(Aus der II. medizinischen Klinik der Universität in Budapest,
[Professor Jendrassik].)

Experimentelle Untersuchungen über das Asthma.

Von

Dr. Josef v. Csiky,
Privatdozent.

(Eingegangen am 22. Oktober 1920.)

Über das Wesen der Asthmaanfälle ist uns bisher nur wenig bekannt; weder die Beobachtungen der klinischen Symptome noch das Resultat einzelner Versuche konnten darüber genaue Aufklärung bieten.

Die auffallendsten Erscheinungen der Asthmaanfälle sind: Volumen pulmonum auctum, reichliche Sekretion, für Asthma charakteristische Dyspnöe und bemerkenswert ist, daß trotz alldem Cyanose nicht vorhanden ist.

Nach allgemeiner Auffassung werden diese Symptome durch Bronchialkrampf verursacht. Diese Annahme wurde durch die vielen Versuche der neueren Pharmakologie bestärkt: durch die Ausübung der elektrischen Reizungen des Vagusstammes entstehen Bronchialkrämpfe und asthmaartige Zustände, welche durch Atropin behoben werden; auch Asthmaanfälle werden durch Atropin gestillt. Die rasche anti-vagotonielle Wirkung des Adrenalins zeugt für diese Annahme. Die Erklärung hierfür finden wir in den anderwärts beobachteten analogen Wirkungen: die durch chemischen Reiz der Oculomotoriusendigungen verursachten engen Pupillen werden durch Reizung des Nacken-Sympathicus oder durch Adrenalin ausgedehnt; die ganz gering gewordene Atmungsveränderung des mit Muscarin vergifteten Tieres, wird durch Adrenalin noch über das Normale vergrößert. Der durch die Reizung des Vagus verursachte Bronchialkrampf wird demnach durch den erhöhten Tonus des erweiternden Sympathicus besiegt.

Ich selbst habe in den histologischen Schnitten der Lungen von — in anaphylaktischem Schock verendeten Meerschweinchen gesehen, daß die Lumen der Bronchien eng, die der Alveolen dagegen außergewöhnlich erweitert, die Wände ziemlich dünn geworden waren.

Neben diesen Beweisen sprechen zwei Umstände gegen die wesentliche Rolle des Bronchialkrampfes: der eine ist das gänzliche Fehlen der Cyanose. Diese pflegt sich immer einzustellen, wenn die Luft in den Luftröhren Hindernisse jedweder Art findet. Der andere Umstand ist

die Ausdehnung der Lungen, welchen wir damit nicht erklären können, daß die Verengung der Bronchien das Eindringen der Luft in die Lungen verhindert hätte. Dieser Umstand müßte ja im Gegenteil das Volumen der Lungen verringern. Um diesen Widerspruch zu vermeiden, hat man angenommen, daß durch die Verengung der Bronchien ein Teil der Luft in den Lungen zurückgeblieben ist, und man meinte, daß die Bronchien bei dieser Gelegenheit wie Klappen funktionieren, welche nur der herausströmenden Luft Hindernisse in den Weg legen, d. h. der Mechanismus der Atmung eine derartige ist, daß bei der Einatmung mit Hilfe der Muskeln etwaige Hindernisse leichter überwunden werden, wie bei der meistens in passivem Zustand vor sich gehenden Ausatemungsperiode. Die Naivität dieser Annahme wird uns klar, wenn wir bedenken, daß auf diese Weise die Lunge endlich bersten müßte; außerdem haben die Untersuchungen von Staehelin und Schütze¹⁾ bewiesen, daß das Volumen der Atmung während des Asthmaanfalles vollkommen normal ist, das uns das Fehlen der Cyanosis leicht verständlich macht; es spricht aber entschieden gegen die Möglichkeit, daß der Bronchialkrampf einerseits die Ausdehnung der Lunge und andererseits die charakteristische Atmung verursacht.

Eine andere Auffassung stellt die ausgiebige Sekretion der Atmungswege in den Vordergrund. Demnach wäre Asthma der Urticaria, dem angioneuritischen Ödem oder der nervösen Kolitis analog. Die akute Anschwellung und das klebrige Sekret der Schleimhaut sollten die Verengung der Luftröhren verursachen. Die Anfälle beschwichtigende Einwirkung des Atropins wäre uns durch das Aufhören der Sekretion verständlich, trotzdem es schwer erklärlich ist, daß das Atropin den Anfall beinahe augenblicklich zum Stillstand bringt. Denn wenn es auch die Funktion der Bronchialdrüsen behindert, die angesammelte, beträchtliche Menge des Sekrets, welche die Atmung in so großem Maße hemmte, kann in einem Augenblick nicht aus den Atmungswegen verschwinden. Noch weniger können wir auf diese Weise die Wirkung des Adrenalins verstehen, denn darüber, daß Adrenalin die Bronchialsekretion verringern würde, haben wir gar keine Erfahrungen, im Gegenteil zeugt alles, was wir über die Wirkung des Adrenalins wissen, gegen diese Möglichkeit. Auf die Wirkung des Adrenalins scheiden die Speicheldrüsen ein dickes, klebriges, sog. sympathisches Sekret aus; nach unseren bisherigen Erfahrungen jedoch sind die Eigenschaften der Bronchialdrüsen denen der Speicheldrüsen sehr ähnlich. Wir könnten annehmen, daß das Adrenalin vielleicht durch die aderverengende Wirkung die angebliche Anschwellung der Schleimhaut beeinflusst. Dem steht jedoch der Umstand gegenüber, daß das Adrenalin gerade in den Lungen keine Verengung der Adern verursacht, sondern im Gegenteil, das hindrängende

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Medizin. 75. 1912.

Blut die Lungenadern passiv dehnt, demnach Blutstauung verursacht. Übrigens haben, unserer Erfahrung nach, weder Atropin noch Adrenalin auf Urticaria-Wirkung, und wir wissen nicht, wie diese bei angioneurotischem Ödem wirken. So viel steht fest, daß diese Auffassung uns nicht besser aufklärt als die Annahme des Bronchialkrampfes, und sie insbesondere die Erweiterung der Lungen nicht erklärt.

Die Lungenweiterung zählt daher, da sie zu den Folgeerscheinungen nicht gerechnet werden kann, zu den primären Symptomen und gibt die dritte Erklärung des Asthmaanfalles; auch wir haben tatsächlich diese Annahme als die am besten entsprechende gefunden.

Die Lungenweiterung kann klinisch festgestellt werden und ist demnach nicht bloß Annahme, wie der Bronchialkrampf. Das asthmatische Atmen ist eigentlich eine akut entstandene emphysematische Atmung, ist doch für Emphysem hauptsächlich das verlängerte Ausatmen charakteristisch. Bei Emphysem bleibt aber die Alveoluswand stets rigid, ihre pathologischen Veränderungen können wir anatomisch verfolgen, das Absterben der elastischen Fasern hat naturgemäß die schlechte Funktion des verdorbenen Mechanismus zur Folge. Wie ist es aber erklärlich, daß gesunde Alveoluswände schlecht funktionieren, daß bei gesunden elastischen Fasern die Wand rigid bleibt und nicht zusammenfällt?

Wenn wir auf die einfache Tatsache denken, daß der Lungenalveolus kein toter Ballon ist, sondern einen lebenden Bestandteil bildet, demnach geradeso, wie jeder kleinste Teil unseres Körpers unter Nerveneinfluß steht, so werden wir die ohne sichtbar pathologischer Veränderung in Erscheinung tretende Funktionsstörung gleich annehmbar finden.

All diese intimen Funktionen können im Menschen unmöglich beobachtet werden, die vielen Analogien aber, die zwischen Asthmaanfällen und bei anaphylaktischem Schock, besonders bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens festgestellt sind, geben uns das Recht zur Annahme, daß wir aus den Ergebnissen dieser Tierversuche auch auf Asthmaanfälle Folgerungen ziehen können.

Während ich mich mit den auffallendsten dieser Analogien, der Ähnlichkeit einzelner ätiologischer Momente, dem Volumen pulmonum auctum, der anfallstillenden Wirkung des Adrenalins und des Atropins beschäftigte, kam ich durch Zufall zu einer derartigen Erkenntnis bezüglich des Mechanismus der Asthmaanfälle, welche bekanntzugeben ich als nötig erachte.

Lohman beschrieb in einem seiner Arbeiten, daß anaphylaktischer Schock bei tracheotomisierten Tieren nicht vorkommt. Seiner Meinung nach ist der bei Meerschweinchen beobachtete Erstickungstod durch Larynxkrampf verursacht. Diese Behauptung war von großer Bedeutung, denn hierdurch wären wir um die wichtigste Analogie des Asthma-

anfalles und des anaphylaktischen Schockes gekommen; denn das wissen wir schon lange, daß bei Asthmaanfällen kein Kehlkopfkrampf auftritt.

Wir hatten Lohmanns Versuche wiederholt. Bei dem mit Eiweiß sensibilisiertem Meerschweinchen habe ich die Tracheotomie vorgenommen. Nach Einführung und Fixierung des Trachealkanüls, haben wir in die Vena jugularis wieder Eiweiß eingeführt. Das Tier ist auf gewöhnliche Art in anaphylaktischem Schock binnen einiger Minuten an Atemlähmung zugrundegegangen. Bei Öffnen des Brustkorbes haben wir die bekannte, bis zum Bersten angefüllte Lunge vorgefunden. Lohmanns Behauptung hat sich folglich als falsch bewiesen. Auf die Trachealkanüle habe ich nunmehr mit Gummiverbindung eine Lieberg-Spritze befestigt und war bemüht, die in der Lunge gebliebene Luft herauszusaugen; der Stoppel ist aber so heftig zurückgeprallt, daß sogar meine Spritze zerbrach. Durch das Saugen ist daher ein Vakuum entstanden. Mein erster Gedanke war, daß der Versuch für einen Bronchialkrampf zeugt. Im folgenden habe ich jedoch beobachtet, daß ich in dieses, für das Saugen so gut geschlossene System, durch die Kanüle ganz leicht Luft einblasen und diese eingeblasene Luft ohne Hindernis quantitativ wieder entfernen kann; sobald jedoch die Lunge auf ihr vorheriges Volumen zurückgefallen ist, war das Herausholen der Luft (trotz des großen Luftinhaltes) nicht mehr möglich. Der Umstand, daß aus dem anaphylaktischen Volumen die eingeblasene Luft herauszupumpen ist, beweist, daß wenn Bronchialkrampf auch vorhanden ist, wie wir dies auf den histologischen Präparaten selbst gesehen haben, dieser nicht die wesentliche Ursache des Erstickens bildet. Wir müssen aus dem Versuch darauf folgern, daß die Alveoluswand der anaphylaktischen Lunge rigid geworden ist und daß dieser Alveolus einer Erweiterung zwar fähig ist, aber auf ein geringeres Volumen als der des aufgeblasenen Zustandes nicht reduzierbar ist.

Die Frage war nun, ob diese Verhältnisse für den anaphylaktischen Schock charakteristisch sind?

Ich habe diesen Versuch mit einem normalen Tier wiederholt. Nach Einführung und Fixierung des Trachealkanüls, ließ ich das Tier verbluten. Beim Öffnen des Thorax kollabieren die Lungen in gewohnter Weise. Zur Trachealkanüle haben wir eine Lieberg-Spritze angepaßt und waren bemüht, aus der Lunge Luft herauszusaugen: der Kork schnellte geradeso zurück wie beim früheren Versuche. Ist vielleicht keine Luft darin? Die Lungenluftprobe war doch positiv und es ist doch eine alte Geschichte, daß, wenn wir auch die Lungen grob zerbröckeln, die Luftprobe doch positiv bleibt. Demnach ist auch hier die Alveoluswand in gewissem Kontraktionszustand, welcher weder durch den von außen eindringenden starken Druck noch durch das von innen wirkende starke

Saugen beeinflußt werden kann. Blasen wir jedoch in diese Lunge Luft ein, so können wir diese quantitativ herausholen.

Wir finden demnach bei normalen Lungen dieselben Eigenschaften, wie bei den anaphylaktischen: in beiden Fällen ist die Alveoluswand an einer Seite rigid, mit dem Unterschied, daß bei Anaphylaxie das Ausgangsvolumen größer ist; demzufolge spielt sich der ganze Vorgang auf höherem Niveau ab.

Diese Versuche, welche ich oft wiederholt habe, beweisen, daß der Kontraktionszustand der elastischen Fasern der Lunge des anaphylaktischen Meerschweinchens unter dem Einfluß des Anaphylatoxins sich verändert, die Lunge also auf ihr ursprüngliches Volumen nicht zurückgeht und die Atmungsbewegung mit größerer Menge Reserverluft vollzogen wird.

Die Frage war nun, auf welche Weise diese Ausdehnung der Lunge zustande kommt.

Zur Lösung dieser Frage habe ich folgenden Versuch gemacht: An einem sensibilisierten Tier habe ich unmittelbar vor der zweiten Impfung einen halbseitigen künstlichen Pneumothorax hervorgerufen, worauf die Lunge kollabierte und an dem Atmen nicht teilnahm. Einige Minuten nach der zweiten intravenösen Injektion ist das Tier unter Symptomen anaphylaxischer Krämpfe umgekommen. Durch die Öffnung des Pneumothorax schien sich die kollabierte Lunge noch während der Krämpfe zu dehnen. Die Sektion ergab, daß sich diese früher kollabierte Lunge, wenn auch nicht in gleichem Maße wie die anderseitige, wesentlich ausgedehnt hat, welchen Umstand wir nicht anders erklären können, als daß sie sich auf die Einwirkung des Anaphylatoxins ausgedehnt hat, die Luft durch die Trachealkanüle einatmend. Mit dieser Lunge den früheren Versuch wiederholend, erhielt ich das gleiche Resultat; d. h. man konnte aus derselben die Luft nicht herausaugen, die nachträglich eingeblasene Luft konnte ich jedoch quantitativ wieder herausholen.

Laut der obenerwähnten Analogie können diese Versuchsergebnisse auch zur Erklärung der asthmatischen Zustände übertragen werden; der Umstand, daß sowohl bei Anaphylaxie wie bei Asthma die Arzneien auf die Nervelemente momentan einwirken, läßt darauf schließen, daß die elastischen Fasern, welche wir bisher als passiv wirkende Gebilde betrachtet haben, unter dem Einfluß des Nervensystems stehen.

Aus meinen Versuchen geht demnach hervor, daß wir uns bei der Erforschung der Ursache der Asthmaanfälle mit einem weiteren Faktor, den elastischen Fasern zu beschäftigen haben, dessen Innervationsuntersuchung bei der Feststellung des Mechanismus der Asthmaanfälle von großer Wichtigkeit wäre.