

DIE ROLLE VON HEPARIN UND HISTAMIN IM MECHANISMUS DES ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCKS.

Von

DR. ISTVÁN CSEFKÓ, DR. MIHÁLY GERENDÁS u. DR. MIKLÓS UDVARDY.

(Mitteilung aus dem Ung. Biologischen Forschungsinstitut Tihany a. Balaton und dem Institut f. Allgemeine Pathologie der Peter-Pázmány-Universität Budapest.)

Mit 1 Abbildung.

(Eingegangen am 18. Mai, 1948).

Für die Erklärung des anaphylaktischen Schocks stehen aussergewöhnlich viel experimentelle Angaben, Beobachtungen und Theorien zur Verfügung.

Unzweifelhaft ist Grundbedingung für die Entstehung des Schocks das Zustandekommen einer Wechselwirkung von Antigen und Antikörper im Organismus. Auch ist es wesentlich, dass diese Reaktion sich an der Oberfläche der Zellen abspiele (FENYVESSY u. FREUND 1919, RICH u. REED LEWIS 1932). Dieser Prozess stellt Phase I der Schockentstehung dar.

Für die Erklärung des weiteren Abschnittes der Erscheinung bildete sich die Auffassung heraus, dass im Verlaufe der Antigen-Antikörperreaktion gewisse toxische Stoffe im Blute entstehen (FRIEDBERGERSche Anaphylatoxintheorie 1919), die den auch in äusserlichen Wirkungen sich offenbarenden Schock verursachen. WIDAL (1920) erblickt im Zerfall des Kolloidgleichgewichtes die Ursache der Schockentstehung, wie es denn auch ausser Zweifel steht, dass der kolloidale Zustand von Blut und Geweben während des Schocks eine wesentliche Veränderung erfährt.

Am besten hält sich indessen die Vorstellung, dass beim Aufeinandertreffen von Antigen und Antikörper in den Geweben, vor allem in denen der Schockorgane, eine Zellschädigung zustande komme, derzufolge aus den Zellen Histamin frei wird, wodurch in Schockphase II die pharmakologische Wirkung des Histamins zur Geltung kommt

(BARGER u. DALE 1910, DALE u. LAIDLAW 1918, DALE 1920, 1929, GEBAUER, FULNEGG u. DRAGSTEDT 1932, ACKERMANN 1940 u. a.). In dieser Phase bestehen tatsächlich viel Analogien zwischen anaphylaktischem und Histaminschock. Alsdann ist im Blute und den Geweben eine erheblich gesteigerte Histaminmenge nachweisbar. Das gleiche ist der Fall in den Durchströmungsflüssigkeiten anaphylaktierter Gewebe.

Dadegen ist es eine bekannte Tatsache, dass das Blut der Tiere während anaphylaktischen Schocks sehr schlecht gerinnt. WEIL (1917) erklärte dies mit dem Freiwerden eines gerinnungshemmenden Stoffes während des Schocks. Desgleichen wies VOLKERT (1941) in sehr interessanten und überzeugenden Versuchen nach, dass der Antithrombingehalt des Serums im Laufe des anaphylaktischen Schocks stark zunimmt, und darin schreibt er dem Heparin eine Rolle zu. HOWELL (1924) wies in dem dem anaphylaktischen Schock sehr ähnlichen Peptonschock eine hochgradige Steigerung des Heparin gehaltes des Blutes nach.

Da wir uns bereits seit längerem mit der Blutgerinnung befassen und dabei den bedeutenden Einfluss von Heparin und Histamin auf die Thrombininaktivierung kennen lernten, hielten wir es für möglich, auf Grund der Untersuchung der Thrombininaktivierung gut verwertbare Daten hinsichtlich des Mechanismus des anaphylaktischen Schocks und der bisher unaufgeklärten Rolle von Histamin und Heparin zu erzielen.

In vorhergehenden in-vitro-Versuchen stellten wir bereits fest, dass die blutgerinnungshemmende Rolle des Heparins in der Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombininaktivierung besteht, demgegenüber sahen wir aber auch, dass Histamin die Blutgerinnung beschleunigt und laut unseren Versuchen die Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombininaktivierung herabmindert, d. h. dass Heparin und Histamin hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Thrombininaktivierung Antagonisten sind. Auch stellten wir fest, dass diese Wirkung zufolge gegenseitiger Bindung herbeigeführt und das Thrombininaktivierungsvermögen des Blutes vom Gleichgewicht von Histamin und Heparin bestimmt werde (GERENDÁS, CSEFKÓ u. UDVARDY 1948).

Bei der Untersuchung des Mechanismus des Histaminschocks fanden wir bei in-vivo-Versuchen, dass auf die Wirkung von i. v. Histamin hin zwei gegensätzliche Erscheinungen sich nacheinander abspielen. An der Histaminschockkurve von Abb. 1. ist ersichtlich, dass die Stärke der Thrombininaktivierung anfänglich bedeutend herabgemindert wird, sodann nimmt sie stetig zu, geht hoch über den normalen

Wert hinaus und wird dann wieder rapide in den Zustand reduzierter Inaktivierung, d. h. gesteigerten Gerinnungsvermögens verschoben. Diese periodisch verlaufende Erscheinung erklären wir wie folgt. Phase I entspricht der auch in den in-vitro-Versuchen gesehenen herabmindernden Histaminwirkung auf die Thrombininaktivierung. Dies kompensiert der Organismus mittels einer kräftigen Heparinmobilisation: demzufolge steigt die Thrombininaktivierungsgeschwindigkeit hoch über den normalen Wert. Das so entstandene Übergewicht des Heparins kompensiert der Organismus nunmehr durch Mobilisation seines eigenen Histamins, wodurch ein neueres Fallen der Kurve zustandekommt. Der normale Gleichgewichtszustand nach dem Schock wird erst nach mehreren Kompensationswellen wieder hergestellt (CSEFKÓ, GERENDÁS u. UDVARDY 1948).

Nach dem Erkennen des Kompensationsmechanismus war unsere Auffassung die, dass die Schrifttumsangaben, die bei anaphylaktischem Schock einerseits über Histaminzunahme, andererseits über das Erscheinen von Heparin berichteten und somit scheinbar einander widersprachen, vielleicht gut miteinander in Einklang zu bringen seien, wenn man annimmt, dass diese Wirkungen auch beim anaphylaktischen Schock sich nacheinander, kompensatorisch abspielen.

In Gemässheit unserer Annahme untersuchten wir, in welcher Weise das Thrombininaktivierungsvermögen des Blutes sich im anaphylaktischen Schock verändere.

EXPERIMENTELLER TEIL.

Die Untersuchung der Thrombininaktivierung führten wir mittels der von uns bereits vor längerem ausgearbeiteten und veröffentlichten Methode durch (GERENDÁS 1948).

Unsere Untersuchungen nahmen wir an etwa 2 kg schweren Kaninchen vor, die wir mit 0,3 ccm Pferdeserum sensibilisierten. Da wir keinen tödlichen oder sehr schweren Schock hervorzubringen beabsichtigten, lösten wir den Schock nach 14 Tagen in milder Pernoctonnarkose durch Injektion von 3 ccm Pferdeserum aus. Demzufolge bekamen die Tiere einen leicht verlaufenden, aber durchaus typischen anaphylaktischen Schock. Ihr Blutdruck fiel sehr ab, in den peripheren Gefässen trat schwerer Krampf auf, Stuhlgang und Harn gingen ab, ihre Temperatur sank, und an den Därmen lief binnen einiger Minuten eine gewaltige, auch von aussen gut sichtbare peristaltische Erregung entlang. Unmittelbar vor Reinjektion, sodann nach 3, 15, 30, 60, 90, 120

und 180 Minuten entnehmen wir Blutproben aus der vorher auspräparierten Schenkelvene. Wir liessen das Blut gerinnen, pressten das Serum $\frac{1}{2}$ Stunde später aus, zentrifugierten es ab und untersuchten sein Thrombininaktivierungsvermögen. Die Veränderungen der aus den erzielten Daten berechneten Reaktionsgeschwindigkeitswerte zeigt Kurve Anaphylaktischer Schock der Abb. 1.

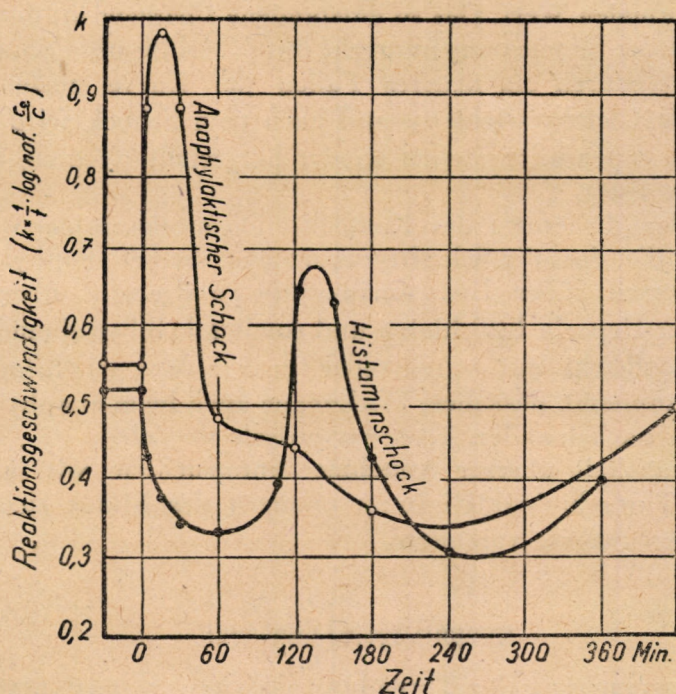


Abb. 1.

Veränderung des Reaktionsgeschwindigkeitsfaktors (k) der Thrombininaktivierung im Verlaufe des anaphylaktischen bzw. Histaminschocks.

Aus dieser ist ersichtlich, dass das Thrombininaktivierungsvermögen des Serums des in der 3. Minute entnommenen Blutes im Vergleich mit dem Werte vor dem Versuche wesentlich zunimmt. Diese Steigerung erlangt um die 15. Minute herum ihr Maximum, beginnt sodann abzufallen. Seinen normalen Wert erreicht es in etwa der 60. Minute und verschiebt sich von da ab mit mässigerem Sinken weiter in Gerinnungsrichtung. Der Tiefpunkt tritt bei ca der 200. Minute ein, und die normale Lage kehrt bei der 300.—400. Minute wieder.

Der Vergleich der bei Histaminschock und dem eben geschilderten anaphylaktischen Schock erzielten Kurven ergibt, dass *die den Thrombininaktivierungsveränderungen ablesbare Erscheinung in beiden Fällen in 2 Phasen verläuft, die Kurven aber verhalten sich wie Bild und Spiegelbild*. So muss denn in Phase I der bei anaphylaktischem Schock erhaltenen Kurve von Inaktivierungszunahme, in Phase II aber von -abnahme gesprochen werden. Auf dieser Grundlage zeigt Phase I *im Augenblicke des Aufeinandertreffens von Antigen und Antikörper eine aussergewöhnlich rasch und typisch entwickelte Heparinmobilisation, Phase II aber erweist eine zwecks Kompensation der gewaltigen Heparinkonzentration in Gang kommendes Freiwerden von Histamin*. Der weitere tief verlaufende Kurvenabschnitt ist auch hier Ergebnis einer Überkompensation, in diesem Falle das des Histaminübergewichtes.

An den beiden Kurven lässt sich auch die beachtenswerte Beobachtung machen, dass laut dem Zeugnis der Thrombininaktivierung *das Erscheinen von Histamin und das von Heparin im Blute stets miteinander verbunden sind und ein Histaminübergewicht als Kompensationsvorgang zu Heparinmobilisation, ein solches von Heparin aber zu Histaminmobilisation führt*.

Wir beobachteten ferner, dass im ersten Abschnitte des anaphylaktischen Schocks, bei der Blutentnahme in der Phase gesteigerter Thrombininaktivierung, die Gerinnungszeiten im Vergleich mit dem Normalen (ungefähr 2 Minuten) stark verlängert sind (10–12 Minuten), wogegen wir in der Histaminkompensationsphase auch eine Gerinnungszeit vor nur 12 Sekunden beobachteten. Wir wissen sehr wohl, dass die Gerinnungszeit von äusserst viel Umständen beeinflusst wird und ihre exakte Messung Schwierigkeiten begegnet. Der grosse Unterschied der gemessenen Zeitdaten erweist indessen auch bei diesem Versuche in offenbare Weise, dass *Gerinnungszeit und Stärke der Thrombininaktivierung in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen und das Erscheinen von Histamin und Heparin nicht allein in der Thrombininaktivierung, sondern durch sie hindurch auch in der auf die Blutgerinnung ausgeübten Wirkung sich äussert*.

DISKUSSION.

In all den Fällen, wo im Blute eine Fällung erfolgt, deren Ergebnis die Bildung grober intravasaler Körner wäre, tritt der Organismus in Abwehr. Hierauf deuten unsere mit i. v. Thrombin durchgeführten Untersuchungen (GERENDÁS u. CSAPÓ 1948), in denen wir als Schutz

gegen intravasale Gerinnung gleichfalls sofortige Inaktivierungssteigerung also Heparinmobilisation sahen. Dies ist völlig analog der beim anaphylaktoide Schock beobachteten Erscheinung. Auch konnten wir nachweisen, dass im Tierversuche der durch Histamin bewirkte anaphylaktische Schock durch vorhergehende Heparinzufuhr abwehrbar ist (CSEFKÓ, UDVARDY u. GERENDÁS 1948). Es gibt schliesslich auch beachtenswerte Angaben darüber, dass in gewissen Fällen auch gegen den anaphylaktischen Schock mittels Heparin anzukommen ist (JOPES 1946). Somit liegt es auf der Hand, dass beim Erscheinen des zelloberflächlichen Niederschlages beim Zusammentreffen von Antigen und Antikörper auch für den Schutz gegen die im Blutstrome vor sich gehende Fällung Heparin, das eigene Heparin des Organismus, verbraucht wird. Auf seine Wirkung hin wird sodann auch die Thrombininaktivierung im Blute in stürmischer Weise beschleunigt.

An Hand unserer Versuche lässt sich auch die Feststellung machen, dass die diversen Verfasser recht hatten, als sie in einzelnen Fällen über Freiwerden von Heparin und Verlängerung der Gerinnungszeit, sogar über Blutungen berichteten, in anderen Untersuchungen aber eine gesteigerte Histaminmenge in den Geweben nachwiesen und dem Histaminschock ähnliche Wirkungen beobachteten. Nunmehr ist feststellbar, dass diese beiden Erscheinungsgruppen niemals gleichzeitig, sondern im Laufe des Schockphänomens nach Maszgabe der Reinjektionsstärke in 2 Abschnitten unterschiedlicher Zeitdauer auftreten.

Im Falle tödlichen Schocks lässt sich daran denken, dass zufolge raschen Verbrauchs des mobilisierten Heparins eine grosse Histaminmenge frei werde, die in den Geweben ihre lokale toxische Wirkung ausübt. Denn die den Schocktod verursachende Schädigung kommt jeweils in den nach Tierarten unterschiedlichen Organen zustande, die auch für Histamin am empfindlichsten sind.

Auch die Ursache der in anaphylaktischen Erscheinungen auftretenden, bereits erwähnten Blutungen finden wir eher in der zufolge Antigen-Antikörperfällung entstehenden plötzlichen Heparinmobilisation, wann — ausser dem geringeren Gerinnungszustande des Blutes — auch die schon während des Schocks veränderte und zunehmende Gefässpermeabilität eine Rolle spielen kann.

ZUSAMMENFASSUNG.

Wir untersuchten während anaphylaktischen Schocks die Veränderung der Thrombininaktivierung. Nach Reinjektion von mit Pfer-

deserum sensibilisierten Kaninchen wird im Blute die Thrombinaktivierung in raschem Tempo sehr erheblich gesteigert, und sie sinkt sodann gleichfalls rasch auf den normalen Wert. Von da ab sinkt sie dauernd weiter und kommt erst nach einer längeren Periode wieder auf normalen Stand.

Gleichzeitig mit dieser Beobachtung sahen wir während Schocks anfänglich Abnahme des Blutgerinnungsvermögens, späterhin seine Zunahme.

Die Ursache der Erscheinung erblicken wir auf Grund unserer auf den Wirkungsmechanismus von Heparin und Histamin bezüglichen älteren Beobachtungen darin, dass zwecks Abwehr der auf Wirkung der Reinjektion hin zustande kommenden Antigen-Antikörperfällung Heparin frei wird, das alsbald von einer gesteigerten Histaminproduktion kompensiert wird.

SCHRIFTTUM.

- ACKERMANN, D., (1940): *Ber. Physik.-Med. Ges. Würzburg* N. F. **63**, 32.
BARGER, G. u. H. H. DALE (1910): zit. nach R. Doerr, *Erg. Hyg.* **5**, 71 (1922).
CSEFKÓ, I., M. GERENDÁS u. M. D. F. UDVARDY (1948): im Erscheinen.
CSEFKÓ, I., M. D. F. UDVARDY u. M. GERENDÁS (1948): im Erscheinen.
DALE, H. H. (1920): *Bull. of John Hopkins Hosp.* **31**, 373.
" (1929): *Lancet* **216**, 1285.
DALE, H. H. u. P. P. LAIDLAW (1918): *Journal of Physiol.* **52**, 355.
FENYVESSY, B. u. J. FREUND (1919): *Biochem. Z.* **96**, 223.
FRIEDBERGER, E. (1909): *Z. f. Imm.-Forsch.* **3**, 692.
GEBAUER—FUELNEGG, E. u. C. H. DRAGSTEDT (1932): *Amer. J. Physiol.* **102**, 512, 520.
GERENDÁS, M. (1948): *Hung. Acta Physiol.* **1**, 97.
GERENDÁS, M. u. A. CSAPÓ (1948): *Arch. Biol. Hung.* **18**, 181.
GERENDÁS, M., I. CSEFKÓ u. M. D. F. UDVARDY (1948): *Nature* **162**, 257.
HOWELL, W. H. (1924): *Amer. J. Physiol.* **71**, 553.
JORPES, E. (1946): *Heparin in the treatment of thrombosis* II. Ed. Oxford Med. Publ. pp. 260. —p. 55.
RICH, A. u. REED LEWIS (1932): *Bull. Hopkins Hosp.* **50**, 115.
VOLKERT, M. (1911): *Biochem. Z.* **309**, 337.
WEIL, R. (1917): *Journ. Imm.* **2**, 525.
WIDAL, F. (1920): *Press. Med.* **28**, 181.