup>9</sup> *A. J. Kendall* and *J. A. Holmes*, J. inf. Dis. **41**, 137 (1927).

<sup>10</sup> *A. J. Kendall* and *P. L. Varney*, Ebenda **41**, 156 (1927).

darstellt, in die pharmakologisch unwirksame C:NH<sub>2</sub>-Gruppe verwandelt wird, so kann man einen gleichen chemischen Vorgang auch für die Erschlaffung der anaphylaktischen Kontraktion durch Aldehyde vermuten. Das würde aber bedeuten, daß die anaphylaktische Kontraktion durch einen aminartigen Stoff hervorgerufen wird.

#### *Eigene Versuche.*

Fassen wir alle bisherigen Arbeiten zusammen, so ergibt sich, daß eindeutige Beweise für die Gifttheorie der Anaphylaxie noch fehlen. Es war darum notwendig, die Frage, ob bei der Antigen-Antikörperreaktion ein anaphylaktisches Gift in den Geweben entsteht, mit einer neuen Versuchsanordnung zu prüfen. Wir verwendeten dazu die isolierte künstlich durchströmte Lunge von sensibilisierten Meerschweinchen, die von der Lungenarterie aus mit physiologischer Salzlösung durchströmt wurde. Durch Zufügen des Antigens zur Durchströmungsflüssigkeit tritt, wie man bereits seit den Untersuchungen von *Dale*<sup>1</sup> sowie von *Manwaring* und *Kusama*<sup>2</sup> weiß, eine anaphylaktische Bronchokonstriktion oder Lungenstarre auf. Bei dieser Versuchsanordnung ist es leicht, die aus dem Shockorgan abfließende Flüssigkeit aufzufangen, biologisch zu untersuchen oder chemisch zu verarbeiten. Der Vorteil dieser Methodik gegenüber den bisherigen Versuchen liegt darin, daß die fraglichen frei werdenden Stoffe nicht ins Blut übergehen, sondern in einer indifferenten Flüssigkeit aufgefangen werden. Der Nachweis solcher Stoffe im Blut ist nämlich dadurch erschwert, daß das Blut selber bereits darmkontrahierende Stoffe enthält, daß im Blut pharmakologisch wirksame Stoffe neu entstehen können, und daß ihm außerdem die Fähigkeit zukommt, biologisch wirksame Stoffe zu zerstören. Alle diese durch die Eigenschaften des Blutes bedingten Schwierigkeiten, fallen bei unserer Versuchsanordnung fort.

Wir sind bei unseren Versuchen in der Weise vorgegangen, daß wir die vor und nach Auslösen der anaphylaktischen Bronchokonstriktion aus der Lungenvene abfließende Flüssigkeit getrennt aufgefangen und daraufhin untersucht haben, ob ihre eine darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung zukam. Diese drei Reaktionen sind typische Histaminreaktionen, mit denen sich noch kleinste Mengen dieses Giftes biologisch nachweisen lassen. Der Nachweis wurde am in Tyrode suspendierten Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens, am Blutdruck der nicht atropinisierten und atropinisierten Katze und an den Nebennieren von Katzen ausgeführt. Alle Wirkungen wurden mit denen von Histaminlösungen bekannter Konzentration verglichen. Denn um möglichst sicher einen unbekanntem Stoff histaminähnlicher Natur mit Histamin identifizieren zu können, genügt es nicht, einige

<sup>1</sup> H. H. Dale, Bull. Hopkins Hosp. 31, 310 (1920).

<sup>2</sup> W. H. Manwaring and Kusama, J. of Immun. 2, 157 (1917).

Histaminreaktionen auszulösen, sondern es ist notwendig, die quantitativen Verhältnisse zu berücksichtigen. Gelingt es nachzuweisen, daß eine unbekannte Lösung am Darm, am Blutdruck und an den Nebennieren nicht nur qualitativ ebenso wie Histamin wirkt, sondern daß die Wirkung auch quantitativ bei allen drei Reaktionen der Wirkung einer gleich starken Histaminlösung entspricht, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um Histamin handelt, größer, als wenn selbst noch einige weitere biologische Histaminreaktionen zum qualitativen Nachweis verwendet wären.

Wir mußten außerdem ausschließen, daß die bei der anaphylaktischen Lungenstarre auftretenden Veränderungen in der Durchströmungsflüssigkeit durch Änderungen in der Geschwindigkeit der Lungendurchströmung, durch Stillstehen der Atmung in Inspirationsstellung oder durch den Vorgang der Bronchokonstriktion als solchen hervorgerufen werden, damit die beobachteten Veränderungen wirklich auf die Anaphylaxie bezogen werden können. Es wurde darum die aus den Lungenvenen abfließende Flüssigkeit am Darm untersucht einmal bei Veränderung der Durchströmungsgeschwindigkeit und Stillstellen der Atmung in starker Inspirationsstellung (Aufblähen der Lunge) und weiter nach Auslösen einer Bronchokonstriktion durch Histamin. Da dieses selber eine darmkontrahierende Wirkung hat, gingen wir dabei in der Weise vor, daß wir die Lunge plötzlich mit einer histaminhaltigen Lösung durchspülten, die abfließende Flüssigkeit in Proben von 4—5 ccm auffingen und ihre darmkontrahierende Wirkung miteinander verglichen. Wenn während des Auftretens der Histaminbronchokonstriktion darmkontrahierende Stoffe in die Durchströmungsflüssigkeit übergehen würden, so müßte die während dieser Zeit abfließende Flüssigkeit (d. h. die erste bzw. die ersten beiden Proben) eine stärker darmkontrahierende Wirkung ausüben als die später aufgefangenen Proben, und umgekehrt würde allen Proben eine gleich starke darmkontrahierende Wirkung zukommen müssen, wenn keine darmkontrahierende Stoffe bei der Bronchokonstriktion frei würden.

#### *Methode.*

Eine Gruppe von 10—12 mittelgroßen Meerschweinchen wurde stets gleichzeitig durch subcutane Injektion von 0,1—0,2 ccm Pferdeserum der Firma Schering oder von 10—15 mg getrocknetem Ovalbumin der Firma Schering und Kahlbaum A. G. Berlin, welches in 0,2 bzw. 0,3 ccm Tyrodelösung gelöst wurde, sensibilisiert. Nach 18—30 Tagen wurde einem Meerschweinchen der Gruppe 0,2 ccm Pferdeserum bzw. 15 mg Ovalbumin in die Jugularvene injiziert, um festzustellen, ob sich die Tiere im Zustand der Sensibilisierung befanden. Es trat ein typischer anaphylaktischer Shock mit der erschwerten krampfhaften Atmung auf, und die Tiere gingen meist mehrere Minuten nach der Injektion zugrunde. In den folgenden Tagen wurden dann die Lungen der übrigen Tiere durchströmt.

*Technik der Lungendurchströmung:* Das Meerschweinchen wird durch einen Schlag auf den Kopf betäubt und dann aufgebunden; die Trachea wird freigelegt

und eine Kanüle eingebunden, die sofort mit der künstlichen Atmung verbunden wird. Für die künstliche Atmung wird eine Druckpumpe verwendet, wodurch die Lunge intermittierend aufgeblasen wird, um in der Zwischenzeit durch ihre eigene Elastizität in Expirationsstellung zurückzugehen. Das Brustbein wird entfernt; in das schlagende Herz werden einige Tropfen einer frisch hergestellten Novirudinlösung (Novirudin der Firma Norgue, Prag-Außig) injiziert, um Gerinnungen in der Lunge zu vermeiden. Dann wird die ganze untere Tierhälfte unterhalb des Zwerchfells abgeschnitten und die Lunge in halber Inspirationsstellung stillgelegt. Vom rechten Vorhof wird eine Zuflußkanüle in die Lungenarterie und in das linke Herzohr eine Abflußkanüle eingebunden. Zum besseren Einbinden der Abflußkanüle wird vorher einen Augenblick die Durchströmung eingeschaltet, damit sich das linke Herzohr prall füllt. Nachdem beide Kanülen eingebunden worden sind, wird die künstliche Beatmung wieder eingeleitet. Die Lunge wird 10—12mal in der Minute beatmet. Diese langsame Beatmung ist notwendig, damit sich die Lunge nach jedem Aufblasen wieder vollständig zusammenziehen kann. Denn nur so ist es möglich, das Auftreten der anaphylaktischen Lungenstarre in Inspirationsstellung deutlich zu verfolgen. Die zufließende Tyrodelösung wird auf 26—28° vorgewärmt. Die abfließende Flüssigkeit wird in getrennten Portionen von 3—6 ccm aufgefangen.

Zu Beginn wird die Lunge kurze Zeit etwas schneller durchströmt, um das in der Lunge befindliche Blut auszuspülen; erst dann wird die Durchströmung verlangsamt und mit dem Auffangen der meist nur noch wenig rötlich gefärbten Flüssigkeit begonnen. Vom Betäuben des Tieres bis zum Auffangen der Flüssigkeit vergehen 10 Minuten. Zum Auslösen des anaphylaktischen Lungenstocks werden 10—15 mg Ovalbumin in 0,2—0,3 ccm Tyrode gelöst und in den zuführenden Schlauch kurz vor die Zuflußkanüle injiziert. Die ersten nach der Injektion abfließenden 10—15 Tropfen werden nicht mit aufgefangen.

*Prüfung der Durchströmungsflüssigkeit:* Die Prüfung am überlebenden *Dünndarmstückchen eines normalen Meerschweinchens* geschah nach der von *Guggenheim* und *Löffler*<sup>1</sup> zum biologischen Nachweis von Histamin und anderen proteinogenen Aminen angegebenen Methode. Der Darm wurde in glykosefreier Tyrodelösung suspendiert. Der Gesamtbadeinhalt (nach Zufügen der Durchströmungsflüssigkeit!) betrug 20 ccm. Wurde mehr als 1 ccm Durchströmungsflüssigkeit auf einmal geprüft, so wurde sie in vorgewärmtem Zustand durch einen Trichter dem Bade zugefügt.

Die *blutdrucksenkende Wirkung* wurde an *Katzen* in Chloralosenarkose geprüft. Da die Empfindlichkeit des Blutdruckes auf Histamin sowohl an der nicht-atropinisierten als auch an der atropinisierten Katze meist so gering war, daß 1 ccm Histamin 1 : 10 Millionen noch keine Blutdrucksenkung hervorrief, wurde der Kreislauf verkleinert. Danach läßt sich bereits in allen Fällen eine oft noch sehr kräftige, vorübergehende Blutdrucksenkung erhalten, wenn man 1 ccm Histamin 1 : 10 Millionen injiziert. Zur Verkleinerung des Kreislaufes wurden die Katzen evisceriert. Die Arteria mesenterica inferior, mesenterica superior, coeliaca und die Vena porta wurden doppelt unterbunden und durchschnitten. Der Magen wurde an der Kardia, das Rectum möglichst weit unten doppelt unterbunden und durchschnitten. Der Kreislauf wurde außerdem weiter verkleinert, dadurch daß die Bauchorta und die Vena cava inferior unterhalb der linken Nierenvene abgebunden wurden. Bei allen Blutdruckversuchen wurde vorher die Wirkung physiologischer Kochsalzlösung untersucht, weil diese gelegentlich blutdruck-

<sup>1</sup> *M. Guggenheim* u. *W. Löffler*, *Biochem. Z.* **72**, 303 (1916).

senkend wirkt, wie *Hunt*<sup>1</sup> und *Feldberg*<sup>2</sup> gezeigt haben. Blieb die senkende Wirkung der physiologischen NaCl-Lösung bei wiederholten Injektionen erhalten, so wurden der Katze  $\frac{1}{2}$ —1 mg Atropin intravenös injiziert. Danach wirkte die NaCl-Lösung nicht mehr blutdrucksenkend.

Die *adrenalinabsondernde Wirkung* wurde an *Katzen* in Chloralosenarkose an der blutdrucksteigernden Wirkung des abgesonderten Adrenalins geprüft. Der Kreislauf der Katze wurde in der eben beschriebenen Weise verkleinert. Eine Kanüle wurde in den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca eingebunden. Die Injektionen wurden durch diese Kanüle gemacht, wodurch die zu untersuchende Flüssigkeit oberhalb der Nebenniere in die Bauchaorta gespritzt wird und diese direkt erreicht ohne vorher Herz und kleinen Kreislauf passieren zu müssen. Mit dieser Versuchsanordnung läßt sich noch nach 1 ccm einer Histaminlösung 1 : 5 bis 1 : 10 Millionen eine adrenalinabsondernde Wirkung am Blutdruck nachweisen, wie *Szczygielski*<sup>3</sup> in diesem Institut gezeigt hat.

Bei allen Prüfungen wurde zum Vergleich die Wirkung von Histaminlösungen bekannter Konzentrationen untersucht. Wir verwendeten dabei das Histamin-dianhydrochlorid der Firma Hoffmann-La Roche<sup>4</sup>, welches in Ampullen zu 1 ccm einer Lösung 1 : 1000 als Imido hergestellt wird.

#### Versuchsergebnisse.

*Durchströmung der Lunge:* Bei langsamer tiefer Beatmung der Lunge konnte der Abfluß trotz gleichbleibender Zuflußbedingungen diskontinuierlich sein, indem er entweder am Ende der Inspiration zunahm oder während derselben langsamer wurde. Beide Veränderungen ließen sich an derselben Lunge durch Änderung des Atemdruckes willkürlich hervorrufen. Begann man z. B. mit flacher Beatmung, so war der Abfluß kontinuierlich; wurde die Beatmung dann vertieft, so nahm der Abfluß am Ende der Inspiration zu; wurde die Lunge dann aber noch stärker gebläht, so floß die Flüssigkeit während der Inspiration langsamer ab. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich folgendermaßen zu erklären. Die in der Lunge enthaltene Flüssigkeit wird bei nicht zu starker Blähung der Lunge am Ende der Inspiration ausgepreßt; wird der Druck aber zu stark, so werden die Gefäße in der Lunge zusammengepreßt, so daß die Flüssigkeit nicht oder doch nur viel langsamer abfließen kann. Aus demselben Grunde nimmt der Abfluß z. B. auch ab, wenn die Trachea bei starker Inspirationsstellung der Lunge verschlossen wird. So betrug der Abfluß in einem Versuch bei langsamer tiefer Atmung etwa 2,4 ccm pro Minute und nahm auf 0,6 ccm pro Minute ab, als die Lungenatmung in starker Inspirationsstellung angehalten wurde (siehe auch Versuch Abb. 10).

Im Beginn der Durchströmung war die aus der Lunge abfließende Flüssigkeit meist bluthaltig und rötlich gefärbt; der Blutgehalt nahm aber im Laufe des Versuches schnell ab, so daß die Flüssigkeit nach kurzer Zeit farblos wurde. Wurde die Durchströmungsgeschwindigkeit aber plötzlich stark verlangsamt, so färbte sich die abfließende Flüssigkeit vorübergehend wieder etwas rötlich.

*Die anaphylaktische Lungenstarre:* Injiziert man in den zuführenden Schlauch einer durchströmten sensibilisierten Meerschweinchenlunge das Antigen (Pferdeserum oder Eiereiweiß), so beobachtet man nach einer Latenz von 40—60 Sekunden, daß die Lunge in der Expiration nicht mehr vollständig kollabiert. Bei jeder

<sup>1</sup> *R. Hunt*, Amer. J. Physiol. **45**, 231 (1917).

<sup>2</sup> *W. Feldberg*, Arch. f. exper. Path. **159**, 724 (1931).

<sup>3</sup> *J. Szczygielski*, Ebenda (im Druck).

<sup>4</sup> Der Firma Hoffmann-La Roche danken wir für die freundliche Überlassung größerer Mengen dieses Präparates.

Atemexkursion wird dieses Verhalten ausgeprägter, und nach kurzer Zeit bleibt die Lunge in halber oder ganzer Inspirationsstellung stehen. Sie wird dann weder in der Inspiration weiter aufgebläht, noch zieht sie sich während der Expiration zusammen. Dieses Stadium der vollständigen Lungenstarre bildet sich bei einigen Versuchen bereits im Laufe von 2—4 Atemexkursionen aus, während bei anderen Versuchen ein protrahierter Verlauf beobachtet wird und die vollständige Lungenstarre erst im Laufe von 1—2 Minuten zustande kommt.

Das Aussehen der Lunge verändert sich ebenfalls. Die starren Lungen zeigen nicht mehr die scharfen Ränder, und an den vorher glatten Unterflächen buchten sich einzelne Partien ein wenig vor. Der Abfluß aus der Lunge nimmt in den meisten Fällen ab; die Verlangsamung kann sogar sehr ausgeprägt sein. Während der Abfluß von 5 ccm vorher  $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten brauchte, fließt dieselbe Menge erst in 3—5 Minuten ab. Wieweit das durch aktive Gefäßverengung, durch Ödembildung und Zusammenpressen der Gefäße oder durch den Stillstand der Lunge in Inspirationsstellung bedingt ist, haben wir nicht untersucht. Wenigstens ein Teil der Abflußverlangsamung muß aber auf den Stillstand der Lunge in Inspirationsstellung bezogen werden.

Außer diesen Veränderungen im venösen Abfluß und an der Lunge beobachteten wir noch folgende Erscheinung *am Herzen*. Das Herz sensibilisierter Meerschweinchen, welches nach Einbinden der Kanüle und Einschalten der Lungendurchströmung zu schlagen aufgehört hat, fängt einige Sekunden nach Zusatz des Antigens für einige Zeit wieder kräftig an zu schlagen. Am nicht vorbehandelten Herzen trat dieses Wiedereinsetzen der Herzkontraktionen nicht auf, wenn die entsprechende Menge Pferdeserum oder Ovalbumin in den zuführenden Schlauch injiziert wurden. Wir führen diese Befunde aus dem Grunde besonders an, weil die Angaben über das Verhalten des Herzens sensibilisierter Tiere gegen Antigen widersprechend sind. Erst kürzlich hat *Wachstein*<sup>1</sup>, der die bisherige Literatur über diese Frage anführt, angegeben, daß kein Unterschied im Verhalten des Herzstreifenpräparates von sensibilisierten und nicht vorbehandelten Meerschweinchen und Kaninchen gegen Serum besteht.

### **1. Die Wirkung der aus der sensibilisierten Meerschweinchenlunge abfließenden Flüssigkeit auf den Meerschweinchendarm, auf den Blutdruck der nichtatropinisierten und atropinisierten Katze und auf die Nebennieren der Katze nach Auslösen einer anaphylaktischen Bronchokonstriktion.**

*Wirkung der normalen Durchströmungsflüssigkeit:* Die aus einer normalen oder sensibilisierten Meerschweinchenlunge abfließende Durchspülungsflüssigkeit war in der von uns angewendeten Verdünnung (1—5 ccm Durchspülungsflüssigkeit auf 20 ccm Gesamtinhalt) meist ohne Wirkung auf den Dünndarm des Meerschweinchens. In einigen Fällen trat eine geringe Hemmung des Tonus und der Spontanbewegungen auf (Abb. 3, Kurve II); in anderen Fällen, besonders bei sehr empfindlichen Därmen, wurde eine geringe Tonuszunahme beobachtet (Abb. 7, Kurve I), der gelegentlich eine Erschlaffung vorausging. Das Auftreten dieser stets nur geringen Darmwirkungen war vom Blutgehalt der Durchströmungsflüssigkeit unabhängig. In Abb. 10 war die

<sup>1</sup> *M. Wachstein*, Z. exper. Med. 78, 134 (1931).

Flüssigkeit von I und II z. B. deutlich bluthaltiger als die farblose Flüssigkeit von III. Ebensovienig ließ sich mit der aus einer normalen oder sensibilisierten Meerschweinchenlunge abfließenden Flüssigkeit eine Blutdrucksenkung an der nichtatropinisierten Katze oder eine Adrenalinaabsonderung an den Nebennieren hervorrufen.

#### A. Versuche mit Pferdeserum.

*Wirkung von Pferdeserum:* Enthielt das Pferdeserum Carbolzusatz, so wirkte es meist tonussenkend. Sonst kam dem Pferdeserum in den angewendeten Mengen meist eine geringe darmkontrahierende Wirkung

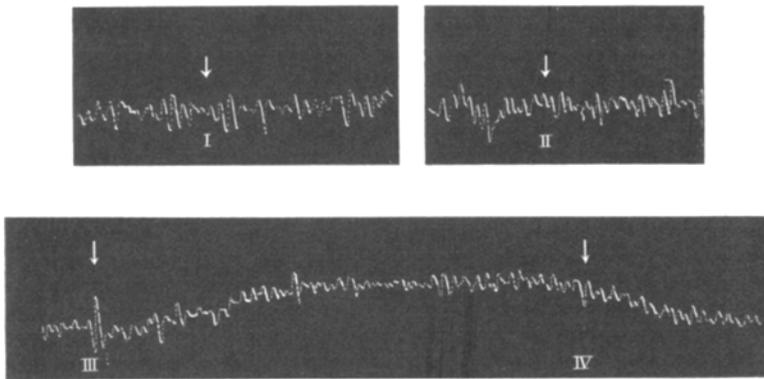


Abb. 1 (in 16 ccm Tyrode suspendiertes Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens) zeigt die darmkontrahierende Wirkung der aus der Lungenvene eines gegen Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchens abfließenden Flüssigkeit nach Auslösen einer anaphylaktischen Lungenstarre. Bei I Wirkung von 4 ccm Flüssigkeit, die vor Auslösen der Lungenstarre abgeflossen war; bei II Wirkung von 4 ccm Pferdeserum 1:10; bei III Wirkung von 4 ccm Flüssigkeit, die aufgefangen war, während die anaphylaktische Lungenstarre sich ausbildete; bei IV Auswaschen des Darmes mit frischer Ringerlösung.

zu, und zwar sowohl, wenn es mit Tyrode, als auch, wenn es mit der aus der Lunge abfließenden Flüssigkeit verdünnt wurde. Dieselbe Wirkung konnte erhalten werden, wenn Serum vor die Lunge eines nichtsensibilisierten Tieres gespritzt und die abfließende Flüssigkeit geprüft wurde. Doch ist zu sagen, daß bei Prüfung der Mengen, die für den nachfolgenden Shockversuch angewendet wurde, oft auch keine oder nur eine geringe Darmwirkung beobachtet wurde.

*Wirkung von Shockflüssigkeit:* In den Fällen, wo Injektion von Serum vor die Lunge eine stark ausgeprägte Lungenstarre hervorrief, bewirkten die kurz nach der Seruminjektion aufgefangenen 4–5 ccm Flüssigkeit eine Darmkontraktion, und zwar auch dann, wenn die gleiche Serummenge keine Wirkung auf den Darm eines normalen Meerschweinchens hatte wie z. B. in Versuch Abb. 1.

Bei einem Durchströmungsversuch, bei dem nach Injektion von Serum vor die Lunge eines sensibilisierten Meerschweinchens keinerlei Shocksymptome an der Lunge auftraten, verursachte die Durchströmungsflüssigkeit auch keine Darmkontraktion.

Wir haben die Versuche mit Pferdeserum nach kurzer Zeit verlassen, weil die Eigenwirkungen desselben auf den Darm die Resultate störend beeinflussten.

#### *B. Versuche mit Ovalbumin.*

*Wirkung von Ovalbumin:* Ovalbumin hatte meist keine Wirkung auf den Darm des normalen Meerschweinchens und auf die Nebennieren von Katzen. In den seltenen Fällen, in denen es stärker darmkontrahierend wirkte, wurden neue Lösungen hergestellt. An einigen empfindlichen Därmen ließ sich eine sehr geringe, aber unsere Versuche nicht störende Tonussteigerung nachweisen. Auch wenn vor die Lunge eines nicht-sensibilisierten Tieres Ovalbumin in Mengen (15 mg) injiziert wurde, die bei sensibilisierten Tieren eine Lungestarre hervorrufen würden, hatte die aus der Lunge abfließende Flüssigkeit keine darmkontrahierende oder adrenalinabsondernde Wirkung. Am Blutdruck der nicht-atropinisierten Katze wirkte Ovalbumin oft blutdrucksenkend. Doch trat die Senkung bei vielen Versuchen erst nach Ovalbuminmengen auf, die viel größer waren als die evtl. in 1 ccm „Shockflüssigkeit“ enthaltenen Mengen. In diesen Fällen konnte die Shockflüssigkeit auch an der nichtatropinisierten Katze geprüft werden. Durch Atropin wurde die blutdrucksenkende Wirkung des Ovalbumins stets aufgehoben. In den Fällen, in denen bereits kleine Ovalbuminmengen von 3–5 mg den Blutdruck der nichtatropinisierten Katze senkten, wurde die Shockflüssigkeit darum nach Atropinisierung geprüft.

An der atropinisierten Katze kommt es nach großen Dosen Ovalbumin sogar zu einem Ansteigen des Blutdruckes. Diese blutdrucksteigernde Wirkung des Ovalbumins konnte gelegentlich schon nach kleinen Mengen auftreten, wenn diese in den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca injiziert wurden, wie es notwendig war, um die adrenalinabsondernde Wirkung der Shockflüssigkeit zu prüfen. Dieser auf Ovalbumin beruhende Blutdruckanstieg ist aber von einem auf Adrenalinabsonderung beruhenden leicht zu unterscheiden, weil er unmittelbar nach der Injektion auftritt, während die blutdrucksteigernde Wirkung des abgesonderten Adrenalins erst nach längerer Latenz einsetzt. Wir haben diesen Ovalbuminblutdruckanstieg mit der Shockflüssigkeit aber nie beobachtet. Das beruht wohl darauf, daß wir bei Durchströmen der Meerschweinchenlunge den ersten nach der Ovalbumininjektion abfließenden Kubikzentimeter nicht aufgefangen haben. Dadurch gelangt mindestens ein Teil des Ovalbumins nicht in die Shockflüssig-

keit, und deren Ovalbuminkonzentration wird unerschwellig. In den in dieser Arbeit wiedergegebenen Abb. 5, 6 und 9 über die adrenalinabsondernde Wirkung der Shockflüssigkeit wurden außerdem nur Kurven von solchen Versuchen verwendet, in denen Ovalbumin in den in Betracht kommenden Mengen keine Blutdruckwirkung ausübte.

*Wirkung der Shockflüssigkeit:* Die nach Auslösen der Lungenstarre abfließende Flüssigkeit übte eine darmkontrahierende Wirkung am Dünndarm normaler Meerschweinchen, eine blutdrucksenkende Wirkung an der nichtatropinisierten und atropinisierten Katze und eine adrenalinabsondernde Wirkung auf die Nebennieren von Katzen aus. Bei einigen sensibilisierten Tieren, bei denen Ovalbumin keine Shockerscheinungen auslöste, war die nach der Ovalbumininjektion abfließende Durchströmungsflüssigkeit unwirksam.

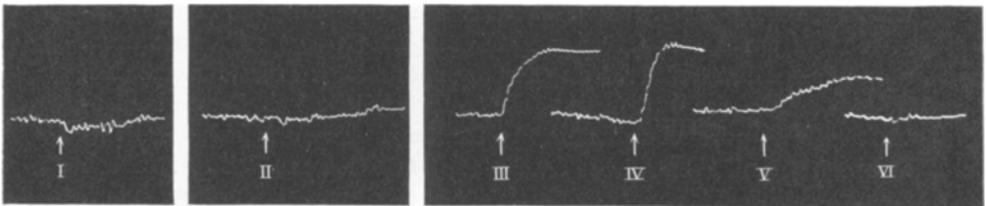


Abb. 2 (in 15 ccm Tyrodélösung suspendiertes Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens) zeigt die darmkontrahierende Wirkung der aus der Lungenvene eines gegen Ovalbumin sensibilisierten Meerschweinchens abfließenden Flüssigkeit nach Auslösen der anaphylaktischen Lungenstarre. Bei I Wirkung von 15 mg Ovalbumin in 5 ccm Tyrodélösung gelöst; bei II Wirkung von 5 ccm Flüssigkeit, die vor Auslösen der Lungenstarre abgeflossen war; bei III Wirkung von 5 ccm Flüssigkeit, die nach der Ovalbumininjektion aufgefangen wurde, während die Lungenstarre sich ausbildete; bei IV Wirkung von 5 ccm Histamin 1 : 10 Millionen; bei V Wirkung von 5 ccm Flüssigkeit, die nach der bei III geprüften Probe abgeflossen war; bei VI Wirkung von 5 ccm Flüssigkeit, die nach der bei V geprüften Flüssigkeit abgeflossen war.

*Darm:* Abb. 2 zeigt die darmkontrahierende Wirkung der Shockflüssigkeit. Ovalbulmin (I), sowie die vor Auslösen der Lungenstarre aus der Lungenvene abfließende Flüssigkeit (II) hatte keine Wirkung am Darm; die nach der Ovalbumininjektion abfließenden ersten 5 ccm hatten dagegen eine darmkontrahierende Wirkung, die in ihrer Stärke ungefähr der einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen entsprach. Die nächsten 5 ccm, die sofort danach getrennt aufgefangen worden waren, übten bereits eine viel geringere darmkontrahierende Wirkung aus. Nach einer Pause von 3 Minuten wurden weitere 5 ccm aufgefangen; diese waren bereits vollständig wirkungslos. Bei einigen Versuchen ließ sich nur mit der ersten Probe der Shockflüssigkeit eine darmkontrahierende Wirkung auslösen, die teilweise sogar schwächer war als die einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen. In vielen Versuchen war die darmkontrahierende Wirkung der Shockflüssigkeit aber viel stärker und noch mit der zweiten und dritten Probe zu erhalten. Stets wirkte die erste

Probe am stärksten darmkontrahierend, und die Wirkung nahm von Probe zu Probe ab. Die darmkontrahierende Wirkung der ersten 2—3 cm<sup>3</sup> Shockflüssigkeit konnten der einer Histaminlösung 1 : 1 bis 1 : 2 Millionen entsprechen, die der zweiten einer Histaminlösung 1 : 3 bis 1 : 4 Millionen. Eine so starke darmkontrahierende Wirkung wurde aber nur in den Fällen beobachtet, in denen eine vollständige und ziemlich akut verlaufende Lungenstarre auftrat und die Durchströmung langsam vor sich ging. Abb. 3 zeigt z. B. an einem Darm die kontrahierende Wirkung von 1 ccm der ersten Probe (3 ccm aufgefangen), die stärker war als die von 1 ccm 1 : 2 Millionen und schwächer als die von 1 ccm 1 : 1 Million. Die danach aufgefangenen 3 ccm entsprachen in ihrer Wirkung bereits einer Histaminlösung, die schwächer war als Histamin 1 : 2 Millionen und stärker als 1 : 4 Millionen, die dritte Probe wirkte nur noch wenig

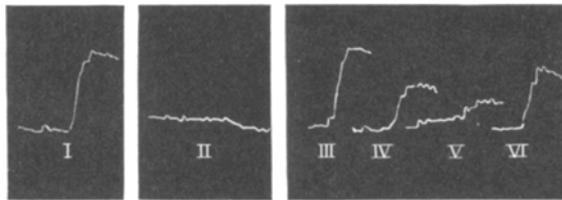


Abb. 3 (in 19 ccm Tyrodelösung suspendiertes Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens) zeigt die darmkontrahierende Wirkung der „Shockflüssigkeit“, die in Abb. 4—6 am Blutdruck und an den Nebennieren einer nichtatropinisierten Katze geprüft worden ist. Bei *I* Wirkung von 1 ccm Histamin 1 : 1 Million; bei *II* Wirkung von 1 ccm Flüssigkeit, die vor Auslösen des Shocks aufgefangen wurde; bei *III* Wirkung von 1 ccm der ersten 3 ccm Shockflüssigkeit; bei *IV* Wirkung von 1 ccm der zweiten 3 ccm Shockflüssigkeit; bei *V* Wirkung von 1 ccm Histamin 1 : 4 Millionen; bei *VI* Wirkung von 1 ccm Histamin 1 : 2 Millionen. Ovalbumin (5—20 mg) war unwirksam.

stärker als eine Histaminlösung 1 : 10 Millionen. In Abb. 7 entsprach die darmkontrahierende Wirkung der ersten Probe Shockflüssigkeit (5,5 ccm aufgefangen) einer Histaminlösung die stärker war als 1 : 3 Millionen und schwächer als 1 : 2 Million; die zweiten danach aufgefangenen 5 ccm entsprachen in ihrer Wirkung nur noch einer Histaminlösung von nahezu 1 : 10 Millionen.

*Blutdruck:* Mit der nach dem Shock aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit ließ sich in allen Fällen eine Blutdrucksenkung auslösen, wenn die darmkontrahierende Wirkung dieser Flüssigkeit stärker war als die einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen. Entsprach die darmkontrahierende Wirkung der Flüssigkeit nur oder nicht einmal einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen, so erhielten wir nur dann eine Blutdrucksenkung, wenn der Blutdruck noch auf so schwache Histaminkonzentrationen ansprach. In den anderen Fällen war die Shockflüssigkeit dagegen unwirksam. Abb. 4 zeigt die starke blutdrucksenkende Wirkung der ersten beiden Proben Shockflüssigkeit an einer nicht-

atropinisierten Katze. Dieselbe Flüssigkeit wurde in Abb. 3 am Darm geprüft. Die blutdrucksenkende Wirkung der ersten 3 ccm entsprach der Wirkung einer Histaminlösung von nicht ganz 1 : 1 Million, die der

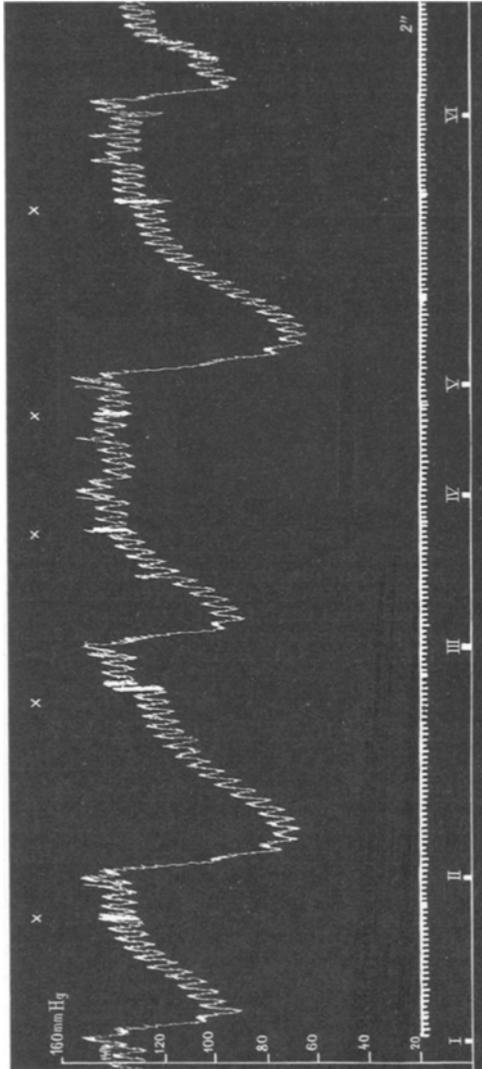


Abb. 4 (arterieller Blutdruck einer Katze in Chloralosemarkose; Kreislauf durch Eviscerieren und Abbinden der Bauchorta und der Vena cava inferior unterhalb der Nebennieren verkleinert) zeigt die blutdrucksenkende Wirkung der „Shockflüssigkeit“ an der nichtatropinisierten Katze. Dieselbe Flüssigkeit wird in Abb. 3 am Darm und in Abb. 5 und 6 an den Nebennieren geprüft. Bei I und III intravenöse Injektion von 1 ccm Histamin 1 : 2 Millionen; bei II intravenöse Injektion von 1 ccm der ersten und bei VI der zweiten Probe Shockflüssigkeit (entspricht Kurve III und IV in Abb. 3); bei IV intravenöse Injektion von 1 ccm der vor Auslösen des Shocks abgeflossenen Flüssigkeit; bei V intravenöse Injektion von 1 ccm Histamin 1 : 1 Million, 5 mg Ovalbumin waren ohne Wirkung. In dieser und den folgenden Blutdruckkurven ist der Augenblick der Injektion durch einen Druck auf den zum Manometer führenden Schlauch an der Blutdruckkurve markiert; die (x) bedeuten, daß die Trommel vorübergehend angehalten wurde.

zweiten 3 ccm der einer Histaminlösung, die stärker war als 1 : 4 Millionen und schwächer als 1 : 2 Millionen. Die dritte Probe wirkte etwas stärker senkend als eine Histaminlösung 1 : 10 Millionen. Ovalbumin (5 mg) war unwirksam. Die blutdrucksenkende Wirkung der Shock-

flüssigkeit an einer atropinisierten Katze veranschaulicht Abb. 8. Die blutdrucksenkende Wirkung entsprach bei genauer vergleichender Prüfung mit Histamin einer Histaminlösung, die stärker war als 1 : 3 Millionen und schwächer als 1 : 2 Millionen.

*Nebennieren:* Bei der Untersuchung der adrenalinabsondernden Wirkung ergaben sich dieselben Verhältnisse wie bei der Prüfung am Blutdruck. War die darmkontrahierende oder blutdrucksenkende Wirkung der Shockflüssigkeit deutlich stärker als die einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen, so ließ sich auch eine adrenalinabsondernde Wirkung nachweisen. War die darmkontrahierende bzw. blutdrucksenkende Wirkung schwächer oder ebenso stark wie die einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen, so ließ sich eine Adrenalinabsonderung nur dann nachweisen, wenn die Nebennieren auf entsprechend schwache Histaminlösungen reagierten. Abb. 5 und 6 (S. 144) zeigen die adrenalinabsondernde Wirkung der Shockflüssigkeit an einer nichtatropinisierten Katze. Ob die dem Blutdruckanstieg vorausgehende Senkung in diesen beiden Abbildungen auf der gefäßerweiternden Wirkung des Histamins oder bereits teilweise auf abgesondertem Adrenalin beruht, welches in kleinen Dosen an der narkotisierten Katze blutdrucksenkend wirkt, haben wir nicht untersucht. Die Wirkung der ersten 3 ccm der nach Auslösen der Bronchokonstriktion aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit entsprach der einer Histaminlösung zwischen 1 : 1 und 1 : 2 Millionen; die Wirkung der zweiten 3 ccm der einer Histaminlösung zwischen 1 : 2 und 1 : 4 Millionen. An demselben Tier ließ sich zeigen, daß dieselbe Menge Shockflüssigkeit oder Histamin bei intravenöser Injektion an dem unterdes niedrig gewordenen Blutdruck sowohl die direkte blutdrucksenkende als auch die indirekte auf Adrenalinabsonderung beruhende blutdrucksteigernde Wirkung ausübte (Kurve XIII und XIV). Abb. 9 zeigt weiter die adrenalinabsondernde Wirkung an einer atropinisierten Katze, die im Laufe des Versuches sehr unempfindlich gegen die blutdrucksenkende Wirkung von Histamin und Shockflüssigkeit geworden war, so daß nur die blutdrucksteigernde Wirkung des abgesonderten Adrenalins zur Geltung kommt.

*Vergleichende quantitative Untersuchungen über die darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung der Shockflüssigkeit mit Histamin.* Wie aus den Abb. 3—9 hervorgeht, entspricht die Stärke der darmkontrahierenden, blutdrucksenkenden und adrenalinabsondernden Wirkung einer Probe Shockflüssigkeit stets einer gleich starken Histaminlösung. Die Abb. 3—6 zeigen die Prüfung ein und derselben Shockflüssigkeit am Meerschweinchendarm, am Blutdruck und an den Nebennieren der Katze. Die Übereinstimmung ist eine vollständige. Die ersten 3 ccm Shockflüssigkeit entsprechen in ihrer Wirkung am Darm, Blutdruck und an den Nebennieren einer Histamin-

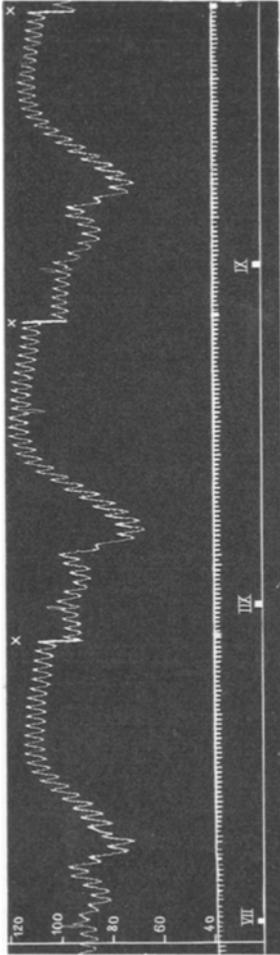


Abb. 5 (Fortsetzung von Abb. 4; Blutdruck durch Entbluten erniedrigt; Kanüle zur Injektion im zentralen Stumpf der Art. coeliaca) zeigt die adrenalinabsondernde Wirkung der „Shockflüssigkeit“ an einer nichtatropinisierten Katze bei Injektion in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca. Dieselbe Flüssigkeit ist in Abb. 3 am Darm und in Abb. 4 am Blutdruck geprüft worden. Bei VII 1 ccm Histamin 1 : 2 Millionen; bei VIII 1 ccm Histamin 1 : 1 Million; bei IX 1 ccm der ersten Probe Shockflüssigkeit (entspricht Kurve II in Abb. 4 und Kurve III Abb. 3). 3 mg Ovalbumin sowie die vor Auslösen des Shocks abfließende Flüssigkeit waren wirkungslos.

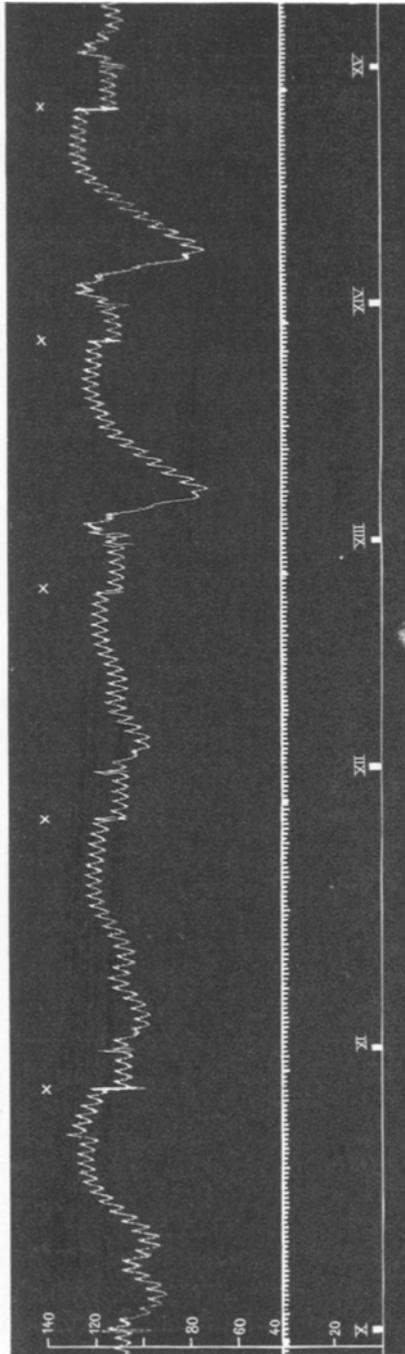


Abb. 6 (Fortsetzung von Abb. 4 und 5) zeigt die Wirkung der „Shockflüssigkeit“ auf den Blutdruck einer nichtatropinisierten Katze bei intravenöser Injektion und Injektion in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca. Bei XI Injektion von 0,5 ccm Histamin 1 : 2 Millionen in Art. coeliaca; bei XII Injektion von 0,5 ccm der zweiten Probe Shockflüssigkeit in Art. coeliaca (entspricht Kurve VI in Abb. 4 und Kurve IV in Abb. 3); bei XIII Injektion von 0,5 ccm derselben „Shockflüssigkeit“ intravenös; bei XIV Injektion von 0,5 ccm Histamin 1 : 4 Millionen in Art. coeliaca; bei XV Injektion von 0,5 ccm Histamin 1 : 2 Millionen intravenös; bei XVI intravenöse Injektion von 1,5 ccm Tyrodelösung.

lösung, die etwas schwächer ist als 1 : 1 Million und stärker als 1 : 2 Millionen. Die zweiten nach dem Shock abfließenden 3 ccm entsprechen in ihrer darmkontrahierenden, blutdrucksenkenden und adrenalinabsondernden Wirkung einer Histaminlösung, die schwächer ist als 1 : 2 Millionen und stärker als 1 : 4 Millionen. Vergleicht man bei diesen Kurven die Einzelheiten in der Wirkung zwischen Histamin und Shockflüssigkeit, so ergibt sich, daß neben den quantitativen Verhältnissen auch eine auffallende Übereinstimmung in der Form der Kurven besteht. In Abb. 7—9 (S. 146) ist die Übereinstimmung ebenfalls eine gute. Die darmkontrahierende und adrenalinabsondernde Wirkung der Shockflüssigkeit entsprach der einer Histaminlösung, die stärker war als 1 : 3 und schwächer als 1 : 2 Millionen, und die blutdrucksenkende Wirkung dieser Flüssigkeit entsprach ebenfalls einer Histaminlösung 1 : 2,5 Millionen.

In Tab. 1 sind noch weitere Versuche wiedergegeben, in denen vergleichende quantitative Untersuchungen von Histamin und Shock-

*Tabelle 1*

zeigt die Wirkung ein und derselben Shockflüssigkeit am Darm, Blutdruck und auf die Nebennieren in Histaminwerten angegeben.

Durchströmungsflüssigkeit <sup>1</sup>	Darmkontraktion	Blutdrucksenkung	Adrenalinabsonderung
Versuch A; 6 ccm <i>D<sub>I</sub></i>	etwa 1:10 Millionen	etwa 1:10 Millionen	—
Versuch B; 7 ccm <i>D<sub>II</sub></i>	etwas stärker als 1:10 Millionen	—	etwa 1:10 Millionen
Versuch C; 3 ccm <i>D<sub>I</sub></i>	beinahe 1:1 Mill.	nicht ganz 1:1 Million	zwischen 1:1 und 1:2 Millionen
3 ccm <i>D<sub>II</sub></i>	zwischen 1:2 und 1:4 Millionen	zwischen 1:2 und 1:4 Millionen	zwischen 1:2 und 1:4 Millionen
6 ccm <i>D<sub>III</sub></i>	etwa 1:8 Millionen	stärker als 1:10 Millionen	—
Versuch D; 5,5 ccm <i>D<sub>I</sub></i>	zwischen 1:2 und 1:3 Millionen	zwischen 1:2 und 1:3 Millionen	zwischen 1:2 und 1:3 Millionen
6 ccm <i>D<sub>II</sub></i>	etwa 1:10 Mill.	etwa 1:10 Millionen	—
Versuch E; 5 ccm <i>D<sub>II</sub></i>	zwischen 1:3 und 1:4 Millionen	nicht ganz 1:4 Millionen	—
Versuch F; 6 ccm <i>D<sub>I</sub></i>	weniger als 1:10 Millionen	unwirksam (Emp- findlichkeit des Blutdruckes lag über 1:10 Mill.)	—

<sup>1</sup> *D<sub>I</sub>* bedeutend die erste nach Zufügen des Ovalbumins zur Durchströmungsflüssigkeit abfließende Probe in Kubikzentimeter; *D<sub>II</sub>* = die darauffolgende und *D<sub>III</sub>* = die auf *D<sub>II</sub>* folgende Probe in Kubikzentimeter.

flüssigkeit am Darm, Blutdruck und Nebennieren ausgeführt worden sind. Wir haben diese Untersuchungen nicht bis ins Feinste ausgeführt, weil dazu größere Mengen Shockflüssigkeit nötig gewesen wären,

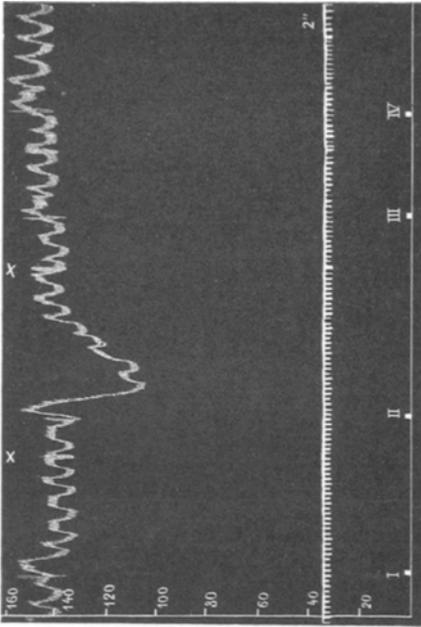


Abb. 7.

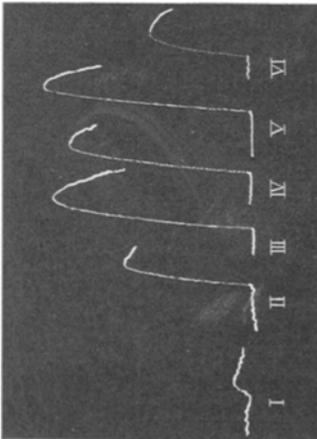


Abb. 8.

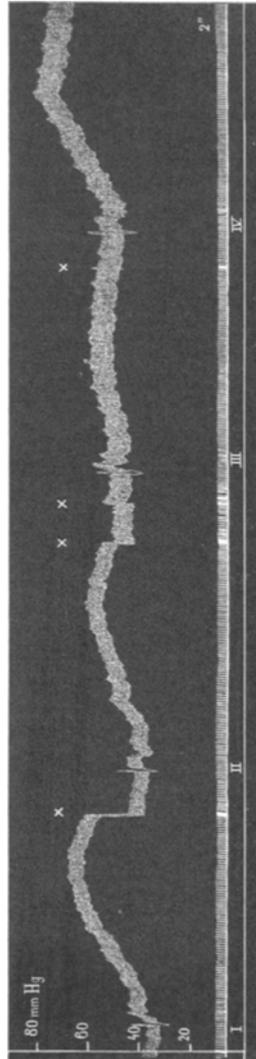


Abb. 9.

Abb. 7—9 zeigen die darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung derselben „Shockflüssigkeit“. Abb. 7 (in 17 cem Tyrodeösung suspendiertes Darmpräparat eines normalen Meerschweinchens). Bei I Wirkung von 2 cem normaler Durchströmungsflüssigkeit; bei II Wirkung von 2,5 cem Histamin 1 : 6 Millionen; bei III Wirkung von 2,5 cem der ersten Probe „Shockflüssigkeit“; bei IV Wirkung von 2,5 cem Histamin 1 : 3 Millionen; bei V Wirkung von 2,5 cem Histamin 1 : 2 Millionen; bei VI Wirkung von 2,5 cem der zweiten Probe Shockflüssigkeit. Ovalbumin war unwirksam.

Abb. 8 (arterieller Blutdruck einer eviscerierten Katze in Chloralosenarkose; intravenöse Injektion von 1 mg Atropin). Alle Injektionen sind intravenös gemacht. Bei I 1 cem Histamin 1 : 10 Millionen; bei II 1 cem der ersten Probe „Shockflüssigkeit“; bei III 3 mg Ovalbumin; bei IV 1 cem normale Durchströmungsflüssigkeit.

Abb. 9 (arterieller Blutdruck einer Katze in Chloralosenarkose, Kreislauf wie in Abb. 4 verkleinert. Blutdruck durch Entbluten gesenkt, intravenöse Infektion von 2 mg Atropin). Alle Injektionen sind in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca gemacht. Bei I 1 cem Histamin 1 : 3 Millionen; bei II 0,4 cem der ersten Probe „Shockflüssigkeit“; bei III 0,4 cem Histamin 1 : 3 Millionen; bei IV 0,4 cem Histamin 1 : 2 Millionen. Ovalbumin und normale Durchströmungsflüssigkeit waren unwirksam.

als uns bei einem Versuch zur Verfügung standen, doch ist die Übereinstimmung darum nicht weniger überzeugend.

! Aus unseren Versuchen läßt sich leicht auch der Gehalt der Shockflüssigkeit an darmkontrahierenden, blutdrucksenkenden und adrenalin-

absondernden Stoffen in Milligramm Histamin wiedergeben. Nehmen wir den häufiger beobachteten Fall, daß die darmkontrahierende Wirkung der ersten 5—6 ccm Shockflüssigkeit einer Histaminlösung von 1 : 10 Millionen entspricht, und daß die zweite Probe bereits unwirksam war, so würde die biologische Wirkung der gesamten Flüssigkeit 0,0005 bis 0,0006 mg Histamin entsprechen. Wir gelangen aber zu höheren Werten, wenn wir die Berechnung auf die Versuche anwenden, in denen die Shockflüssigkeit stärker wirksam war. In Abb. 7—9 entsprach die darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung der ersten 5,5 ccm Shockflüssigkeit einer Histaminlösung von 1 : 2,5 Millionen (0,0022 mg Histamin), die Wirkung der zweiten 6 ccm einer Histaminlösung von etwa 1 : 10 Millionen (0,0006 mg Histamin). Da auch die dritte Probe (4 ccm) noch eine geringe darmkontrahierende Wirkung hatte, die jedoch nicht ganz einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen entsprach, so würden die gesamten 15,5 ccm Shockflüssigkeit etwa 0,003 mg Histamin entsprechen. Noch etwas höhere Werte (etwa 0,004 mg) würde eine Berechnung des Versuches Abb. 3—6 ergeben, wie aus den Daten der Tab. 1 zu entnehmen ist.

## 2. Die Wirkung der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit bei Verlangsamung der Durchströmung und Stillstellen der Lungen in Inspirationsstellung.

Wurde bei einer durchströmten Lunge eines normalen oder sensibilisierten Meerschweinchens die Durchströmung verlangsamt und die Lunge in starker Inspirationsstellung (geblähte Lunge) stillgelegt, so ließ sich mit der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit keine

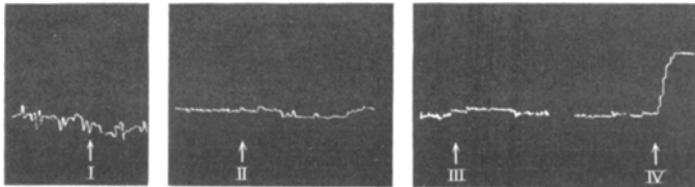


Abb. 10 (in 15 ccm Tyrodelösung suspendiertes Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens) zeigt die Wirkung der aus einer normalen Meerschweinchelunge abfließenden Flüssigkeit bei Verlangsamung der Durchströmung und Stillstellen der Atmung. Bei *I*, *II* und *III* Wirkung von 5 ccm Durchströmungsflüssigkeit; bei *IV* Wirkung von 5 ccm Histamin 1 : 10 Millionen. Abfluß der 5 ccm von *I* in 50 Sekunden, von *II* in 3 Minuten, von *III* in 5½ Minuten. Die Verlangsamung in *II* wurde durch Verringerung des Zuflusses erhalten, die von *III* beruhte darauf, daß die Trachea vorher in starker Inspirationsstellung verschlossen wurde, so daß die Lunge in geblähtem Zustand stillgestellt war.

Wirkung am Meerschweinchendarm erhalten. Das veranschaulicht Abb. 10. Die Durchströmungsgeschwindigkeit wurde in diesem Versuch um das 6fache verlangsamt und die Lunge in Inspirationsstellung stillgestellt wurde. Bei einem anderen Versuch an einem sensibilisierten

Meerschweinchen sind wir in der Weise vorgegangen, daß wir zuerst 5 ccm bei schneller Durchströmung in  $1\frac{1}{2}$  Minuten auffingen, die Lunge dann in starker Inspiration stillstellten und die Durchströmung so verlangsamt, daß 5 ccm in  $6\frac{1}{2}$  Minuten abflossen. Danach wurde mit der Beatmung der Lunge wieder begonnen und die Durchströmung beschleunigt, so daß 5 ccm in 2 Minuten abflossen. Alle drei Proben waren am Darm unwirksam. Wurde nun aber in den Zuführungsschlauch Ovalbumin gespritzt, so trat Lungenstarre auf, und die im Laufe von  $3\frac{1}{2}$  Minuten aus der Lungenvene abfließenden 5 ccm Durchströmungsflüssigkeit übten eine darmkontrahierende Wirkung aus.

### 3. Die Wirkung der aus der durchströmten Meerschweinchenlunge abfließenden Flüssigkeit auf den Meerschweinchendarm beim Auftreten einer Histaminbronchokonstriktion.

Injiziert man in den zuführenden Schlauch einer durchströmten normalen Meerschweinchenlunge 1 ccm einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen (0,0001 mg Histamin), so erhält man meist noch keine Bronchokonstriktion, dagegen tritt bei Injektion von 1 ccm einer Histaminlösung 1 : 5 bis 1 : 1 Million (0,0002—0,001 mg) eine starke Bronchokonstriktion ein. Bei Dauerinfusion von Histamin trat der bronchokonstriktorische Effekt aber in zahlreichen Versuchen schon auf Hista-

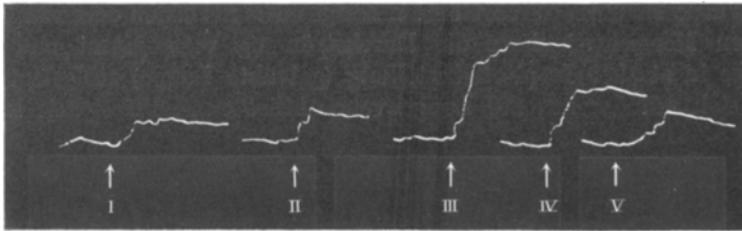


Abb. 11 (in 15 ccm Tyrodelösung suspendiertes Dünndarmpräparat eines normalen Meerschweinchens) zeigt die Wirkung der aus der Lungenvene eines normalen Meerschweinchens abfließenden Flüssigkeit bei Durchströmen der Lunge mit einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen und Auslösen einer Histaminbronchokonstriktion (Erklärung s. Text).

minlösungen von 1 : 10 Millionen auf<sup>1</sup>. Die Atemexkursionen der künstlich beatmeten Lunge wurden schwächer, die Lunge ging nicht mehr vollständig in Expirationsstellung zurück und zeigte nach kurzer Zeit das Bild einer typischen Shocklunge. Abb. 11 zeigt die Wirkung der aus der Lungenvene abfließenden Flüssigkeit auf den Meerschweinchendarm beim Durchströmen der Lunge mit Histamin 1 : 10 Millionen. Bei I wurden 5 ccm geprüft, die gleich nach Einschalten der Histamin-

<sup>1</sup> Die durchströmte Meerschweinchenlunge ist also nicht so empfindlich gegen Histamin wie das Dünndarmpräparat, welches meist noch auf Histaminkonzentrationen des Bades von 1 : 100—300 Millionen anspricht.

durchströmung aufgefangen wurden, während sich die Lungenstarre ausbildete. Sie entsprechen der Probe, die bei den Anaphylaxieversuchen die wirksamen Stoffe in höchster Konzentration enthält. Bei II wurden 5 ccm geprüft, die erst mehrere Minuten später aufgefangen wurden und einer Probe entsprechen würden, die bei den Anaphylaxieversuchen bestimmt keine darmkontrahierende Wirkung mehr auslösen würde. Die Wirkung beider Proben ist gleich stark und entspricht der Wirkung von 5 ccm einer Histaminlösung 1 : 10 Millionen. Das bedeutet, daß während des Auftretens der Histaminbronchokonstriktion keine darmkontrahierenden Stoffe in die Durchströmungsflüssigkeit übergehen.

Man könnte vielleicht einwenden, daß bei der Histaminbronchokonstriktion zwar ein darmkontrahierendes Prinzip wie beim Auslösen der anaphylaktischen Lungenstarre in die Durchströmungsflüssigkeit übergeht, daß sich dieses aber mit der Histaminwirkung nicht addiere. Dieser Einwand wird durch folgenden Versuch widerlegt:

Die Lungen von 2 sensibilisierten Meerschweinchen wurden durchströmt. Nach Injektion von 15 mg Ovalbumin vor die Lunge und Auslösen der Lungenstarre wurden von jedem Versuch 5 ccm aufgefangen und zusammengessen (Shockflüssigkeit). Am Darm wurde die Wirkung von folgenden 3 Lösungen miteinander verglichen:

1. 4 ccm Shockflüssigkeit + 1 ccm Tyrode.
2. 4 „ „ + 1 „ Histamin 1 : 2 Millionen.
3. 5 „ Histamin 1 : 10 Millionen.

Die Wirkung von 1 und 3 war annähernd gleich stark, Lösung 2, welche ebensoviel Histamin enthielt wie 3, außerdem aber noch ebensoviel Shockflüssigkeit wie 1 übte dagegen eine sehr viel stärkere darmkontrahierende Wirkung aus als 1 und 3.

### Besprechung der Versuchsergebnisse.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen nach Zufügen des Antigens zur Durchströmungsflüssigkeit und Auslösen der anaphylaktischen Lungenstarre ein darmkontrahierender, blutdrucksenkender und adrenalinabsondernder Stoff in die Durchströmungsflüssigkeit übergeht. Das Auftreten dieses Stoffes muß auf die Anaphylaxie bezogen werden; es kann nicht durch Veränderungen der Durchströmungsgeschwindigkeit, der Beatmung und durch den Vorgang der Bronchokonstriktion erklärt werden, wie entsprechende Kontrollversuche gezeigt haben. Die sich sofort aufdrängenden Fragen sind die: 1. Um welchen Stoff handelt es sich hier, und 2. welche Bedeutung hat dieser Stoff für die Theorie der Anaphylaxie, d. h. für das Zustandekommen der anaphylaktischen Erscheinungen.

Bei der Frage nach der Natur des Stoffes muß man zuerst die in den Geweben vorkommenden biologisch wirksamen Stoffe berücksich-

tigen, die von *Feldberg* und *Schülf*<sup>1</sup> als Gewebshormone zusammengefaßt worden sind. Wir denken dabei an Histamin und histaminähnlich wirkende Peptone und Albumosen, an Adenylphosphorsäure, Acetylcholin und Cholin. Die Adenylphosphorsäure können wir ausschalten, weil sie am Meerschweinchendarm nicht kontrahierend, sondern hemmend wirkt<sup>2</sup>, und weil sie außerdem auch keine Adrenalinabsonderung aus den Nebennieren hervorruft<sup>3</sup>. Cholin und Acetylcholin, mit denen sich zwar eine erregende Wirkung am Darm und eine Adrenalinblutdrucksenkung hervorrufen läßt, können wir ebenfalls ausschließen, weil deren blutdrucksenkende Wirkung durch Atropin aufgehoben wird. Außerdem würde die blutdrucksenkende Wirkung an der nicht-atropinisierten Katze, wenn sie auf Acetylcholin beruhen würde, viel stärker sein müssen, als wir gefunden haben, weil das Acetylcholin erst in verhältnismäßig hohen Konzentrationen eine Kontraktion am Meerschweinchendarm hervorruft. Es bleiben somit Histamin und histaminähnlich wirkende Peptone oder Albumosen, welche an der atropinisierten und nichtatropinisierten Katze blutdrucksenkend wirken, den Meerschweinchendarm kontrahieren und eine Adrenalinabsonderung verursachen. Letztere ist für histaminfreies Pepton von *Feldberg*<sup>3</sup> festgestellt worden.

Eine Entscheidung, ob es sich bei dem von uns in der Shockflüssigkeit nachgewiesenen Stoff um Histamin oder um peptonartige Eiweißspaltprodukte handelt, läßt sich auf Grund unserer bisherigen Versuche nicht mit Sicherheit fällen. Hierzu sind noch weitere Untersuchungen über das biologische und vor allem auch über das chemisch-physikalische Verhalten des Stoffes notwendig. Gehen wir davon aus, daß die akuten anaphylaktischen Erscheinungen auf der Wirkung unseres Stoffes beruhen, so würde man vielleicht dem Pepton den Vorzug geben können, weil das Ungerinnbarwerden des Blutes im anaphylaktischen Shock wohl durch Pepton, nicht aber durch Histamin hervorgerufen werden kann. Doch kann das Ungerinnbarwerden des Blutes mit dem Freiwerden besonderer gerinnungshemmender Stoffe bei der Anaphylaxie erklärt werden, wofür sich verschiedene experimentelle Belege anführen lassen (s. Literatur S. 129).

Für die Vorstellung, daß das wirksame Prinzip mit dem Histamin identisch ist, lassen sich dagegen verschiedene andere Gründe anführen. Wir haben zeigen können, daß, wenn die darmkontrahierende Wirkung einer Shockflüssigkeit ebenso stark war wie die einer Histaminlösung von 1 : 2 oder 1 : 10 Millionen, daß dann die Stärke der blutdrucksenkenden und adrenalinabsondernden Wirkung ebenfalls der einer Hista-

<sup>1</sup> *W. Feldberg* u. *E. Schülf*, a. a. O.

<sup>2</sup> *K. Zippf*, Arch. f. exper. Path. **160**, 579 (1931).

<sup>3</sup> *W. Feldberg* (unveröffentlicht).

minlösung von 1 : 2 oder 1 : 10 Millionen entsprach. Diese quantitative Übereinstimmung ist eine starke Stütze für die Ansicht, daß es sich bei dem Stoff in der Shockflüssigkeit um das Histamin selber handelt.

Die Vorstellung über die histaminartige Natur unseres Stoffes läßt sich aber noch von einem anderen Gesichtspunkt her stützen. Der in der Shockflüssigkeit nachgewiesene Stoff stammt aus der Lunge. Die Lunge enthält aber Histamin, welches *chemisch* aus Pferde- und Rinderlungen isoliert und als Pikrat nachgewiesen werden konnte. Wenn der chemische Nachweis des Histamins auch noch nicht für die Meerschweinchenlunge ausgeführt worden ist, so ist doch auf Grund der zahlreichen biologischen Reaktionen, die mit Extrakten der Meerschweinchenlunge ausgeführt worden sind, und bei denen sich in allen Fällen eine Übereinstimmung mit dem Histamin ergeben hat, anzunehmen, daß die histaminähnliche Wirkung der Lungenextrakte von Meerschweinchen ebenfalls auf Histamin selber beruht. Es ist darum naheliegend, anzunehmen, daß dieses Histamin bei der Antigen-Antikörperreaktion frei wird und in die Durchströmungsflüssigkeit übergeht.

Wenden wir uns der Frage zu, welche Bedeutung das Auftreten dieses Stoffes in der Durchströmungsflüssigkeit für die Theorie der Anaphylaxie hat. In unserem speziellen Fall würde die Frage lauten, ist das Auftreten dieses Stoffes in der Durchströmungsflüssigkeit eine für die Bedeutung der anaphylaktischen Lungenstarre mehr oder weniger nebensächliche Begleiterscheinung, oder wird die Lungenstarre erst durch die Wirkung dieses Stoffes hervorgerufen. Darüber gibt eine Betrachtung der Konzentrationen und der Mengen dieses Stoffes in der „Shockflüssigkeit“ Auskunft. Nehmen wir an, es handelt sich bei diesem Stoff um Histamin, so würde sich auf Grund unserer Versuche ergeben, daß die Wirksamkeit unserer Shockflüssigkeit in den meisten Fällen einer Histaminkonzentration von 1 : 8 bis 1 : 12 Millionen entsprach, in einigen Versuchen aber sogar einer Konzentration von 1 : 1 bis 1 : 2 Millionen gleichkam. Errechnen wir die in den ersten 10 bis 15 ccm enthaltenen Mengen, so ergeben sich Mengen von 0,0005 bis 0,004 mg Histamin. Vergleichen wir damit, welche Histaminmengen bei Injektion in den Zuführungsschlauch bzw. welche Histaminkonzentrationen bei Dauerinfusion eine Lungenstarre hervorrufen, so ergibt sich, daß die von uns gefundenen Mengen nicht nur in den meisten Fällen ausreichend sind, sondern die wirksame Menge oder Konzentration sogar um ein Vielfaches übertreffen können. Auf Grund dieser quantitativen vergleichenden Befunde müssen wir somit sagen: nach Zufügen des Antigens zur Durchströmungsflüssigkeit enthält die aus der Lungenvene abfließende Flüssigkeit Histamin bzw. einen histaminähnlichen Stoff in Mengen und Konzentrationen, die eine Bronchokonstriktion

auslösen müßten<sup>1</sup>. Es wird darum schwerfallen, die beobachtete Bronchokonstriktion nicht auf diese Stoffe zurückzuführen.

Unsere Versuche stellen somit eine starke experimentelle Stütze für die Theorie dar, daß bei der Antigen-Antikörperreaktion Histamin oder ein histaminähnlicher Stoff frei wird, welcher erst die anaphylaktischen Erscheinungen auslöst. Hieran ändert auch die Tatsache nichts, daß trotz der auffallenden Ähnlichkeit, die zwischen Histaminwirkung und anaphylaktischem Shock bei den verschiedenen Tierarten besteht, Unterschiede in der Symptomatologie beider Shockarten vorhanden sind. Mit Recht hat schon *Doerr*<sup>2</sup> hervorgehoben, daß wir diese Abweichungen zwischen den beiden Shockformen nicht übertrieben oder gar falsch bewerten dürfen. Die Desensibilisierung, die für die Anaphylaxie charakteristisch ist und nach Histamin fehlt, kann z. B. damit zusammenhängen, daß das Antigen im desensibilisierten Muskel keinen histaminähnlichen Stoff mehr frei machen kann. Weitere Unterschiede können nach *Feldberg* und *Schilf* damit erklärt werden, daß das Histamin in die Blutbahn injiziert wird, während das hypothetische Gift bei der Anaphylaxie in bestimmten Organen gebildet wird, in denen es zuerst wirkt, und von denen nur geringe Mengen in den Kreislauf zu diffundieren brauchen. Wir müssen außerdem berücksichtigen, daß sich die Antigen-Antikörperreaktion an den Zellen nicht mit dem Freiwerden von Histamin oder histaminähnlichen Stoffen aus den Zellen erschöpft (*Dale*). Das Freiwerden dieser Stoffe stellt nach *Th. Lewis* stets nur eine leichte Reaktion der Zellen auf Schädigungen dar. Die Antigen-Antikörperreaktion führt aber zu tiefgreifenden und anhaltenden Schädigungen der Zellen, bei denen nicht nur Histamin oder histaminähnliche Stoffe, sondern auch andere Stoffe (z. B. gerinnungshemmende aus der Leber) frei werden können, und bei denen es außerdem zu zahlreichen direkten Veränderungen an den Zellen kommt. Mit dieser Auffassung lassen sich, wie *Dale* mit Recht hervorhebt, zahlreiche Abweichungen zwischen Histaminwirkung und Anaphylaxie erklären.

### Zusammenfassung.

1. Es wird gezeigt, daß aus der isolierten, mit Tyrode durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen nach Zufügen des Antigens zur Durchströmungsflüssigkeit und Auslösen der anaphylaktischen Lungenstarre ein darmkontrahierender, blutdrucksenkender und adrenalinabsondernder Stoff in die Durchströmungsflüssigkeit übergeht. Das Auftreten dieses Stoffes wird nicht durch Verlangsamung der Durch-

<sup>1</sup> Unterdeß konnten wir in neueren Versuchen bereits mit der Shockflüssigkeit eine Lungenstarre an der Lunge normaler Meerschweinchen auslösen.

<sup>2</sup> A. a. O.

strömungsgeschwindigkeit, durch Aufhören der Lungenatmung oder durch den Vorgang der Bronchokonstriktion bedingt, sondern muß auf die anaphylaktische Antigen-Antikörperreaktion zurückgeführt werden.

2. Die Wirkung der Durchströmungsflüssigkeit war stets mit den zuerst nach Auslösen der Lungenstarre abfließenden 3—5 ccm Flüssigkeit am stärksten. Sie nahm von Probe zu Probe ab, und nachdem 10—20 ccm abgeflossen waren, war die Durchströmungsflüssigkeit wieder ohne Wirkung.

3. Die darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung wurde mit der von Histaminlösungen bekannter Konzentrationen verglichen. Die Wirkung entsprach der einer Histaminlösung von 1 : 1 bis 1 : 12 Millionen, und zwar entsprach die Wirkung am Darm, am Blutdruck und an den Nebennieren stets derselben Histaminkonzentration.

4. Gibt man die darmkontrahierende, blutdrucksenkende und adrenalinabsondernde Wirkung der gesamten wirksamen Flüssigkeit, die nach Auslösen der Starre aus den beiden Lungen eines Tieres abfließt, in Histaminwerten an, so entspricht sie 0,0005—0,004 mg Histamin. Die durchströmte Meerschweinchenlunge reagiert bereits auf kleinere Histaminmengen mit Bronchokonstriktion.

5. Es wird erörtert, daß das wirksame Prinzip der Shockflüssigkeit wahrscheinlich mit dem Histamin identisch ist, und daß die Erscheinungen der anaphylaktischen Lungenstarre auf der Wirkung dieses Stoffes beruhen.