Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Eiweiß-überempfindlichkeit.

Von Prof. Wolfgang Weichardt in Erlangen.

Die Forschung auf diesem Gebiete ist, wie auf manchem anderen seit Beginn des Weltkrieges nicht in gleichem Umfange fortgesetzt worden. Infolgedessen sind viele strittige Fragen ungeklärt geblieben und harren noch der Lösung. Immerhin lassen sich gewisse Richtlinien zur Zeit übersichtlich festlegen, wobei, dem Zwecke der vorliegenden Zusammenfassung entsprechend, auf Einzelheiten verzichtet werden soll.

Vor allem sind es in neuester Zeit Betrachtungsweisen physikalisch-chemischer Art, die sich auch hier als sehr fruchtbringend erwiesen haben.

Bekanntlich äußert sich die künstliche Ueberempfindlichkeit (nach dem von Richet erfundenen Namen Anaphylaxie genannt) darin, daß ein Organismus, auf den Reize schon einmal oder öfter eingewirkt haben, stärker reagiert als ein anderer Organismus derselben Art, auf den der gleiche Reiz zum ersten Male einwirkt. Ein einmal behandeltes Individuum nennt man „sensibilisiert“.

Zum Studium der Ueberempfindlichkeitsvorgänge war mit einer gewissen Einseitigkeit die Eiweißüberempfindlichkeit, gemessen am Meerschweinchen, bei der parenteralen, vor allem intravenösen Einspritzung herangezogen worden. Das ist erklärlich, waren doch an diesem Tiere gewisse in die Augen fallende Erscheinungen, z. B. der charakteristische anaphylaktische Shok, der starke Temperaturrückgang u. a., ferner das wichtigste Merkmal der Immunitätsforschung, die Spezifität, besonders bequem zu studieren. Diese Einseitigkeit hatte indessen auch Nachteile, insofern, als die Gesetze der Anaphylaxieforschung vielfach einzig und allein von dem Spezialfall der intravenösen Meerschweincheninjektion abgeleitet wurden.

Für die Praxis haben die ausgedehnten Beschreibungen der akut tödlich wirkenden intravenösen Meerschweincheninjektion bei einem vorher sensibilisierten Tiere die recht unangenehme Folgeerscheinung gehabt, daß seitens Fernstehender eine vielfach unbegründete Scheu vor Heilseruminjektionen Platz griff. Beim Menschen liegen die Verhältnisse, wenn Heilserum injiziert wird, wesentlich anders als beim Meerschweinchen. Ein 70 kg schwerer Mensch mußte etwa 450 ccm Serum auf einmal intravenös eingespritzt erhalten, wenn ein 300 g schweres Meerschweinchen 2 ccm erhält. Immerhin sollte man, um auch die verhältnismäßig seltenen Erscheinungen bei besonders überempfindlichen Menschen zu vermeiden, zur prophylaktischen Einspritzung von Diphtherieheils- oder Tetanusheils- oder Serum benutzen, welches von den Serumfabriken jetzt in den Handel gebracht wird, damit bei etwa später nötig werdenden Heilseruminjektionen keine gegen Pferdeeiweiß sensibilisierten Individuen getroffen werden. Hat man bereits einmal gespritzte oder mit Pferde- serum behandelte Individuen vor sich, so wird eine intravenöse In-

jektion am besten vermieden. Um allen Nebenerscheinungen des Ueberempfindlichen, die auch bei subkutaner Injektion eintreten können, aus dem Wege zu gehen, ist anzuraten, bei bereits gespritzten Individuen zunächst eine kleine Menge subkutan und nach einiger Zeit erst die Hauptmenge zu geben. Man macht das vorbehandelte (sensibilisierte) Individuum dadurch, daß ihm eine kleine Menge des Ueberempfindlichkeit erregenden Eiweißes einverleibt wird, unempfindlich (antianaphylaktisch).

Ohne diese Maßnahmen können beim sensibilisierten Menschen die bekannten Nachwirkungen des Serums (Urtikaria, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, Oedeme, Drüsenentzündungen) auftreten. Diese von Pirquet und Schick als Serumkrankheit bezeichneten Nebenwirkungen treten bei der erstmaligen Einspritzung meist nach einer Inkubationszeit von 8–10 Tagen auf und verschwinden bald wieder. Wiederholt man die Einspritzung nach 10 bis 14 Tagen, so treten diese Erscheinungen schneller, fast ohne jede Inkubation, und stärker auf. Diese „beschleunigte Reaktionsfähigkeit“ erreicht zwischen der dritten und sechsten Woche ihre Höhe.

Das Zustandekommen der Serumkrankheit und der Anaphylaxie überhaupt wurde in Anlehnung an den Mechanismus der Endotoxin-entstehung aus Bakterien, wie ihn R. Pfeiffer erforscht hatte, so erklärt, daß bei der Verdauung auch ungeformter Eiweiße paratent, d. h. nicht im Darmkanal, sondern in den Körpersäften Spaltprodukte entstehen, die giftig wirken. Findet der Abbau zu ungiftigen Endprodukten statt, so tritt keine Reaktion ein.

Wenn man annimmt, daß aus dem Bakterieneiweiß in spezifischer Weise giftige Gruppen bei der Einwirkung von Komplement und Immunkörper entstehen, so ist eine Erklärung für die verschiedenen Krankheitsbilder gegeben. Zur Erklärung des Anaphylaxiesymptomkomplexes aber hat die Abbau-theorie, deren Ausbau sich zahlreiche Forscher gewidmet haben, nicht mehr voll genügt. Mannigfache Bedenken ließen eine Ergänzung als wünschenswert erscheinen. Diese faßt schon im Jahre 1914 Doerr in seinem eingehenden Uebersichtsreferat in den Ergebnissen der Hygiene zusammen¹⁾.

Ein wichtiges Bedenken, auf das R. Pfeiffer hinweist, ist, daß jäh ein anaphylaktischer Shok beim injizierten Tier einsetzt und daß dieser nicht dadurch erklärt werden kann, daß das eingespritzte Eiweiß zu unspezifischen Bruchstücken, dem Anaphylatoxin Friedbergers abgebaut wird. Eine derartig weitgehende Fermenttätigkeit würde unbedingt längere Zeit beanspruchen. Im Reagenzglas kann man allerdings stundenlang digerieren, und es galt bisher der grundlegende Versuch, Ueberempfindlichkeitsgifte dadurch zu erhalten, daß man im Reagenzglas spezifisches Serum mit dem dazu gehörigen Eiweiß zusammenbringt, als stärkste Stütze der Abbau-theorie. Es entstehen dann Gifte, die injiziert die gleichen Erscheinungen beim unbehandelten Tiere hervorrufen, wie die Eiweiß-einspritzungen beim sensibilisierten. Diese Versuche wurden in der mannigfachsten Variation von den verschiedensten Forschern ausgeführt, aber sie können nicht mehr als voll beweisend für die Abbau-theorie angesehen werden, seitdem es Besredka Bordet, H. Sachs, P. Schmid und ihren Mitarbeitern gelang, mit Körpern nichteiweißartiger Natur, so Agar, Stärke, Inulin, die sie mit Seren zusammenbrachten, „Gifte“ zu erzeugen. Es wirkt also nach diesen Autoren die physikalische Beschaffenheit des Substrates im Sinne einer „Gifting“ auf das aktive Meerschweinchen-serum, und es können die anaphylaktischen Erscheinungen auf physikalischen Veränderungen der Gewebssäfte beruhen. Nach der Abbau-theorie entstehen umgekehrt die Gifte aus dem Eiweiß des eingespritzten Substrates, das vom spezifischen Serum abgebaut wird. Als Folge dieser physikalischen Aenderung können nach H. Sachs sekundär auch fermentative Funktionen eintreten, die aber dann nicht mehr als Folge eines Antigenabbaues aufzufassen sind, vielmehr den Ausdruck eines antolytischen Eiweißzerfalles darstellen.

Nach P. Schmidt sind die Anaphylaxiegifte des Serums leicht adsorbierbare, labile Portionen der Globuline, die z. B. von Stärkekleister, einem negativ geladenen Kolloid, ebenso wie von Bakterien, energisch adsorbiert werden. Dieser Adsorptionsprozeß geht in der Blutbahn weiter. Die Folge davon sind Strömungshindernisse im kleinen Kreislauf und Störungen des Gaswechsels durch Verstopfung kleiner Blutgefäße oder durch die Bildung von Belägen an den Zellwänden.

Dementsprechend unterscheidet Dold zwei Typen von Flockungen, die man bei Lupenbetrachtung erkennen kann. Erstens eine trübe, klebrige Flockung und zweitens eine klare Flockung. Die erstere haftet infolge ihrer größeren Viskosität leichter und fester an der Oberfläche der Endothelien, wird dort adsorbiert und bildet eher einen Wandbelag als die andere Flockungsart.

Schon vor Jahren hatte Nolf die Theorie aufgestellt, daß durch die Reaktion der Antigene²⁾ mit den anaphylaktischen Antikörpern das Gleichgewicht der Blutkolloide gestört wird und daß die dabei gesetzten Veränderungen die erste Phase der Gerinnung seien. Hierin sieht Nolf die Ursache des anaphylaktischen Shoks. Es werden vom Körper dann sofort gerinnungshemmende Substanzen produziert. In der Tat findet sich eine Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit beim Anaphylaxiesymptomkomplex. Also schon Nolf nimmt an, daß das Anaphylaxiegift aus dem Serum stammt. Hiermit geht ein Komplementschwund einher.

Auf andere Störungen physikalischer Art wies Weichardt hin, der bei Antigen-Antikörperwirkung mit dem Diffusiometer, wie

¹⁾ Berlin, Springer Bd. I S. 351 — ²⁾ Antigen hier = Ueberempfindlichkeit erregendes Eiweiß (Anaphylatoxin), mit ihm wird ein Tier überempfindlich gemacht dadurch, daß ein „anaphylaktischer Antikörper“ im Tier entsteht

später Ascoli, Traube u. a. mit dem Stalagmometer, bestimmte physikalische Veränderungen, Oberflächenprozesse demonstrieren konnte, die im Organismus an den Zellen unter Umständen zu schweren Störungen führen müssen. Ferner müssen nach diesem Autor die bei der Aufspaltung der Kolloide entstehenden Produkte, welche Volumenenergie besitzen, in der Nähe lebenswichtiger Zentren zu osmotischen Störungen und damit zu akuten Krankheitserscheinungen führen.

Die Spezifität, ein ausgezeichnetes Charakteristikum der eigentlichen Immunitätsvorgänge, fehlt auch den anaphylaktischen Prozessen nicht. Ein mit einer bestimmten Eiweißart sensibilisiertes Meerschweinchen zeigte nur auf die Injektion der gleichen Eiweißart Ueberempfindlichkeitserscheinungen. Diese Spezifität der Immunitätsvorgänge ist es, welche einer rein physikalischen Erklärung vielfach Schwierigkeiten bereitet, worauf schon Ehrlich hinwies. So nehmen denn manche Autoren struktur-chemische Vorgänge als neben den physikalischen ablaufend an, und diese Erklärung scheint auch mir am wahrscheinlichsten. Es scheint wohl möglich, daß der spezifische Abbau oder die spezifische Beeinflussung des Antigens durch den Antikörper zu Produkten führt, welche rein physikalisch in der Blutbahn ähnliche Wirkungen entfalten, wie eine Reihe chemisch indifferenten organischer und anorganischer Körper.

Gerade vom Standpunkt dieser chemisch-physikalischen Auffassung der Ueberempfindlichkeit sind alte, mit der Praxis eng verknüpfte Fragen neu zu beantworten. Es handelt sich um Krankheitsbilder, deren Zugehörigkeit zum Anaphylaxiesymptomkomplex stark umstritten wurde.

Als erste ist die Eklampsie zu nennen. Nachdem Schmorl Plazentarbestandteile im mütterlichen Kreislauf festgestellt hatte, versuchte Weichardt den oben charakterisierten Abbaubersuch im Reagenzglas, indem er Synzytialzelleneiweiß mit frischem komplementhaltigen Serum von Tieren, die mit diesem Eiweiß behandelt worden waren, im Brutschrank 15 Stunden verdauen ließ. Man erhält dann Präzipitate und Gifte, die allerdings auch in autolytisierten Plazenten zu finden sind.¹⁾

Nach Abderhalden treten nach Einverleibung von artfremdem Eiweiß in die Blutbahn proteolytische Fermente auf. Diese vermögen das Eiweiß abzubauen. Der gleiche Vorgang spielt sich nach Abderhalden auch ab, wenn körpereigenes, aber blutfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt. Dies ereignet sich während der ganzen Schwangerschaft. Durch die optische Methode und das Dialysierverfahren machte Abderhalden die Wirkung dieser Schutzfermente der Beobachtung direkt zugänglich. (Biologischer Nachweis der Schwangerschaft.) Es sei hier auf die betreffende Literatur hingewiesen.²⁾

Stellt man sich vor, daß bei gewissen Individuen durch den Abbau des Plazentareiwisses Produkte entstehen, welche im Serum physikalische Veränderungen hervorrufen und es nach H. Sachs und P. Schmidt „giften“, so kann man die Eklampsie auch nach den neueren Auffassungen zwanglos als Ueberempfindlichkeitserscheinungen registrieren.

Auch das Heufieber wurde schon seit langem von Weichardt als Ueberempfindlichkeitskrankheit aufgefaßt. Allerdings mehr als eine zelluläre Anaphylaxie. Schittenhelm und Weichardt nennen es deshalb Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica. Stellt man, den neueren Auffassungen entsprechend, die physikalischen Störungen in den Vordergrund, so ist auch hier kein Anlaß, dieser Erkrankung eine andere Entstehung zuzuweisen. Unter diesen zellulären Anaphylaxien wäre noch die Enteritis anaphylactica zu erwähnen, welche die zuletzt genannten Autoren, unabhängig von Dold, an Hunden sahen, die sie mit Eiereiweiß sensibilisierten und nach einer gewissen Zeit reinjizierten.³⁾

Die Hunde erbrachen unter heftigen Würgebewegungen; sie bekamen Stuhl drang und setzten stark blutigen, dünnflüssigen Kot ab. Bei der Sektion zeigte sich der Darm angefüllt mit einer blutig-schleimigen Flüssigkeit. An der Darmschleimhaut und den darunter gelegenen Schichten fanden sich zahlreiche miliare Hämorrhagien, die ihnen ein gerötetes, etwas gesprenkeltes Aussehen verliehen. Diese hämorrhagische Durchsetzung reichte aufwärts bis in das Mageninnere, wo die Pylorusgegend ein ähnliches Bild darbot, während der Fundus normales Aussehen hatte. Abwärts reichte die Affektion bis zur Analgegend. Am stärksten betroffen waren der obere Dünndarmabschnitt und die unteren Partien des Darms von der Ileozökalklappe ab. Allenthalben fanden sich diphtherische Auflagerungen.

Nichtsensibilisierte Hunde, die mit großen Mengen (80 ccm Eiereiweißlösung 50 %) injiziert wurden, zeigten keinerlei pathologische Erscheinungen, insbesondere am Darm keine Spur von Veränderung.

Die Theorie, daß bei nicht genügend funktionierendem Magen-darmtraktus sensibilisierende Eiweiße in das Blut übertreten und so das Individuum gegen Zuführung weiterer Eiweißnahrung der gleichen Art überempfindlich machen, sei hier nur gestreift.

Schittenhelm und Ströbel jodierten und diazotierten art-eigene Eiweiße und erzeugten damit Antigene, die bei der gleichen Tierart spezifische Ueberempfindlichkeit gegen Jodeiweiß und diazo-

tiertes Eiweiß hervorriefen. Diese Versuche stehen in Analogie zu den bekannten von Obermeyer, Pick und Landsteiner, welche fanden, daß Eiweißkörper durch Behandlung mit Jod-, Nitro-, Diazo- und anderen Gruppen ihre Artspezifität verlieren, dagegen eine neue Spezifität gewinnen. Diesen Anschauungen entsprechen die von Bruck. Dieser sieht Ueberempfindlichkeit gegen Jod als eine Art von Eiweißüberempfindlichkeit gegen Jodeiweiß an.

Endlich sei hier noch der Versuche von Uhlenhuth und anderer Erwähnung getan, die sich der Anaphylaxiereaktion wegen ihrer Spezifität auch zur forensischen Eiweißuntersuchung (Blut, Fleisch u. a.) bedienten. Zu diesem Zwecke werden Meerschweinchen mit einer Aufschwemmung der verdächtigen Blutstelle intraperitoneal sensibilisiert. Nach 2–3 Wochen gibt man die in Frage kommende Eiweißart (Menschen- oder Tiereserum) intravenös. Tritt der typische anaphylaktische Shok ein, so ist der Beweis geliefert, daß das sensibilisierende Eiweiß der Art des den Shok auslösenden angehört. Nach Uhlenhuth ist die von diesem aufs genaueste ausgearbeitete Präzipitinreaktion zum Nachweis von Menschenblut einfacher und für forensische Zwecke allein entscheidend. Dagegen ist die Anaphylaxiereaktion als Ergänzung und in Fällen, wo die Präzipitinreaktion versagt, von Wert.

¹⁾ W. Weichardt, Serologische Studien usw., Stuttgart 1905. — ²⁾ Siehe Abderhalden, Abwehrfermente, Berlin. — ³⁾ Ähnliche Symptome sah Richet als Wirkung seines allerdings an und für sich schon giftigen Aktino-Congestins und Faust seines ähnlich beschaffenen Sepsins.