

Aus der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Bundesrepublik Deutschland.

DIE ROLLE DES NERVENSYSTEMS IN ALLERGISCH-ANAPHYLAKTISCHEN VORGÄNGEN II

Von

G. FILIPP

ANAPHYLAKTISCHER SCHOCK UND NERVENSYSTEM

Die Frage des möglichen Zusammenhanges des anaphylaktischen Schocks und des Nervensystems steht bereits seit Jahrzehnten im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses.

In chronologischer Folge sind zuerst die extremen neuralpathologischen Ansichten von *Besredka* (1 a, b, 2), *Besredka & Bronfenbrenner* (3), *Friedberger* (4), *Lampen* (5), *Hashimoto* (6), *Speranskij* (7) zu erwähnen. Die Vorstellungen der genannten Autoren von der primären Rolle des zentralen Nervensystems in allergisch-anaphylaktischen Vorgängen fanden keine Bestätigung. Ich möchte hier auf die Detaillierung dieser Arbeiten und Hypothesen verzichten. Sie repräsentieren eine geschichtliche Kategorie.

Wirkung von Narkotika, Aether, Pantopon, Chloralose und Urethan auf die anaphylaktischen Vorgänge.

Die Schockintensität ist nach Angaben von *Besredka* (1, 2), *Kopacevski, Roffo & Roffo* (8), *Scimone* (9), *Urbach & Wolfram* (10) und *Hofmann* (11) mit Hilfe dieser Mittel zu verringern. Diese Ergebnisse konnten seitens vieler Anderen nicht bestätigt werden (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

Es lässt sich auf Grund der Analyse widersprüchlicher

Resultate folgendes sagen: Die anaphylaktischen Schockerscheinungen sind nur dann zu hemmen, wenn sich der Organismus zur Zeit der Antigeneinwirkung bzw der Antigen-Antikörper-Reaktion bereits in tiefer Narkose befindet.

Akute allergische Schockerscheinungen anlässlich der Immunseruminjektionen waren und sind jedem Kliniker geläufig. Man versuchte dem Auftreten des Serumschocks und der Serumkrankheit mit Hilfe von Narkotika entgegenzuwirken. Hier stehen wir ebenfalls entgegengesetzten Meinungen gegenüber (12). Anlässlich einer Umfrage äusserten sich 50 Prozent der befragten Kliniken positiv, 25 Prozent negativ in Bezug auf die Wirksamkeit der Aethernarkose, 25 Prozent der Kliniker waren diesbezüglich ohne Erfahrungen.

Es wurden bezüglich des Wirkungsmechanismus der Narkotika folgende Möglichkeiten in Erwägung gezogen:

- 1) Hemmung der Freisetzung des Histamins. Es ist Katz (22) gelungen die Blockade der Histaminfreisetzung aus der Meerschweinchenlunge nachzuweisen.
- 2) Es wurde angenommen, dass die Anaesthetika und Narkotika durch Lähmung der vegetativen Nervenendungen, an der Stelle der Antigen-Antikörper-Reaktion, die Summation der Nervenreizung und deren Weiterleitung zu vegetativen Zentren blockieren.
- 3) Es kann sich hier schliesslich um die Dämpfung der Reaktivität der nervalen Zentren handeln.

Phenothiazinderivate, Hypothermie und anaphylaktischer Schock.

Die Phenothiazinderivate unterdrücken mit peripherem Angriffspunkt die Intensität des anaphylaktischen Schocks. Es ist anzunehmen, dass im Hintergrund dieses Effektes die Paralysisierung des anlässlich der Antigen-Antikörper-Reaktion freiwerdenden Histamins steht (23).

Die Hypothermie verhindert das Auftreten eines letal verlaufenden Schocks. Bei hochgradig passiv sensibilisierten Meerschweinchen ist jedoch die Schockintensität nicht zu beeinflussen

(24). Die Histaminempfindlichkeit des in der Hypothermie sich befindenden Organismus ist unverändert. Es ergab sich daraus die Folgerung, dass die Ursache der Schockhemmung in der verlangsamten Antigen-Antikörper-Reaktion, bzw in der gestörten Histaminfreisetzung im Rahmen des allgemein reduzierten Stoffwechsels zu suchen ist (25).

Die anaphylaktische Kontraktion der überlebenden glatt-muskeligen Organe kann in Schultz-Dale'scher Versuchsgestaltung mittels niedriger Temperatur verhindert werden (26). Die Aufwärmung des Organs auf 45° C entfaltet ähnliche Wirkungen (27).

Die Hexenalnarkose beeinflusst den Verlauf des anaphylaktischen Schocks nicht. Es kam jedoch bei narkotisierten und einer gleichzeitigen Abkühlung ausgesetzten Tieren zur Verringerung der Schockintensität und zur Verlängerung der agonalen Periode. Bei Antigenreinjektion im hypothermischen Zustand überlebte ein Drittel der Meerschweinchen den Schock, die übrigen Tiere kamen ad exitum. (28).

Neurovegetative Gifte und anaphylaktischer Schock.

Das Adrenalin ist das erste neurovegetative Mittel, das erfolgreich zur Beeinflussung allergischer Paroxysmen angewandt wurde. Es handelt sich hier u.a. um Antagonisierung der Histaminwirkungen im Bereich der Blutgefäße und der Bronchialmuskulatur (29). Ähnliche aber viel schwächere Wirkungen entfaltet das Ephedrin.

Engelhardt & Lendle (30) haben vergeblich versucht die anaphylaktische Kontraktion des überlebenden Dünndarmes proteinsensibilisierter Meerschweinchen durch pharmakologische Ausschaltung nervaler Einflüsse mittels Nikotin und Hexamethonium zu hemmen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur Feststellung von *Nakamura & Takahashi* (31), wonach sich die Antigen-Antikörper-Reaktion im Endsyntitium des vegetativen Nervensystems abspielen soll.

Der Verlauf des anaphylaktischen Schocks lässt sich weder durch Atropin noch Ergotamin ändern. Die nach Cannon'scher

Methode vorgenommene Sympatektomie mit gleichzeitiger Unterbindung der Nebennieren beeinflusst die Intensität des Schocks in keiner Weise (32, 33, 34).

Die anaphylaktische Kontraktion überlebender glattmuskuliger Organe hat man immer als Beweis der Nichtbeteiligung des Nervensystems in diesen Vorgängen aufgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass vegetative Nervenfasern, myoneurale Stoffe und kurze Axonreflexe auch in isolierten Organen zur Geltung kommen. Es wurde vielerseits angenommen, dass die Antigen-Antikörper-Reaktion u.a. durch direkte Reizung der postganglionären Fasern zur Kontraktion der glatten Muskulatur führt. Für diese Möglichkeit spricht die Erfahrung, dass das Botulinustoxin vom Typ D, das selektiv die postganglionären Fasern lähmt, die Blockade der anaphylaktischen Reaktion herbeiführt.

Operative Eingriffe und anaphylaktischer Schock.

Die Vagotomie, Chordotomie und Decapitation verändern bekanntlich den Verlauf des durch Bakterientoxine hervorgerufenen Schocks in keiner Weise (35).

Kiselev & Migina (36) haben versucht den anaphylaktischen Schock mit Hilfe von Sherington'scher Schnitten zu beeinflussen. Der normale Schock war nur an solchen Hunden auslösbar, die über einen intakten Hypothalamus und über intakte aus Hypothalamus bzw Subkortex in die Peripherie verlaufende efferente Bahnen verfügten. Tiefere Rückenmarkschnitte blieben auf den Verlauf der Schockerscheinungen ohne jeglichen Einfluss.

Freedman & Fenichel (37) stellten fest, dass Laesionen im Mittelhirn-Retikulum, im Bereich des Colliculus superior dem letalen Verlauf des anaphylaktischen Schocks entgegenwirken.

Es sollen hier die zur Beeinflussung von Bronchialasthma vorgenommenen operativen Eingriffe erwähnt werden. Man versuchte vergeblich die asthmatische Atemnot mittels Ektomie des Ganglion cervicale und Durchtrennung des Nervus vagus zu beeinflussen.

Die Ektomie des Glomus caroticum stand lange Zeit im Mittelpunkt der Astrengungen das sonst schwer beeinflussbare Bronchialasthma zu mildern. Das Glomus caroticum kann bekanntlich als steuerndes Zwischenglied bzw als eine empfindliche Relaisstation vegetativer Zentren angesehen werden. *Nakayama* (38) hat bei 16 Prozent einer grossen Anzahl operierter Patienten eine völlige Heilung, bei 42 Prozent gute Besserung nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren festgestellt. *Planger & Ritz* (39) stellten ein Jahr nach dem Eingriff bei 18 Prozent der operierten 44 Fälle eine Beschwerdefreiheit, bei 56 wesentliche Besserung fest. 25 Prozent blieben unverändert. Die überwiegend spastischen Formen sprechen am besten an. Bei Asthma bronchiale ist die Reizbarkeit des Glomus caroticum stark erhöht. Es kommt nach ein- oder beiderseitiger Exstirpation des Glomus zur Erschlaffung der Bronchialmuskulatur.

Das Glomus caroticum als ein atemregulierendes Organ wurde zum ersten Male von *Heymans* (40) bzw *Heymans & Mitarbeitern* (41, 42) beschrieben. Die Chemorezeptoren des Glomus caroticum reagieren auf geringfügige Reize, bzw auf jede Änderung des Kohlensäure-Sauerstoff-Gehaltes mit einer grossen Empfindlichkeit. Die Impulse werden vom Glomus zum Zentralnervensystem über den Carotisnerv geleitet. Viele meinen, dass das Asthma u.a. mit einer Fehlsteuerung des Glomus gegenüber physiologischen Reizen einhergeht.

Anaphylaktischer Schock und Parasympatikushypertonie.

Die allergisch-anaphylaktischen Reaktionen und das Übergewicht des Parasympatikus werden oft als synonyme Begriffe postuliert. *Heim* (43 a, b) ist auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse als bekanntester Verfechter dieser Auffassung zu nennen. Diese Arbeitshypothese blieb jedoch nicht ohne Widersprüche. *Göing & Hackenberg* (44) haben den Vagus chloralosenarkotisierter, sensibilisierter und bivagotomierter Hunde elektrisch gereizt. Das Frequenzspektrum wurde vor und nach der Antigenreinjektion ermittelt, es konnte jedoch kein erhöh-

ter Vagustonus festgestellt werden. Es konnte durch Zugabe des homologen Antigens die negativ-chronotrope Wirkung des Azetylcholins am isolierten Vorhof des sensibilisierten Meer-schweinchens nicht potenziert werden.

Heim stellte bei allergisch-anaphylaktischen Vorgängen eine etwa 15-prozentige Abnahme der Serumcholinesterase-aktivität fest.

Engelhardt, Hahn & Sakai (45) fanden auf dem Höhepunkt des anaphylaktischen Schocks eine flüchtige, aber signifikante (45-prozentige) Abnahme der Esteraseaktivität der Erythrozyten. Die Senkung der Plasmaesteraseaktivität ergab etwa 10 Prozent. Die Cholinesteraseaktivität nichtsensibilisierter Tiere blieb nach intravenöser Gabe des Antigens unverändert. Seit den Untersuchungen von Schäfer & Maier (46) ist es bekannt, dass die Azetylcholinspaltung im Blute unter physiologischen Bedingungen mittels der Erythrozytenesterase erfolgt. Da aber im Kontrollversuch bei Dauerinfusion kleiner Histamin- und Serotoninquanten eine ähnliche Reduktion der Erythrozytenesteraseaktivität zu verzeichnen war, muss man annehmen, dass die Ursache dieser Änderung nicht in der Antigen-Antikörper-Reaktion, sondern in der Freisetzung und Wirkung der biologisch aktiven Substanzen zu suchen ist.

Es ist sehr schwierig auf Grund der erörterten experimentellen Ergebnisse zu einer einheitlichen Konzeption und Synthese zu gelangen.

Die extremen nervistischen Anschauungen von Besredka, Speranskij usw. einerseits und die absolute Verneinung jeglicher Rolle des Nervensystems in der Allergie-Anaphylaxie seitens Doerr et alia muss man als unrichtig ansehen.

Es ist einer langen Reihe von Autoren gelungen die anaphylaktischen Vorgänge mit Hilfe von Narkotika, Phenothiazinderivate Hypothermie, vegetativer Gifte zu beeinträchtigen, die Intensität des anaphylaktischen Schocks zu mildern, bzw dessen Letalität zu verringern.

Die Wirkung operativer Eingriffe im Bereich des zentralen Nervensystems kann im selben Sinne bewertet werden.

LITERATUR

1. *Besredka, A.*: a) Ann. Inst. Pasteur, Paris 21, 950, 1907, 22, 496, 1908;
b) Théorie de l'anaphylaxie, Paris, Masson 1927.
2. *Besredka, A. & Steinhardt, E.*: Ann. Inst. Pasteur, Paris 21, 117, 1907.
3. *Besredka, A. & Bronfenbrenner, J.*: Ann. Inst. Pasteur, Paris 25, 393, 1911.
4. *Friedberger, E.*: Z. Immunforsch. 11, 389, 1911.
5. *Lampen, H.*: Ärztl. Wschr. 1040, 1948.
6. *Hashimoto*: zit. Glaser, F.: Klin. Wschr. II, 1625, 1925.
7. *Ponomarev, A. V. & Kanarevskaja, A. A.*: zit. Speranskij: A basis for the theory of medicine, New York, International Publishers 1935.
8. *Kopaczewski, W., Roffo, A. H. & Roffo, H. L.*: Compt. Rend. Acad. Sc. 23, 1403, 1920.
9. *Scimone, Ig.*: Minerva Med. 2, 845, 1934.
10. *Urbach & Wolfram*: zit. Urbach, E.: Klin. u. Ther. allerg. Krankh., Verlag Maudrich, Wien 1935.
11. *Hofmann, H.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 199, 664, 1942.
12. *Quill, L. M.*: J.A.M.A. 109, 854, 1937.
13. *Manwaring, W. H., French, W. O. & Brill, S.*: J. Immunol. 8, 211, 1923.
14. *Webb, R. A.*: J. Pathol. a. Bact. 27, 79, 1924.
15. *Dragstedt, C. A. & Mitarbeiter*: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 29, 1084, 1932.
16. *Simonds, J. P.*: J. infect. Dis. 19, 746, 1916.
17. *Weil, R.*: J. Immunol. 2, 525, 1917.
18. *Bally, L. H.*: J. Immunol. 17, 223, 1929.
19. *Auer, J.*: J. exp. Med. 14, 476, 1911.
20. *Krofka, J. Jr., McCrea, F. D. & Vogt, E.*: J. Physiol. 68, 292, 1929.
21. *Hanzlik, P. J. & Stockton, A. B.*: J. Immunol. 13, 395, 1927.
22. *Katz, G.*: Am. J. Physiol. 129, 735, 1940.
23. *Kesztyüs, L., Szilágyi, T., Csaba, B., Csernyánszky, H. & Kávay, M.*: Acta physiol. Hung. 14, 177, 187, 1958.
24. *Kesztyüs, K., Kocsár, L., Csaba, B. & Csernyánszky, H.*: Acta physiol. Hung. 14, 167, 1958.
25. *Szilágyi, T., Kocsár, L. & Gyulai, F.*: Acta physiol. Hung. 8, 393, 1955.
26. *Mongar, J. L. & Schild, H. O.*: a) Nature 176, 163, 1955; b) J. Physiol. 131, 207, 1956; c) J. Physiol. 135, 301, 320, 1957.
27. *Schild, H. O.*: Int. Arch. Allergy 10, 250, 1957.
28. *Popdimitrow, I.*: Izv. na otd. za biol. i. med. nauki, B.A.N., Sofia 2, 71, 1957: Ref. Med. S.U. und VD, Berlin 7, 3, 1158, 1960.
29. *Schild, H. O.*: a) Quart. J. exp. Physiol. 26, 165, 1936; b) Ciba Foundation Symposium of Histamine, Churchill, London 1956, 139.
30. *Engelhardt, G. & Lendle, L.*: Klin. Wschr. 37, 867, 1959.
31. *Nakamura, K. & Takahasdi, Y.*: Jap. J. exp. Med. 16, 161, 1938.
32. *Lissák, K.*: Went-Gedenkbuch 1942, Debrecen.
33. *Lissák, K. & Hodes, B. R.*: Amer. J. Physiol. 124, 637, 1938.

34. *Lissák, K., & Kokas, F.*: Ber. ges. Physiol. 94, 661, 1936.
35. *Weil, M. H. & Spink, W. W.*: J. Labor. Clin. Med. 50, 501, 1957.
36. *Kiselew, W. S. & Migina, T. W.*: Arch. Pathol. (russisch) 4, 1950.
37. *Freedman, D. X. & Fenichel, G.*: Arch. Neurol. Psychiat. 79, 164, 1958.
38. *Nakayama, K.*: Münch. Med. Wschr. 103, 4, 181, 1961.
39. *Plangger, E. & Ritz, W.*: Wien. Med. Wschr. 10, 182, 1961.
40. *Heymans, C.*: Revue belge Sci. Med. 1, 292, 1929.
41. *Heymans, C., Bouckaert, J. & Dautrebande, L.*: Arch. int. Pharmacodyn. 39, 367, 1930.
42. *Heymans, C. & Mitarbeiter*: C. r. Biol. 119, 542, 1935.
43. *Heim, F.*: a) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 196, 51, 1940; b) Klin. Wschr. 24/25, 115, 1946/47.
44. *Göing, H. & Hackenberg, U.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 227, 259, 1955.
45. *Engelhardt, G., Hahn, G. & Sakai, F.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 237, 49, 1959.
46. *Schäfer, H. & Maier, E.*: Biochem. Z. 319, 420, 1949.

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Dozent Dr. med. *G. Filipp*,
Saarbrücken 6, Kassmannstr. 3.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.