VI.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität
Lemberg.

(Direktor: Prof. Dr. L. Popielski.)

Über die Grunderscheinungen des anaphylaktischen Shoks.

Von

Professor Dr. Georg Modrakowski.

Die Erforschung der Anaphylaxie steht gegenwärtig wegen ihrer theoretischen und klinischen Bedeutung im Mittelpunkt des Interesses. Die verschiedensten medizinischen Wissenszweige sind an anaphylaktischen Problemen beteiligt. Serologen, Physiologen und Kliniker arbeiten unablässig auf diesem Gebiete, und das erworbene Tatsachenmaterial wird immer größer und verwickelter; die Einreihung der zahlreichen Forschungsergebnisse unter einheitliche Gesichtspunkte anscheinend immer schwieriger; doch hoffe ich, im folgenden zeigen zu können, daß dem sogenannten anaphylaktischen Shok in seinen verschiedenen Erscheinungen gewisse einheitliche Momente zugrunde liegen.

Als anaphylaktischer Shok wird bekanntlich eine Reihe von Symptomen bezeichnet, die bei vorher mit einem fremden Serum oder einer anderen eiweißhaltigen Substanz sensibilisierten Tieren nach Ablauf einer gewissen Zwischenzeit bei der Reinjektion der gleichen Substanz auftreten.

Diese Erscheinungen sind Blutdrucksenkung, zuerst festgestellt am Kaninchen von Arthus ¹⁾, am Hunde von Biedl und Kraus ²⁾, am Meerschweinchen von denselben Autoren, Aufhebung der Blutgerinnungsfähigkeit, Leukopenie (Biedl und Kraus, Arthus ³⁾) und

1) M. Arthus. La séro-anaphylaxie du lapin. Arch. internat. de Physiologie 1909. Vol. VII. Fasc. IV.

2) Biedl und Kraus. Exp. Studien über Anaphylaxie. Wiener Klin. Woch. 1908 und 1909. Peptonwirkung auf Meerschweinchen. Zentralbl. f. Phys. XXIV, S. 258—281. 1910.

3) Arthus. La séro-anaphylaxie du Chien. C. R. de l'Académie des Sc. 13 N. 1909.

andere), Krämpfe der Tiere, Lungenblähung nur beim Meerschweinchen (Auer und Levis ¹⁾, Temperaturabfall bei denselben Tieren (Pfeiffer und Mita ²⁾, und in letzter Zeit vermehrte Lymphabsonderung (Calvary ³⁾ an Hunden).

Offenbar sind diese verschiedenen Symptome nicht alle einander gleichwertig. Es erhebt sich daher die wichtige Frage, welche von ihnen sind wesentlich, welche dagegen nur den Haupterscheinungen untergeordnet, respektive erst mittelbar durch diese hervorgerufen und nicht als essentielle Symptome des anaphylaktischen Shoks aufzufassen?

Diese Frage ist von prinzipieller Bedeutung, da zahlreiche Untersucher die Gepflogenheit angenommen haben, auf Grund des einen oder andern hervorstechenden Symptomes z. B. des Temperaturabfalles bei Meerschweinchen, des Auftretens von Krämpfen und des sonstigen äußeren Verhaltens der Tiere den anaphylaktischen Shok für erwiesen zu halten.

Manche Physiologen wiederum nehmen einzelne chemisch und physiologisch wohl charakterisierte Substanzen als Erreger des anaphylaktischen Shoks nur auf Grund dessen an, daß diese Substanzen ausschließlich die eine oder andere auffallende Erscheinung des anaphylaktischen Shoks bewirken.

So vermuten Berger, Dale und Laidlaw⁴⁾ Beziehungen des von ihnen untersuchten β -Iminazolylaethylamins zur Anaphylaxie, weil dieser Körper bei Hunden Blutdrucksenkung und bei Meerschweinchen Lungenblähung und Temperaturabfall bewirkt.

Schittenhelm und Weichardt⁵⁾ erkennen außerdem dem Klupein und Kaseinokrynin eine wichtige Rolle bei der Anaphylaxie zu, da diese Körper beim Meerschweinchen sowohl Temperaturabfall

1) Auer und Levis. Journ. of the Americ. Medic. Association. Vol. 53. 1909. p. 459.

2) H. Pfeiffer und Mita. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1910. IV. S. 410.

3) Calvary. Anaphylaxie und Lymphbildung. Münch. med. Wochschr. 1911. S. 670.

4) Dale und Laidlaw. The physiol. Action of β -Iminazolyethylamine. Jour. of Phys. 1910. Vol. XLI. p. 318.

Berger und Dale. β -Iminazolyethylamine a depressor constituent of Intestinal Mucosa.

Dale und Laidlaw. Further Observations on the action of B-Imin. Journ. of Phys. 1911. Vol. XLIII. p. 182.

5) Schittenhelm und Weichardt. Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wochenschr. 6. Januar 1912. S. 67.

und Lungenblähung, sowie verminderte Blutgerinnung bewirken, ein Symptomenbild, das in der Tat zur Charakterisierung des anaphylaktischen Shoks ausreichen dürfte.

Nach M. Heyde¹⁾ steht das Methylguanidin mit Wahrscheinlichkeit in Beziehung zum anaphylaktischen Shok, da es Temperatursturz Lungenstarre und mangelnde Gerinnbarkeit des Blutes bedingt.

Die Arbeiten von Schittenhelm und Weichardt, sowie von Heyde haben den Charakter von vorläufigen Mitteilungen, die von diesen Autoren angeführten Substanzen standen mir leider nicht zur Verfügung, so daß ich zunächst davon absehen mußte, auf ihre interessanten Angaben näher einzugehen. Es dürften auch vorerst die ausführlichen Arbeiten der erwähnten Forscher abzuwarten sein.

Dagegen konnte ich in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des β -Iminazolylaethylamins schon in den Bereich der Untersuchung ziehen. — Diese Substanz wurde mir von der Firma Hoffmann, La Roche u. Co. in liberalster Weise zur Verfügung gestellt, wofür ich ihr auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank ausspreche. Ehe man begann, bestimmte chemisch reine Körper für die Anaphylaxie verantwortlich zu machen, fiel bereits einzelnen Untersuchern die Ähnlichkeit zwischen dem anaphylaktischen Shok und der sogenannten Peptonwirkung auf.

Popielski²⁾ kam auf Grund eingehender Studien über die Wirkung der verschiedensten Organextrakte und Pepton Witte zu der Feststellung, daß ihnen allen eine einheitliche Substanz, die er Vasodilatin nannte, zugrunde liegt.

Von Popielskis Angaben ausgehend, führten Biedl und Kraus³⁾ eine vergleichende Untersuchung des anaphylaktischen Shoks und der Wirkung von Pepton Witte durch, auf Grund deren sie ersteren als durch Vasodilatin bewirkt⁴⁾ anerkannten. Später behaupteten sie, gestützt auf die Arbeiten von Barger, Dale und Laidlaw und

1) Zentrbl. f. Phys. 1911. Nr. 12. S. 441.

M. Heyde. Über den Verbrennungstod und seine Beziehungen zum anaphylaktischen Shok.

2) Popielski. Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales usw. Pflügers Archiv. 1909. Bd. 128. S. 191.

Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. Pflügers Archiv 1909. Bd. 126. S. 483.

3) L. c.

4) Biedl und Kraus. Über Anaphylaxie. 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Dresden 1911. Referat Zentralbl. f. Bakteriologie Beilage zu Abteilg. 1. Bd. 50. S. 42.

eigene Nachprüfungen, daß β -Imidazolyläthylamin „sowohl bei Meer-schweinchen als auch bei Hunden physiologisch und anatomisch alle Erscheinungen der Anaphylaxie hervorruft“.

Demgegenüber ist schon hier hervorzuheben, daß von anaphylaktischen Symptomen nach β -Imidazolyläthylamin nur Blutdrucksenkung am Hunde und Lungenstarre sowie Temperaturabfall am Meerschweinchen sicher festgestellt sind. Ob das für die Behauptung dieser Körper sei das eigentliche bei der Anaphylaxie wirksame Agens, genügt, werden die folgenden Untersuchungen beleuchten.

Popielski hat als die drei Grundwirkungen seines Vasodilats: Blutdrucksenkung, Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit und Drüsensekretion angegeben. Die zu Beginn der Vasodilatinwirkung einsetzende Unruhe und Exzitation des Tieres, die folgende Depression, Krampfbewegungen, Abgang von Kot und Urin sind nach diesem Forscher sekundäre, durch die Erniedrigung des Blutdruckes hervorgerufene Erscheinungen, eine Anschauung, die Biedl und Kraus auch für den anaphylaktischen Shok übernommen haben. Es ist klar, daß diese angeführten Folgeerscheinungen der Blutdrucksenkung, sobald diese hochgradig genug ist, immer hervortreten müssen, gleich gültig, ob die Drucksenkung durch Vasodilatin oder irgend eine andere depressorische Substanz erzeugt war.

Nach Popielskis¹⁾ neuesten Untersuchungen erfolgt bei Blutdrucksenkung und Verminderung der Blutgerinnung stets auch Drüsensekretion, so daß die ersteren beiden allein als Grundwirkungen anzusehen sind. Der anaphylaktische Shok macht in dieser Beziehung keine Ausnahme, was ich durch Versuche am Pankreas erweisen konnte. Als Belege führe ich die folgenden zwei Protokolle an.

26. II. 12. Männlicher Hund von 6,5 Kilo Gewicht, der am 19. XI. und 14. XII., 1911, sowie am 13. I. 1912, am 23. I., am 28. I., am 3. II. und 9. II. je 5 cm³ Pferdeserum subkutan erhalten hatte. In Chloroformnarkose Laparotomie und Einführung einer Kanüle mit Millimeterskala in den Ausführungsgang des Pankreas; Verbindung der rechten Art.-femoralis mit dem Kymographion, Einführung einer Kanüle zur Blutentnahme in die linke Arteriosfemoralis, sowie einer Injektionskanüle in die rechte Vena femoralis.

Nach Beendigung der Operationen Entfernung des Chloroforms.

Vor Beginn des Versuches aus der Art.-femoralis in ein Reagenzglas aufgefangenes Blut gerinnt nach 7 Minuten.

1) Popielski. Blutdruck und Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Pflügers Archiv 1912. Bd. 144. S. 135. Vergl. auch: Popielski. Die Wirkung der Organextrakte und die Theorie der Hormone. Münch. med. Wochenschr. No. 10. 1912.

Zeit Uhr Min. Sek.	Stand des Pankreas- saftes in der Röhre.	Saftabson- derung pro 1 Min. um Teilstriche	Bemerkungen
6,20	20		
21			
22			
23			
24			
25	21		Blutdruck: 126 mm Hg.
26			
27			
28			
29			
30	22		
41	24		Intravenöse Injekt. v. 10 cm ³ Pferdeserum
42,8	24		Beginn der Blutdrucksenkung.
42,30			Beginn der Pankreassekretion.
43	30		Minimum des Blutdruckes 32 mm Hg.
44	70	40	
45	90	20	
46	120	30	
47	147	27	
48	185	38	
49	205	20	
50	232	25	
51	253	21	Entleerung der Kanüle, Einstellung auf
52	20	20	0.
53	45	25	
54	52	7	
55	67	15	
56	75	8	
57	86	11	
58	93	7	Allmähliche Abnahme der Pankreassekretion bei Wiederausteigen des Blutdr.

Im Stadium der Blutdrucksenkung entnommenes Blut kommt während zweier Tage nicht zur Gerinnung.

Wir sehen hier, wie nach einer gewissen Latenzzeit, in der sich die Blutdrucksenkung entwickelt, eine mächtige Pankreassekretion einsetzt, die in ihrem Ablauf genau der von Popielski für das Vasodilatin beschriebenen Sekretion entspricht. Diese wird bekanntlich durch Atropin nicht beeinflusst.

Die Pankreassekretion im anaphylaktischen Shok zeigt das gleiche Verhalten, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht.

16. III. 1912. Männlicher Hund von 12½ Kilo Gewicht, der am 29. II. 1912 eine subkutane Injektion von 20 Pferdeserum erhalten hatte. In Chloroformnarkose Laparotomie, Einführung einer Kanüle mit Millimeter-skala in den Ausführungsgang des Pankreas. Unterbindung des Magens am Pylorus zur Verhütung von Übergang von Säure in das Duodenum.

Verbindung der rechten Arteria femoralis mit dem Kymographion.

Einführung von Kanülen in die linke Arteria femoralis zur Blutentnahme in die rechte Vena femoralis zur Injektion.

Nach Ausführung der notwendigen Operationen Entfernung des Chloroforms. Gerinnungszeit des aus der Arterie entnommenen Blutes im Reagenz-gläse nach 12 Minuten 20 Sekunden.

Zeit Uhr Min. Sek.	Stand des Pankreas- saftes in der Röhre.	Saftabson- derung pro 1 Min. um Teilstriche	Bemerkungen
11,22	0		
23			
24			
25			
26	1		
27			
28			
29			
30			
31			
32	2		
32,30			Intravenöse Injektion von 12 cm ³ 1proz.
33			Lösung von Atropin. sulfur.
34			Danach Blutdrucksenkung von 124 mm
35	4		Hg auf 42 mm, nach 1 Min. 5 Sek
36	12	8	Wiederanstieg.
37	21	9	Blutdruck 92 mm Hg. Injektion von
38	28	7	12,5 cm ³ Pferdeserum.
39	31	3	Stillstand der Pankreassekretion bis 11
39,30	36		Uhr 39 Min. 30 Sek., dann plötzliche,
			starke, gleichmäßige Saftsekretion.
41	97	61	25 Sek. nach der Injektion Absinken
42	147	50	des Blutdruckes bis auf 32 mm Hg,
43	203	58	welcher Stand um 11 Uhr 41 Min.
			40 Sek. erreicht wird.
43,30	0		Wechsel der Kanüle.
44	15	15	in ½ Min.
45	37	22	
46	63	26	
47	79	16	
48	95	16	
49	101	6	
50	106	5	
51	110	4	
52			
53			
54	110		Exitus des Versuchstieres.

Während der Blutdrucksenkung, sowie aus dem Herzen nach dem Tode des Tieres entnommenes Blut bleibt drei Tage lang flüssig.

Wir sehen hier zunächst nicht nur keinen hemmenden Einfluß des Atropins, sondern im Gegenteil eine durch dieses bedingte — wenn auch nur mäßige — Pankreassekretion mit gleichzeitiger Blutdrucksenkung, wie ich das in einer früheren Arbeit¹⁾ für große Atropindosen festgestellt hatte. Die Dosis war deshalb so groß gewählt, um einen etwaigen Einfluß auf den anaphylaktischen Shok durch Atropin hervortreten zu lassen, da dieses Alkaloid nach Auer²⁾ imstande sei, den Shok bei Meerschweinchen zu verhüten.

Die Seriuminjektion ergibt jedoch ungeschwächt die charakteristische Blutdrucksenkung, Aufhebung der Blutgerinnungsfähigkeit und eine uns an dieser Stelle besonders interessierende enorme Pankreassekretion.

Atropin beeinflusst auch beim Kaninchen nicht den Ablauf des anaphylaktischen Shokes, wie der folgende Versuch zeigt.

8. III. 12. Kaninchen von 1900 g Gewicht, das am 22. I. 1912 2 cm Pferdeserum intravenös und dann am 28. I., 3. II., 9. II., 15. II. 22. II. und 27. II. je 5 cm³ subkutan erhalten hatte.

Die linke Carotis ist mit dem Kymographion verbunden.

Aus der Arterie entnommenes Blut gerinnt im Reagenzglase nach 5 Minuten.

Um 5 Uhr 22 Min. subkutane Injektion von 5 cm³ 0,1 Proz. Lösung von Atropin sulf.

6 Uhr 14 Min. 45 Sek. Injektion von 6 cm³ Pferdeserum in die rechte Vena jugularis.

Unmittelbar im Anschluß an die Injektion allmählicher Abfall des Blutdruckes von 72 mm Hg bis 0; um 6 Uhr 17 Min. Tod des Tieres.

Während der Blutdrucksenkung entnommenes Blut bleibt im Reagenzglase mehrere Tage lang flüssig.

Wenn Auer, dessen Angaben übrigens durch Mita³⁾ widersprochen wurde, Meerschweinchen durch Injektion großer Atropingaben vom anaphylaktischen Tode retten konnte, so kann dies vielleicht allein auf die Beseitigung des Bronchialkrampfes in Fällen, wo die Tiere diesem Symptome, aber nicht dem eigentlichen anaphylaktischen Tode erlegen wären, zurückgeführt werden. Vielleicht liegt aber auch, wie ich später ausführen werde, ein anderer Mechanismus vor, der den Shok verhütet. Die nur beim Meerschweinchen auf-

1) Modrakowski: Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse.

Pflügers Archiv, 1906. Bd. 114. S. 487.

2) Auer l. c. und Zeitschr. f. Immunforschg 1912. XII. Bd. 2. Heft. S. 235.

3) Mita, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1911. Bd. XI. H. V. S. 501.

tretende tödliche Lungenstarre wird von vielen Autoren als unterscheidendes Merkmal beim anaphylaktischen Shok dieser Tiere gegenüber anderen angeführt. Doch hebt H. Pfeiffer in seinem Buche: „Das Problem der Eiweißanaphylaxie“ mit Recht hervor, daß die Lungenstarre beim Meerschweinchen nur durch massige Dosen des Anaphylaxiegiftes erzeugt wird. Werden dagegen kleine verdünnte Serummengen intravenös oder interperitoneal reinjiziert, so tritt keine Lungenstarre auf, sondern der Shok verläuft genau in der gleichen Weise wie beim Hunde.“ Diese Feststellung ist von grundlegender Bedeutung, da sie den einheitlichen Verlauf der anaphylaktischen Vergiftung bei den verschiedenen Tieren erweist. Demgemäß ist der Schluß, daß eine Substanz, die am Meerschweinchen Lungenstarre hervorruft, allein auf Grund dessen als wirksamer Körper des anaphylaktischen Shoks aufzufassen sei, nicht mehr berechtigt. Das gilt besonders auch für das β -Iminazolyäthylamin. Abgesehen davon haben Januschke und Pollak¹⁾ nachgewiesen, daß der durch diese Substanz hervorgerufene Bronchialkrampf von dem durch Peptoninjektion erzeugten sich noch dadurch prinzipiell unterscheidet, daß letzterer durch Adrenalin aufgehoben werden kann, ersterer nicht. Das Symptom der Lungenstarre wird beim Meerschweinchen offenbar auch durch verschiedene andere Körper hervorgerufen, ich erwähne nur Muskarin, ohne daß man sie deswegen als anaphylaktisches Gift auffassen dürfte. Ähnlich verhält es sich mit dem von H. Pfeiffer und Mita²⁾ entdeckten Temperaturabfall der Meerschweinchen im anaphylaktischen Shok, was übrigen Pfeiffer selbst in seinem erwähnten Buche mit aller Schärfe hervorhebt. Der Temperatursturz ist zweifellos bei der vom Autor geforderten kritischen Beobachtung unter entsprechenden Bedingungen ein ausgezeichnetes und feines Reagens des anaphylaktischen Shoks. Aber er kann nicht genügen, um irgend eine Substanz, die ihn hervorruft, ohne weitere Prüfung als bei der Anaphylaxie beteiligt zu erweisen. Pfeiffer sagt selbst, daß „das Phänomen einer Temperaturerniedrigung an sich nichts charakteristisches darstellt und auf die verschiedenartigsten Agenzien, im allgemeinen auf im Sinne einer Blutdrucksenkung wirkende Gifte hin zustande kommen kann“. Diesen Ausführungen des Entdeckers des Temperaturabfalles ist in jeder Beziehung beizupflichten. Deshalb kann die Temperatursenkung am Meerschweinchen nach β -Imidazolyäthylamin selbst im Verein mit dem ebenfalls nicht ausschlaggebenden Symptome der Lungenstarre

1) Januschke und Pollak, zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Heft III. S. 204.

2) Pfeiffer und Mita, Zeitschrift f. Immunitätsforschung. N. p. 410. 1910.

noch nicht die Bedeutung dieser Substanz für die Anaphylaxie erweisen. Das wäre erst der Fall, wenn neben der Blutdrucksenkung das zweite Kardinalsymptom des anaphylaktischen Shoks, die Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes, nach Injektion von β -Imidazolylaethylamin auftreten würde. Das ist jedoch von Dale und seinen Mitarbeitern nicht bewiesen worden. Sie fanden zwar nach Injektion ihres Körpers eine Blutgerinnungszeit von 10 Minuten, während das vorher entnommene Blut nach 3 Minuten 35 Sekunden geronnen war. Dieser Unterschied ist aber natürlich gegenüber dem bei der Anaphylaxie und Peptonvergiftung tagelang andauerndem Flüssigbleiben des Blutes viel zu gering. Außerdem ist die normale Gerinnungszeit auffallend niedrig, was wohl mit der Anwendung anästhesierender Agenzien beim Versuchstiere zusammenhängt.

In eigenen Versuchen über den Einfluß des β -Imidazolylaethylamin auf die Blutgerinnung ohne Anwendung anästhesierender Mittel fand ich nicht eine Verlängerung, sondern im Gegenteil eine Verkürzung der Gerinnungszeit, besonders nach wiederholten Injektionen.

So gerann bei einem Versuche am 7. III. 1912 das Blut des Hundes in der Norm nach 10 Minuten, dagegen während der Blutdrucksenkung nach β -Iminazolylaethylamin schon nach 6 Minuten 20 Sekunden, und nach wiederholten Injektionen dieses Körpers sogar schon nach 2 Minuten 30 Sekunden und 2 Minuten 10 Sekunden.

Auf Grund der obigen Ausführungen muß zugegeben werden, daß β -Iminazolylaethylamin — selbst wenn es beim anaphylaktischen Shok eine gewisse Rolle spielen sollte — doch nicht sein alleiniger oder hauptsächlichster Auslöser sein kann, da es das Kardinalsymptom der Aufhebung der Blutgerinnung nicht bewirkt. Aus demselben Grunde kann es nicht als der ausschließliche Träger der Vasodilator- resp. Peptonwirkung angesehen werden.

Im folgenden führe ich noch einige Beobachtungen über das Verhalten der Blutgerinnung beim anaphylaktischen Shok an, Beobachtungen, die bei weiterer Ausarbeitung interessante Ausblicke auf die nach Überstehendes anaphylaktischen Shoks auftretende Immunität resp. Antianaphylaxie eröffnen dürften.

12. II. 12. Männlicher Hund von 8 Kilo 700 g Gewicht, der am 19. XI. 11 3 cm³ Pferdeserum, am 14. XII. 11 4 cm³, am 13. I. 12 und 3. II. 12 je 5 cm³ Pferdeserum subkutan erhalten hatte.

Die rechte Arteria femoralis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der linken Arteria femoralis werden die Blutproben entnommen.

Vor dem Versuch entnommenes Blut gerinnt im Reagenzglas nach 8 Minuten.

Zeit			Blut-	Blut-	Bemerkungen.
Uhr	Min.	Sek.	druck	probe	
			mmHg		
5.50,30			90		Injektion von 10 cm ³ Pferdeserum in die linke Vena femoralis. Verhalten der Blutproben am: 13. II. $\frac{1}{2}$ 11 Vorm. 14. II. $\frac{1}{2}$ 11 Vorm.
5.58			30	2	flüssig enthält Gerinnsel
6.—			24	3	flüssig geronnen
6.4,30			21	4	flüssig flüssig
9,30			25	5	
15			31	6	
20,30			40	7	flüssig } teilweise geronnen
25			43	8	
30			52	9	
36			60	10	teilweise geronnen } teilweise geronnen
41			62	11	
46			62	12	
48			68		Injektion von 10 cm ³ Pferdeserum
50 30			50	13	teilweise
56,30			42	14	geronnen
7.4			36	15	geronnen } geronnen
10			—	16	
15			41	17	
22				18	
27				19	
40			50	20	teilweise } geronnen
50				21	
8.—				22	
10			52	23	geronnen
35				24	d. gerinnt um nach Minuten
8.58			66	25	9.52 54
9.15			73	26	9.56 41
30			76	27	10.5 35
50			82	28	10.7 17
51			82		Injektion von 10 cm ³ Pferdeserum
55			82	29	10.40 45
10.12			82	30	10.50 38

Aus diesem Versuch ersehen wir zunächst, daß die während des Minimums der Blutdrucksenkung entnommenen Proben 4, 5 und 6 selbst nach zwei Tagen noch flüssig sind, während die beim Wiederanstiegen des Druckes gewonnenen Proben in einem gewissen Verhältnis zur Höhe des Blutdruckes nach ein beziehungsweise zwei Tagen wenigstens teilweise gerinnen. Die etwa 52 Minuten nach der ersten Seruminjektion um 6 Uhr 48 Minuten erfolgte zweite Einspritzung löst nochmals die Erscheinungen des anaphylaktischen Shoks

aus, wenn auch die Blutdrucksenkung nicht so tief wie vorher erfolgt und die Blutgerinnung nicht so ausserordentlich lange verzögert wird. Jedenfalls besteht zu einer Zeit, wo zwar die übrigen Erscheinungen des Shoks bereits zurückgegangen sind, aber die Gerinnbarkeit des Blutes noch stark verzögert ist, keine Immunität, keine Antianaphylaxie. Etwa zwei Stunden nach dieser Seruminjektion sehen wir das Blut wieder nach abmeßbarer Zeit — 54—17 Minuten — gerinnen. Nunmehr besteht auch Antianaphylaxie, die dritte Seruminjektion löst keinen Shok mehr aus.

Diese Beobachtung, daß die Antianaphylaxie erst eintritt, wenn das Blut seine Gerinnungsfähigkeit wieder erlangt hat, wurde noch bei zwei weiteren Versuchen gemacht. Dieser nur gelegentlich erhobene Befund ist, falls weitere Untersuchungen ihn bestätigen, von großer Bedeutung für die prinzipielle Frage, ob eine überstandene Peptonvergiftung auch gegen den anaphylaktischen Shok immunisiert und umgekehrt.

Diese Frage wurde bekanntlich von Biedl und Kraus bejaht, unter anderem erklärten diese Autoren auf Grund dessen seinerzeit den anaphylaktischen Shok für eine Pepton- resp. Vasodilatinvergiftung. Gegen diese Auffassung nahmen Manwaring¹⁾ und später Loewit²⁾ Stellung, da sie Peptonshok und anaphylaktischen Shok bei ihren Versuchen unabhängig voneinander auftreten sahen. Es ergibt sich nunmehr die Notwendigkeit, diese Versuche unter Berücksichtigung des Verhaltens der Blutgerinnung zu wiederholen. Jedenfalls zeigen meine Beobachtungen, daß auch das Überstehen des anaphylaktischen Shoks nicht vor den Folgen einer zweiten Seruminjektion schützt, solange die Blutgerinnungsfähigkeit nicht wieder-gekehrt ist.

Bestehen aber solche Beziehungen, dann ist es leicht möglich, daß auch nach Injektionen direkt in die Blutbahn von großen Dosen Atropin, Morphin und anderer Körper, die alle nach Popielski³⁾ die typische Vasodilatinwirkung auslösen, der anaphylaktische Shok nicht mehr eintritt, wenn die Injektion erst bei wiedergekehrter Blutgerinnbarkeit erfolgt. Vielleicht erklärt sich die von Auer an Meer-schweinchen festgestellte Schutzwirkung des Atropins auf diese Weise.

1) W. H. Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 8. 1911. S. 589

2) M. Loewit. Der anaphylaktische Shok und Peptonshok. Arch. f. exp. Pa. u. Pha. 1911. Bd. 65. Heft 5 und 6. S. 337.

3) Popielski. Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. Zentrbl. f. Phys. Bd. XXIV. Nr. 24. 1911.

Die Entscheidung dieser Fragen muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Zum Schluß möchte ich noch Versuche anführen, aus denen hervorgeht, daß das Plasma von ungerinnbarem während der anaphylaktischen Drucksenkung entnommenem Blute auch die Gerinnung von normalem Blute stark verzögert und zwar im Verhältnis zur Menge des zugesetzten anaphylaktischen Plasmas. Auch die hieran sich anknüpfenden Fragen bedürfen noch weiterer Bearbeitung.

Einem normalen Hunde, dessen Blut im Reagenzglase nach zwölf Minuten gerann, wurden viermal je 5 cm³ Blut entnommen und mit $\frac{1}{4}$ cm³, $\frac{1}{2}$ cm³, 1 cm³, 2 cm³ Plasma von einem im anaphylaktischen Shok befindlichen Hunde versetzt.

Blut I gerann nach 45 Minuten.

„ II „ „ 1 Stunde 4 Minuten.

„ III „ „ 4 Stunden 40 Minuten.

„ IV „ „ 10 „

In einem anderen Falle ergab sich bei der gleichen Versuchsanordnung folgendes Resultat:

Blut I gerann nach 17 Minuten.

„ II „ „ 42 „

„ III „ „ 58 „

„ IV „ „ 6 Stunden 15 Minuten.