

Aus der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Bundesrepublik Deutschland.

DIE ROLLE DES NERVENSYSTEMS
IN ALLERGISCH-ANAPHYLAKTISCHEN
VORGÄNGEN III

*Eigene Untersuchungen zum Thema
„Nervensystem und Anaphylaxie“*

Von

G. FILIPP

„Im Hypothalamus befinden sich die übergeordneten Integrations- und Organisationsstellen aller vegetativen Funktionen, die die Einzelreaktionen zu zweckmässigen, auf eine bestimmte Leistung abgezielten Funktionskomplex zusammenfassen.“ (*Hess*).

Das Zwischenhirn, vor allem der Hypothalamus ist als „Koordinations- und Organisationsstelle der vegetativen Funktionen“ zu betrachten. Es befinden sich hier keine punktförmige, scharf umschriebene autonome Zentren. Identische vegetative Einzelreaktionen können von mehreren kleinen „Zentren“ ausgelöst werden. Die Reizung eines grösseren Gebietes löst keine Einzelreaktionen aus, sie führt lediglich zum Auftreten koordinierter Reaktionen. Für die Funktion der vegetativen hypothalamischen Zentren ist noch bezeichnend, dass einseitige Reizung zur doppelseitigen Reaktion führt.

Der Hypothalamus ist nicht nur ein Zentrum des vegetativen Nervensystems, er ist zugleich die Schaltstelle, wo die Nervenimpulse auf humorale Impulse umgeschaltet werden.

Der Hypothalamus funktioniert weiter als ein endokrines Organ, das ein Hormon, das CFR, corticotropin releasing factor erzeugt. Es ist bekannt, dass die Reizung des Hypothalamus zur Ausschüttung von Nebennierensteroiden führt.

Es ist gelungen mittels Elektrokoagulation des mittleren Hypothalamus am Meerschweinchen eine ACTH-Mobilisierung zu erreichen. Es existieren also mehrere Funktionswege, auf denen die Beeinflussung allergischer bzw entzündlicher Vorgänge erfolgen kann.

In unseren eigenen Versuchen beabsichtigten wir die Rolle des vegetativen Nervensystems besonders die des Hypothalamus in der experimentellen Allergie zu klären. Wir haben die Frage aufgeworfen, ob die vegetativen Zentren des Hypothalamus beim Zustandekommen anaphylaktischer Phaenomene eine Rolle spielen oder nicht (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Unsere Fragestellung lautete folgendermassen:

Welchen Einfluss übt die elektrolytische Schädigung verschiedener Hypothalamusgegenden bzw anderer Regionen des Zentralnervensystems auf die anaphylaktischen Erscheinungen aus?

Die Experimente wurden teilweise an Meerschweinchen, teilweise an Kaninchen durchgeführt. Die Sensibilisierung der Tiere erfolgte mittels Pferdeserum, das Antigen wurde intracardial oder intrajugular reinjiziert, oder bei Erzeugung der Arthus-Nekrose intracutan gegeben.

Die Herdlaesionen im zentralen Nervensystem wurden mit Hilfe des Horsley-Clark'schen Apparates – in der Modifikation von Szentágothay – erzeugt.

Der Kopf des Meerschweinchens bzw des Kaninchens wird mit einem entsprechenden Instrument festgehalten bzw fixiert. Zwei konische Schrauben des Instrumentes kommen in den äusseren Gehörgang des Tieres. Die oberen Schneidezähne beißen in den Felsen einer hin und her schlatennden Brücke, während die Nasenoberfläche auch durch Schrauben fixiert wird. Die Schädigung selbst erfolgt mit einer unipolaren Nadelelektrode, die bis zur Spitze mit einem Glasmantel isoliert ist. Die Schädigung geschieht durch Elektrolyse, wobei der negative Pol zur Nadelelektrode geschaltet und binnen vier bis sechs Sekunden eine Strommenge von 2 MA gebraucht wird. Es wird rechts und links von der Mediallinie ein elektrolytischer Herd erzeugt.

Zur Bemessung der verschiedenen Hypothalamusgegenden gebrauchten wir in Formalin fixierte Meerschweinchenköpfe. Wir haben den Kopf auf die oben erwähnte Weise festgehalten. Nachdem die Haut am Schädeldach aufgeschnitten wurde, haben wir uns an den Knotenpunkt der Sutura sagittalis und Sutura coronaria als fixem Punkt orientiert. Die Spitze der Nadelelektrode wurde genau an die Kreuzung der zwei Suturen gesetzt und dann die Lage der Nadel dreidimensionell mit Nonius festgestellt. Nach der Entfernung des Schädeldaches machten wir eine medialsaggitale Inzision. Die Elektroden spitze wurde unter Augenkontrolle in die schädigende Region geführt und dann die Lage der Nadel an der Noniusmetze wieder festgestellt. Den erhaltenen Resultaten gemäss lädiert die Elektrode den Mittelpunkt des Tuber cinereum, wenn sie 4 mm hinter der Sutura kreuzung, 1 mm rechts und 1 mm links von der Mediallinie und 13 mm in die Tiefe hineingestochen wurde. Wir haben die Elektrode durch den Einbau von zwei Mikroskopplatten, auf einem mit Nonius zu kontrollierender Weise, in die erwünschten hypothalamischen Kerngruppen eingeführt.

Die Operation wurde in Aethernarkose, die Trepanation des Schädeldaches zwecks Einführung der Elektrode mit Hilfe eines zahnärztlichen Bohrapparates durchgeführt.

Die Operationsmortalität bei den Meerschweinchen betrug 55 Prozent. Die Mehrzahl der verendeten Tiere haben wir in den ersten 24–48 Stunden verloren. Der allgemeine Zustand der Überlebenden besserte sich rapide und 3–4 Tage nach der Operation gewannen sie ihre praeoperative Kondition zurück, ihre Fresslust und Vitalität war tadellos. Die Lokalisation der Schädigungen geschah zuerst durch makroskopische und später durch mikroskopische Untersuchung.

Im Folgenden stelle ich unsere Versuchsergebnisse tabellarisch dar:

TABELLE 1

Hypothalamus	Zahl der Tiere	Letaler Schock	Schwerer Schock	Milder Schock	Ohne Reaktion
Regio tuberalis	215	28	34	39	114
Scheinoperation in der					
Regio tuberalis	48	46	2	—	—
Regio supraoptica	58	40	6	10	2
Regio mamillaris	51	48	2	—	1
extrahypothalamische Regionen (Cortex, Thalamus, Mesencephalon)	42	39	3	—	—
Kontrollgruppe	250	217	19	9	5

TABELLE 2

Hypothalamus	Zahl der Tiere	Letaler Schock	Schwerer Schock	Ohne Reaktion bzw. milder Schock
Regio tuberalis	100 %	13 %	16 %	71 %
Scheinoperation in der				(53 % + 18 %)
Regio tuberalis	100 %	96 %	4 %	—
Regio supraoptica	100 %	69 %	11 %	20 %
				(3 % + 17 %)
Regio mamillaris	100 %	94 %	4 %	2
extrahypothalamische Regionen (Cortex, Thalamus, Mesencephalon)	100 %	93 %	7 %	—
Kontrollgruppe	100 %	86 %	8 %	6 %
				((2 % + 4 %)

TABELLE 3

Regionen	Zahl der Tiere	Letaler Schock	Schwerer Schock	Ohne Reaktion bzw. milder Schock
Regio tuberalis	215	28	34	153
	(100 %)	(13 %)	(16 %)	(71 %)
andere Regionen	151	127	11	13
	(100 %)	(84 %)	(7 %)	(9 %)
Kontrollgruppe	298	263	21	14
	(100 %)	(89 %)	(7 %)	(4 %)

Aus der Tabelle sind folgende Schlüsse zu ziehen:

1) In der überwiegenden Mehrzahl der Tiere wurde durch die elektrolytische Ausschaltung der Regio tuberalis die Entwicklung anaphylaktischer Symptome (Dyspnoe, Lungenstarre) verhindert bzw. wesentlich reduziert.

2) Je grösser die Entfernung zwischen der Tuberalgegend und dem Schädigungsort ist, um so geringer war der Schutzeffekt des elektrolytischen Eingriffes. Mit anderen Worten: Die Blockade des anaphylaktischen Schocks ist mit der Schädigung der Regio tuberalis gekoppelt.

Hier ist zu bemerken, dass die schockhemmende Wirkung der Tuberalschädigung sowohl bei den vorerst sensibilisierten und anschliessend lädierten, als auch bei den nach vorausgegangener Schädigung sensibilisierten Meerschweinchen zur Geltung kam.

In der Kontrollgruppe sind auch diejenigen Meerschweinchen enthalten, an denen nur einige Griffe des operativen Vorganges vorgenommen wurden, wie Festhalten, Aethernarkose und die Trepanation des Schädels.

In der neuesten Zeit wurden die Angaben von *Filipp* und *Szentiványi* in Bezug auf die Beeinträchtigung des anaphylaktischen Schocks von amerikanischen Autoren bestätigt. *Luparello, Stein & Park* (11) stellten fest, dass die mittels des stereotaktischen Apparates vorgenommene Schädigung im Bereich des vorderen Hypothalamus bei Ratten zur Unterdrückung der anaphylaktischen Erscheinungen führt.

Was den Wirkungsmechanismus anbelangt, so kommen folgende theoretische Möglichkeiten in Frage:

- 1) Störung der Antikörpersynthese,
- 2) Beeinträchtigung der Antigen-Antikörper-Reaktion,
- 3) Hemmung der Biosynthese bzw. der Freisetzung der biologisch aktiven Substanzen,
- 4) Verringerung der Sensitivität des Organismus gegenüber den allergischen Wirkstoffen bzw. Verringerung der Reaktivität der Peripherie.

Zur Lösung des Problems haben wir weitere Experimente

vorgenommen. Zuerst wollten wir die Wirkung der Tuberkulose auf die Bildung von Antikörpern untersuchen. Dazu bedienten wir uns dreierlei Methoden:

- 1) Schultz-Dale'sche Versuchsanordnung,
- 2) Die Bestimmung des Präzipitintiters.
- 3) Der passive Transfer der humoralen Antikörper.

Ad 1) Schultz-Dale'sche Versuche.

Diese Versuche wurden an insgesamt 83 Meerschweinchen vorgenommen. Bei 49 Meerschweinchen haben wir stereotaktisch die tubercle Gegend elektrokoaguliert. 7 Tage danach wurden die Tiere parallel mit 34 Kontrollmeerschweinchen subkutan mit Rinderserumglobulin zweimal nacheinander in 2-tägigem Abstand sensibilisiert.

17 Tage nach der letzten Sensibilisation wurden sämtliche Tiere durch die Arteria carotis entblutet. An den überlebenden Ileumsegmenten haben wir zum Nachweis der sessilen Antikörper Schultz-Dale'sche Versuche unternommen. Wir haben in Anbetracht der Fehlerquellen der Schultz-Dale'schen Technik die Versuche an mehreren Dünndarmschnitten wiederholt und gleichzeitig die Histaminempfindlichkeit der überlebenden Organpräparate untersucht.

Die Versuchsergebnisse der tuberkulierten und Kontrolltiere sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

TABELLE 4
Schultz-Dale-Versuche.

Gruppen	Zahl der Tiere	Schultz-Dale pos.	Schultz-Dale neg.
Tuberkulierte Gruppe	49	5	44
Kontrollgruppe	34	26	8

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse darf festgestellt werden, dass die herdförmige Schädigung der Regio tubercle die Bildung von sessilen Antikörpern weitgehend stört bzw. hemmt.

Ad 2) Praecipitinbildung.

Wir haben bei 20 Meerschweinchen die elektrolytische Ausschaltung der tuberalen Gegend vorgenommen. 7 Tage nach der Operation erfolgte die Sensibilisierung der 20 operierten und 20 Kontrollmeerschweinchen mit Pferdeserum. 14 Tage nach der Sensibilisierung wurden alle 40 Meerschweinchen entblutet und das Serum auf Praecipitine untersucht.

TABELLE 5

<i>Tuberlaedierte Tiere</i>	<i>Kontrolltiere</i>
0	800
200	800
0	1600
0	1600
0	1600
400	3200
200	800
100	1600
0	3200
0	1600
100	800
0	1600
400	800
0	1600
0	3200
0	800
0	800
400	1600
100	800
0	3200

Es ist bekannt, dass die Praecipitationsmethodik keine exakte Methode ist. Die Differenzen zwischen der tubergeschädigten und Kontrollgruppe sind jedoch so beträchtlich, dass sie als sehr signifikant betrachtet werden können.

Ad 3) Passiver Transfer der Antikörper.

Angesichts der Wichtigkeit dieser Frage haben wir an einer weiteren Gruppe von Meerschweinchen den passiv anaphylaktischen Versuch unternommen.

Von insgesamt 40 Meerschweinchen dienten 20 als Donoren und 20 als Rezipienten. Bei 10 Donortieren wurde die Elektrokoagulation der Tuberalgegend vorgenommen. 7 Tage nach der Operation wurden die Tiere zusammen mit 10 Kontroll-donortieren mittels Pferdeserum sensibilisiert. 14 Tage später wurden sowohl die tuberlaedierten als auch die Kontrolltiere entblutet. Mit dem Serum der entbluteten tuberlaedierten und intakten Tiere haben wir weitere 20 Meerschweinchen passiv sensibilisiert. (2–3 ml je Tier). 10 Tiere erhielten das Serum der tubergeschädigten und sensibilisierten, 10 Tiere das Serum der nichtoperierten sensibilisierten Spender. 24 Stunden nach der Antikörperübertragung wurde der Schock mittels 0.5–1.0 ml homologen Serum i.v. ausgelöst.

Bei 8 von 10 tuberlaedierten Meerschweinchen waren mit dieser Methode keine humoralen Antikörper nachweisbar. Sämtliche Kontrollmeerschweinchen produzierten dagegen genügend Antikörper um die passive Sensibilisation der Donortiere herbeiführen zu können. Diese Ergebnisse bestätigen die vorausgegangenen.

TABELLE 6
Passiver Transfer der Antikörper.

20 Antikörperspender	20 Antikörperempfänger	Antigenreinjektion Schock
10 tuberlaedierte und an- schliessend sensibilisierte	10 intakte Meerschweinchen	8 Tiere: kein Schock 2 Tiere: Schock
10 sensibilisierte intakte	10 intakte Meerschweinchen	10 Tiere: Schock

Zusammenfassung. Es ist uns mit allen drei Methoden (Schultz-Dale'scher Versuch, Praecipitation und passiver Transfer der humoralen Antikörper) gelungen nachzuweisen, dass die Schädigung der tuberalen Gegend die Bildung der Antikörper hemmt. Diese in den Jahren 1952–1954 getroffene Feststellung von -Filipp und Szentiványi wurde durch Korneva & Khai (12) voll bestätigt. Sie fanden, dass die elektrolytische Schädigung im Bereich des nucleus dorsomedialis des Hypothalamus bei Kaninchen zur vollständigen Unter-

drückung der Antikörperbildung führt. Unsere Fragestellung wäre damit zufriedenstellend beantwortet. Da jedoch der anaphylaktische Schock auch bei vorerst sensibilisierten und erst danach tuberkulierten Meerschweinchen ausbleibt, mussten wir auch andere Möglichkeiten bzw. Mechanismen ins Auge fassen. Die weitere Klärung des Problems erforderte solche Versuchsbedingungen, bei denen die Hemmung der Antikörperbildung keine Rolle spielen konnte. Am besten entsprach dieser Bedingung die Untersuchung des passiven anaphylaktischen Schocks bei tuberkulierten Tieren. Bei einer solchen Versuchsanordnung ist es nämlich nicht möglich die Ursache des eventuellen Ausbleibens des anaphylaktischen Schocks in der bereits bekannten Hemmung der Antikörperbildung zu suchen, nachdem die tuberkulierten Tiere passiv sensibilisiert werden, d.h. komplette Antikörper von aktiv sensibilisierten, sonst normalen Tieren in die tuberkulierten Meerschweinchen übertragen werden.

Homologe passive Anaphylaxie.

39 Meerschweinchen wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

- 1) 13 Tiere wurden $2 \times$ mit Pferdeserum sensibilisiert,
- 2) bei 13 nicht präparierten Meerschweinchen wurde die tuberkuläre Gegend elektrokoaguliert.
- 3) 13 normale Meerschweinchen dienten als Kontrollen.

Dreizehn Meerschweinchen der ersten Gruppe wurden 14 Tage nach der letzten Sensibilisation entblutet. Mit je 3 ml des so erhaltenen Serums wurden die Tiere der 2. tuberkulierten und der 3. reinen Kontrollgruppe intraperitoneal passiv sensibilisiert. Bei der passiven Sensibilisierung sind wir so verfahren, dass 2–3 ml Serum eines jeden Antikörperspenders in je ein Tier der tuberkulierten und der Kontrollgruppe injiziert wurden. 24 Stunden nach der passiven Sensibilisierung erfolgte die Reinjektion des Antigens.

Ergebnisse. 11 der 13 tuberkulierten Tiere zeigten nach der Antigenreinjektion keinerlei Reaktion, ein Tier reagierte mit milden Schockerscheinungen und eins mit letalem Schock. Bei dem einzigen mit letalem Schock reagierenden Tier

wurde die Laesion aus technischen Ursachen extrahypothalamisch gelegt. Von 13 Kontrolltieren reagierten zehn mit einem letalen und drei mit sehr schwerem, fast letalem Schock auf die Reinjektion des homologen Allergens.

TABELLE 7
Homologe passive Anaphylaxie.

Schockintensität	13 tuberlaedierte und passiv sensibilisierte Meerschweinchen	13 intakte und passiv sensibilisierte Meerschweinchen
0	11	—
+	1	—
++	—	—
+++	—	—
++++	—	3
tödlich	1	10

Heterologe passive Anaphylaxie.

Zwei Kaninchen als Serumspender wurden mit je 4 ml i.v. Pferdeserum-Injektionen in dreitägigen Zeitabständen immunisiert. Fünfzehn Tage nach der letzten Injektion war der Präzipitintiter beider Kaninchen 1 : 2560. Elf tuberlaedierte und zehn Kontrollmeerschweinchen wurden anschliessend mit je 5 ml Kaninchenserum passiv intraperitoneal sensibilisiert.

TABELLE 8
Heterologe passive Anaphylaxie.

Schockintensität	11 tuberlaedierte und passiv sensibilisierte Meerschweinchen	10 intakte und passiv sensibilisierte Meerschweinchen
0	8	—
+	1	—
++	—	—
+++	—	1
++++	—	—
tödlich	2	9

Bei der 24 Stunden später vorgenommenen Reinjektion des Pferdeserums reagierten zwei der tubergeschädigten Meer-

schweinchen mit tödlichem Schock und neun tubelaedierte Tiere zeigten praktisch keine Schockerscheinungen. Neun von zehn Kontrolltieren sind im Schock umgekommen, eins reagierte auf die Antigenzufuhr mit einem mittelschweren Schock.

Die bilaterale fokale elektrolytische Ausschaltung der Tubergegend wirkt also nicht nur dem aktiven sondern auch dem passiven anaphylaktischen Schock entgegen.

Die Wirkung auf die Antigen-Antikörper-Reaktion.

In folgenden Experimenten haben wir die auf die Antigen-Antikörper-Reaktion ausgeübte Wirkung der Tuberschädigung untersucht. Dementsprechend wurden die Tiere in Versuchsgruppen A und B aufgeteilt. In der Gruppe A wurden die Experimente von den bisherigen abweichend, statt an Meerschweinchen an Kaninchen durchgeführt, weil die Kaninchen gute Praezipitinbildner sind. Wir wollten ausserdem noch erfahren, ob der bei Meerschweinchen bekannte Effekt an Kaninchen reproduzierbar ist.

Gruppe A. Wir sensibilisierten 21 Kaninchen mit reihenweise verabfolgten Pferdeserumspritzen. 15 Tage nach der ersten Sensibilisierungsinjektion haben wir bei elf Kaninchen tuberale Elektrolyse vorgenommen, zehn Kaninchen waren Kontrollen. 19 Tage nach der ersten Sensibilisierung, d.h. 4 Tage nach der Hypothalamusschädigung erfolgte die intravenöse Reinjektion bei Kaninchen beider Gruppen. Kurz vor und nach der Reinjektion haben wir von sämtlichen Tieren zur Bestimmung der Praezipitintiter Blut entnommen. In der nachstehenden Tabelle befinden sich die Untersuchungsergebnisse.

Acht von tuberlaedierten elf Tieren blieben reaktionsfrei, zwei reagierten auf die Reinjektion mit einem ganz milden und eins mit letalem Schock. Bei neun der zehn Kontrolltiere entwickelte sich ein anaphylaktischer Schock, ein Tier blieb reaktionsfrei.

Die Praezipitintiter waren vor der Reinjektion hoch, nach der Reinjektion sind die Ausgangswerte sowohl bei Kontroll-

TABELLE 9

Untersuchung der Antigen-Antikörper-Reaktion bei tuberkulierten Kaninchen.

Schockintensität	Präzipitintiter		
	Vor	Reinj.	Nach
letal	800		0
keine Reaktion	1600		0
keine Reaktion	1600		0
milder Schock	1600		400
keine Reaktion	800		400
keine Reaktion	1600		0
keine Reaktion	800		0
milder Schock	?		0
keine Reaktion	?		0
keine Reaktion	1600		0
keine Reaktion	1600		0

TABELLE 10

Untersuchung der Antigen-Antikörper-Reaktion bei Kontrollkaninchen.

Schockintensität	Präzipitintiter		
	Vor	Reinj.	Nach
schwerer Schock	1600		0
schwerer Schock	1600		200
letal	1600		0
schwerer Schock	3200		0
keine Reaktion	1600		400
letal	1600		0
schwerer Schock	800		0
milder Schock	800		0
milder Schock	1600		0
schwerer Schock	1600		0

als auch bei tubegeschädigten Kaninchen beträchtlich gefallen:

Bei 17 Tieren auf Null und in 4 Fällen auf die Halbwerte bzw. Achtelwerte.

Gruppe B. Sensibilisierung von zehn Meerschweinchen mit Pferdeserum. 18 Tage später haben wir bei fünf Meerschweinchen die Elektrolyse des Tuber cinereums durchgeführt, die anderen fünf Tiere dienten als Kontrollen. Am 21. Tag haben

wir das homologe Antigen reinjiziert und dabei bei fünf Kontrollmeerschweinchen einen letalen Schock hervorgerufen. Die fünf Tuberkulosekranken wiesen keine Schockerscheinungen auf. Die tuberkulosekranken Tiere wurden eine Stunde nach der Reinjektion mit CO getötet. Wir haben anschliessend mit den überlebenden Dünndarmschnitten Schultz-Dale'sche Versuche unternommen. Diese fielen in allen Fällen negativ aus. Dieses Experiment haben wir an weiteren 20 Meerschweinchen, 10 Kontrollen und 10 Tuberkulosegeschädigten wiederholt. Anlässlich der Reinjektion des homologen Antigens blieben sechs Tiere der tuberkulosegeschädigten Gruppe ohne Reaktion, ein Meerschweinchen reagierte mit schwerem, eins mit mittelschwerem und zwei mit mildem Schock. Neun der Kontrolltiere gingen ad exitum, ein Meerschweinchen erholte sich aus dem schwerverliefenen Schock. Bei den nachfolgenden Schultz-Dale'schen Versuchen erhielten wir nur bei einem der zehn tuberkulosekranken Tieren eine anaphylaktische Kontraktion. Was die Kontrollgruppe anbelangt, so sahen wir nur bei zwei von zehn Tieren eine Kontraktion der Dünndarmsegmente.

TABELLE 11

Untersuchung der Antigen-Antikörper-Reaktion in Schultz-Dale'scher Versuchsanordnung.

- a) *bei sensibilisierten, später tuberkulosekranken und reinjizierten;*
 b) *bei sensibilisierten und reinjizierten (Kontroll) Meerschweinchen.*

Gruppen	Zahl der Tiere	Schultz-Dale +	Schultz-Dale —
Tuberkulosekranke	15	1	14
Kontrolltiere	15	2	13

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass die elektrolitische Laesion der Tuberkulosegegend die Antigen-Antikörper-Reaktion nicht beeinflusst.

Es schien jedoch anhand der erhobenen Befunde als wahrscheinlich, dass es ausser der Blockade der Antikörperbildung auch einen zweiten Angriffspunkt gibt, und zwar im Rahmen der zweiten nichtspezifischen Phase des anaphylaktischen

Schocks. Wir mussten annehmen, dass der erwähnte zweite Angriffspunkt mit der Steigerung der Resistenz des tubergeschädigten Organismus gegenüber biologisch aktiven allergischen Substanzen gleichbedeutend ist.

Dementsprechend wurden bilaterale fokale Laesionen in der tuberalen Gegend des Hypothalamus des Meerschweinchens erzeugt und 7 Tage nach dem Eingriff wurde das Anderthalbfache der letalen Dosis von Histamin (7 mg Histaminbase/Körpergewichtkilogramm) verabreicht (13).

Diese Untersuchungen erstreckten sich auf insgesamt 179 Meerschweinchen. Die Ergebnisse können zusammengefasst werden wie folgt:

- 1) 34 Prozent der Tiere, bei denen eine Schädigung des Tubercinereum herbeigeführt wurde, überlebten den Schock.
- 2) Falls den überlebenden Tieren sechs Wochen später dieselbe Histamindosis verabfolgt wurde, kamen sämtliche Tiere wie die Kontrollen ad exitum.
- 3) Wurde das Histamin sieben Wochen nach der Tuberschädigung verabreicht, war keine Schutzwirkung mehr zu sehen.

Anhand dieser Untersuchungsergebnisse kann festgestellt werden, dass der zweite Angriffspunkt der Schädigung der tuberalen Gegend in der zweiten nichtspezifischen Phase des allergischen Geschehens, in der Reduktion der Reaktivität bzw. Erhöhung der Histaminresistenz des Organismus liegt. Da die Schutzwirkung von vorübergehender Natur war, war anzunehmen, dass sie unter Umständen nicht oder nicht nur mit der elektrolytischen Schädigung der Tuberalgegend, sondern mit der Reizung der anliegenden Nervenstrukturen in Zusammenhang steht. In diesem Falle würden wir nicht oder nicht nur einem Ausfalls- sondern einem Reizphänomen gegenüber stehen.

Zur Klärung dieser Frage wurden verschiedene Gegenden des Hypothalamus mit eingebauten, konstanten Tiefelektroden gereizt. Zur Reizung wurde eine mittels Glas isolierte bipolare Silberelektrode von einem Gesamtdurchmesser von 0.8 mm und einer Poldistanz von 0.3 mm verwandt. Die Einführung

der Elektroden in die erwünschten Kerngruppen wurde mittels der Horsley-Clarke'schen Technik vorgenommen. Die Reizungen erfolgten mit einem Generator, der eine rechteckige Impulsform ergibt und an dem die Schwingsbreite, Dauer und Frequenz der Impulse voneinander unabhängig, im Laufe des Experimentes fortlaufend reguliert und registriert werden konnten.

Der Strom wurde mittels einer sehr leichten und feinen Leitung dem Tier zugeführt, sodass letzteres dadurch im Laufe der Untersuchung nicht gestört und im freien Bewegen nicht beeinträchtigt wurde. Zwei bis drei Tage nach Einbau der Tiefelektroden erfolgte die Auslösung des anaphylaktischen bzw. Histaminschocks. Die Reizung begann sofort nach der Injektion. Die Spannung des Stromes entsprach der individuellen Reizschwelle der Versuchstiere, die Dauer und Frequenz der Stromzuführung war einheitlich 3 m/Sek., bzw. 100 Sek. Einmal pro Minute wurde eine Reizung durchgeführt, insgesamt 20-mal. Der bei der Tuberschädigung supponierte Reizzustand der anliegenden Nervenstrukturen wurde durch elektrische Reizung der tuberomamillaren Gegend des Hypothalamus reproduziert. Der tödliche Ausgang des Histaminschocks konnte durch elektrische Reizung in etwa 45 Prozent der Fälle, der des anaphylaktischen Schocks in 61 Prozent der Fälle verhütet werden.

Die elektrolytische Schädigung der tuberalen Gegend beeinflusst den anaphylaktischen Schock auf zweierlei Wegen:

- 1) Durch die Störung der Antikörpersynthese,
- 2) durch die Reduktion der Histaminempfindlichkeit bzw.

Erhöhung der Histaminresistenz des Organismus. Man muss aufgrund der erhobenen Befunde annehmen, dass sowohl die substanzielle Ausschaltung der tuberalen Gegend als auch die gleichzeitige Reizung der anliegenden Nervenstrukturen in der Verhütung der Schocksymptome eine Rolle spielt.

In der nachfolgenden Versuchsreihe haben wir die Auswirkungen der Tuberlaesion auf das Arthus Phaenomen, auf das experimentelle Terpentinekzem bzw. auf die Sanarelli-Schwartzman'sche haemorrhagische Nekrose untersucht. Das

Arthus-Phaenomen wurde an Kaninchen, das Sanarelli-Shwartzman'sche Phaenomen und das Terpentinekzem an Meerschweinchen studiert. Es konnte festgestellt werden, dass die Tuberlaesion nicht imstande ist der Entstehung der oben zitierten experimentellen dermatologischen Krankheitsbilder entgegenzuwirken.

Was den Wirkungsmechanismus der elektrolytischen Laesion im Bereich der Regio tuberalis bzw im vorderen Hypothalamus anbelangt, kommen folgende Möglichkeiten in Frage:

1) Stimulation der Adenohypophyse mit nachfolgend erhöhter Ausschüttung von ACTH und Aktivierung der Nebennierenrinde. Hier sei jedoch vermerkt, dass *Porter* (14) im Rattenversuch nach Laesionen im vorderen Hypothalamus eine Reduktion der Corticosteronproduktion bzw Ausschüttung feststellte. Für diese Annahme sprechen unsere an adrenalectomierten Meerschweinchen vorgenommenen Versuche: Es konnte bei nebennierenlosen und tuberlaedierten Tieren keine Milderung der Schockintensität beobachtet werden (15).

2) Es ist bekannt, dass der vordere Hypothalamus die Sekretion des hypophysären Thyreostimulins reguliert (16, 17, 18). Die elektrolytischen Schädigungen in der vorderen hypothalamischen Region führen bekanntlich bei Ratten zur Reduktion des TSH-Plasmaspiegels und der Schilddrüsenfunktion (20). Der Zusammenhang zwischen dem Zustand der Schilddrüsen und der anaphylaktischen Vorgänge ist aus der Literatur gut bekannt. *Leger & Masson* (19) stellten fest, dass die Intensität der anaphylaktischen Reaktion mittels Thyreoidektomie zu beeinträchtigen ist. Man gelangte im Meerschweinchenversuch zum gleichen Ergebnis mit Hilfe der Schilddrüsenexstirpation oder Anwendung des J^{131} (20). Auf diese Weise war sowohl die Bildung von zirkulierenden Praecipitinen als auch die lokale und allgemeine anaphylaktische Reaktion beeinflussbar.

3) Die Möglichkeit der Blockade der Antikörpersynthese wurde durch Untersuchungen von *Filipp & Szentiványi* bzw von *Korneva & Khai* nachgewiesen.

4) Es kann sich bei Laesionen im vorderen Hypothalamus

um eine weitgehende Änderung des Tonus des vegetativen Nervensystems handeln.

Es wurde nachgewiesen, dass die im vorderen Hypothalamus vorgenommenen Laesionen zur Reduktion parasympatischer Effekte, die Schädigungen im hinteren Hypothalamus dagegen zur Verringerung sympathischer Effekte führen (21).

Es ist anzunehmen, dass die Beeinflussung der Anaphylaxie nach elektrolytischer Laesion im Bereich der Regio tuberalis komplexer Natur ist.

LITERATUR

1. *Filipp, G., Szentiványi, A. & Mess, B.*: Orvosi Hetilap(ung.) 16, 1952.
2. *Szentiványi, A. & Filipp, G.*: Orvosi Hetilap(ung.) 19, 1952.
3. *Filipp, G. & Szentiványi, A.*: Orvosi Hetilap(ung.) 22, 1954.
4. *Filipp, G., & Szentiványi, A.*: Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus III, Fasc. 2, 163, 1952 (englisch).
5. *Filipp, G. & Szentiványi, A.*: Ergänzungsband „Allergie und Asthma“, Sylva-Findeisen: Allergie des Atmungs- und Verdauungssystems und der Haut, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1957.
6. *Filipp, G. & Szentiványi, A.*: Atti del III Congresso Europeo di Allergologia, Firenze, 12-15 settembre 1956.
7. *Filipp, G.*: Habilitationsschrift: Neuroendokrinum und Allergie, 1953, Budapest.
8. *Szentiványi, A. & Filipp, G.*: Ann. Allergy 16, 143, 1958.
9. *Filipp, G. & Szentiványi, A.*: Ann. Allergy 16, 306, 1958.
10. *Filipp, G.*: Revista de Medicina de la Universidad de Navarra. Vol. VII, No. 4, 291-312, 1963.
11. *Luparello, Th. J., Stein, M. & Park, C. D.*: Amer. J. Physiol. 207, 911, 1964.
12. *Korneva, E. A. & Khai, L. M.*: Fed. Proc. 23, T 88, 1964.
13. *Szentiványi, A. & Székely, J.*: Ergänzungsband „Allergie und Asthma“ Sylva-Findeisen: Allergie des Atmungs- und Verdauungssystems und der Haut, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1957. Ann. Allergy 16, 389, 1958.
14. *Porter, J. C.*: Amer. J. Physiol. 204, 715, 1963.
15. *Filipp, G.*: Noch nicht veröffentlichte Angaben.
16. *Bogdanove, E. M. & Halmi, N. S.*: Endocrinology 53, 274, 1953.
17. *Bogdanove, E. M., Spirtos, B. N. & Halmi, N. S.*: Endocrinology 57, 302, 1955.
18. *D'Angelo, S. A. & Traum, R. E.*: Endocrinology 59, 593, 1956.
19. *Leger, J. & Masson, G.*: Fed. Proc. 6, 150, 1947.
20. *Nilzén, A.*: Acta Allergol. 8; 57, 1955, 7, 231, 1954, 8, 103, 1955.
21. *Gelhorn, E. H., Nakao & Redgate, E. S.*: Physiol., London 131, 402, 1956.

Anschrift des Verfassers:

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