

Erworbene Antigentoleranz und Anaphylaxie

Von PLUTARCO NARANJO und ENRIQUETA DE NARANJO

Aus der Abteilung für Pharmakologie; Universidad Central und Lab. L. I. F. E., Quito/Ecuador

Mit 2 Abbildungen

Medawar (1–4) und *Burnet* (5–9) haben neben anderen Autoren auf experimenteller Basis den Begriff der „immunitären Toleranz“ entwickelt; außerdem hat *Burnet* eine neue Inmunitätstheorie formuliert, die er Klonal-Selektion nennt.

Wenn man einem fetalen oder neugeborenen Tier Zellen eines anderen Tiers gleichen Zustandes von einem Zelltyp, der direkte Beziehung zur Antikörperproduktion hat, etwa Lymphozyten oder Suspensionen von Milzgewebe, einspritzt, entwickelt sich nach den Angaben obiger Autoren in einem solchen Tier ein Zustand von „immunitärer Resistenz“. Dieser erlaubt ihm dann Transplantate von Haut oder anderen Geweben des Tiers anzunehmen, das die Lymphozyten oder Milzzellen gespendet hatte. Nach *Burnets* Theorie (8–10) können Tiere im Embryonalzustand Zellen oder Gewebe eines andern Tiers aufnehmen ohne Antikörper zu bilden, die diese zerstören würden, während dies im erwachsenen Zustand der Fall ist, wo Heterotransplantate nicht angehen. Wenn aber der embryonale Organismus gelernt hat, die Zellen eines andern Embryos wie eigene Zellen zu behandeln, wird er im erwachsenem Zustand den Geweben des Spenders mit der gleichen Toleranz begegnen.

Medawar (3–4) und andere Autoren haben den Begriff der „immunitären Toleranz“ auf Phänomene ausgedehnt, die sich nicht nur auf Zellen beziehen, sondern auch auf andere Antigene wie Proteine und Polysaccharide der Pneumokokken.

Atopische und anaphylaktische Phänomene, die auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen, besitzen in bezug auf die Antigenreaktion eine enge Beziehung zum Inmunitätsbild.

Auf dem Erwähnten basiert vorliegende Arbeit; es soll nach Möglichkeit ein Toleranzzustand gegenüber heterologen Proteinen bei Meerschweinchen erreicht werden, d. h. bei einer Spezies, die sich besonders leicht in einen anaphylaktischen Zustand versetzen läßt.

Material und Methode

Neugeborenen Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurde subkutan eine Einführungsdosis von Hühnereiweiß (0,1 ml pro Tier) eingespritzt. Es wurden verschiedene Tiergruppen gebildet. Jede dieser Gruppen erhielt die Einführungs- oder Sensibilisierungsdosis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Geburt: die erste Gruppe innerhalb der ersten zwölf Stunden, die zweite zwischen 12 und 24 Stunden, die dritte 72 Stunden nach der Geburt.

Die Provokationsdosis (0,2 ml Hühnereiweiß pro Tier) wurde in eine Jugularis externa je nach der Tiergruppe zwischen dem 21. und 25. Tag, dem 25. und 30. Tag und dem 30. und 35. Tag nach der Einführungsdosis gespritzt. Zur Kontrolle wurden auch erwachsene Tiere beiderlei Geschlechts sensibilisiert.

Um den Blutdruck und die Atmung während des anaphylaktischen Schocks zu verfolgen, wurden die innerhalb von zwölf Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tiere sowie eine Gruppe in erwachsenem Alter sensibilisierter Tiere mit Urethan (1 gm/kg Gewicht intraperitoneal) anästhesiert; Kanüle in Karotis, Druckregistrierung mit Quecksilbermanometer. Zur Atmungsregistrierung sowie teilweise eine Luftröhrenkanüle, teilweise ein Kautschukluftschlauch um den Thorax, in beiden Fällen in Verbindung mit einer Marey-Kapsel verwandt. In eine der Jugularvenen wurde ein Polyäthylenschlauch zur Injektion der Provokationsdosis eingeführt.

383/1

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig
Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig

Allergie und Asthma

Korrektur 15. 8. 1961

Ergebnisse

Anaphylaktischer Schock mit schneller Todesfolge: Bei den Kontrolltieren, in Narkose oder nicht narkotisiert, trat der typische anaphylaktische Schock ein; Initialer Blutdruckabfall unmittelbar nach der Injektion der Provokationsdosis. Dieser Abfall erfolgt nach Injektion irgend eines heterologen Proteins und ist folglich kein Zeichen von Anaphylaxie. Dieses Phänomen dauert nur wenige Sekunden, und als Manifestation einer anaphylaktischen Reaktion steigt jetzt der Blutdruck bis auf 20 oder 30 mm über das normale Niveau, wie aus Figur 1 zu ersehen ist; der Druck bleibt hoch während der ersten Minute, fällt aber in der zweiten bis auf Null. – Was die Atmung betrifft, so wird der Luftstrom trotz angestrebter Atmung des Brustkorbs und Zwerchfellkrampf (11) des Tiers in dieser Zeit blockiert infolge starker Vasokonstriktion; die Registrierung zeigt horizontalen Verlauf. Das Tier stirbt innerhalb von drei Minuten.

Bei den kurz nach der Geburt sensibilisierten Tieren trat innerhalb von drei Minuten tödliche anaphylaktische Reaktion bei einem viel kleineren Teil der Tiere auf als bei den in erwachsenem Alter sensibilisierten, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist. Bei den in den ersten zwölf Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tieren war die Sterblichkeit 20 bis 25%, während sie bei den Kontrolltieren 90 bis 95% war. Die Differenz ist statistisch signifikativ: $P = < 0,01$. Bei den zwischen 24 und 72 Stunden nach der Geburt sensibilisierten Tieren war die Sterblichkeit größer als bei den Zwölfstundentieren, aber die Differenz gegenüber den Kontrolltieren war noch signifikant.

Tabelle 1
Tödlicher anaphylaktischer Schock bei Meerschweinchen
sensibilisiert kurz nach der Geburt oder in erwachsenem Alter

Sensibilisierungsdosis: Stunden oder Tage nach der Geburt	Tot/im ganzen					
	Provokationsdosis: Tage nach Einführungs- (Sensibilis.)-Dosis					
	21 bis 25 Tage		25 bis 30 Tage		30 bis 35 Tage	
		Sterblichkeit %		Sterblichkeit %		Sterblichkeit %
In den ersten 12 Stunden	1/4	25	1/6	20	1/4	25
In 24 Stunden	2/4	50	—	—	—	—
In 72 Stunden	3/6	60	—	—	—	—
Erwachsene Tiere:						
in Narkose	9/10	90	—	—	—	—
nicht in Narkose	17/18	95	—	—	—	—

Abgeschwächte anaphylaktische Reaktion: Bei den kurz nach der Geburt sensibilisierten Meerschweinchen, die nicht innerhalb von drei Minuten nach der Provokationsdosis starben, zeigte sich eine abgeschwächte anaphylaktische Reaktion. Die Blutdruck- und Atmungsveränderungen waren qualitativ denen beim tödlichen Schock ähnlich, also initialer Blutdruckabfall, dann Anstieg über das Ausgangsniveau; aber statt eines heftigen Absturzes auf Null – wie in den Kymogrammen der Figur 2 ersichtlich – kehrt der Druck bei diesen Tieren langsamer auf das Normalniveau oder etwas darunter zurück und bleibt so während zwei bis drei Stunden und mehr. Was die Atmung betrifft, ist sie anfangs beschleunigt mit verminderter Höhe der Ausschläge, was auf eine mäßige Bronchokonstriktion hindeutet; hiernach kehrt die At-

mung auf normale Höhe und Frequenz zurück oder auch auf einen gewissen Grad von Bradypnoe. Von den innerhalb der ersten zwölf Stunden sensibilisierten Meerschweinchen überlebten 23% 24 Stunden oder mehr, während weitere 23% in den ersten drei Minuten und 54% in zwei bis drei Stunden nach der Provokationsdosis starben. Bei letzteren senkte sich der Blutdruck in der letzten Stunde des Lebens zunehmend, ebenso wie die Atmung an Höhe und Frequenz nachließ bis zum Tode in Kollaps.

Autopsiebefunde: Bei den Kontrolltieren, also den in erwachsenem Alter sensibilisierten, waren die Lungen stark gebläht. Bei den Meerschweinchen, die nach abgeschwächtem anaphylaktischem Schock starben, lag eine spärliche Lungenblutung vor, die nicht immer beide Lungen völlig umfaßte. Um quantitativ den Grad des Emphysems zu bestimmen, wurde ein Stück Lunge von 1 gm Gewicht entnommen, mit verschiedenen Gewichten versehen, um das Minimalgewicht festzustellen, mit dem das Lungenstückchen in destilliertem Wasser untersank. Zum Vergleich wurden Normaltiere, die durch Nackenschlag getötet waren, und eine Gruppe von Meerschweinchen herangezogen, getötet durch Histaminschock nach einer intravenösen Dosis von 1 mgm/kg/Körpergewicht. Die Resultate dieser Bestimmung sieht man in Tabelle 2. Zum Lungenstück des im Histamin- oder anaphylaktischen Schock gestorbenen Tieres muß man ein Gewicht anhängen, das etwa 70 bis 80% höher sein muß als das Eigengewicht, bis es sinkt. Diese Ziffer ist wohl das Maß des höchsten Emphysemgrades, der sich beim Meerschweinchen erreichen läßt. Die Werte bei den in abgeschwächtem Schock gestorbenen Tieren weisen auf eine mäßige Lungenblähung hin, so daß eine andere Todesursache bei diesen innerhalb von drei Minuten gestorbenen Tieren angenommen werden muß.

Tabelle 2

Indirektes Maß des Lungenemphysems

Gewicht, das einem Gramm Lunge zugeführt werden mußte, um es in destilliertem Wasser zu versenken

	Zahl der Tiere	Zugefügtes Gewicht		Emphysem
		Mittel	Standardabweichung	
Normale Meerschweinchen . . .	10	1,05	0,06	nicht vorhanden
Meerschweinchen, im Histaminschock gestorben (1 mgm/kg i. v.)	15	1,81	0,11	starkes Emphysem
Meerschweinchen, im anaphylaktischen Schock gestorben (innerhalb von 3 Minuten nach der Provokationseinspritzung) . . .	20	1,72	0,12	starkes Emphysem
Meerschweinchen mit verzögertem Tod (nach 2 bis 5 Stunden) nach leichtem anaphylaktischen Schock	10	1,28	0,08	leichtes Emphysem

Diskussion

Obleich die Resultate dieser Arbeit nur auf wenigen Tieren beruhen und nur einen Vorversuch in einer in Angriff genommenen Versuchsreihe darstellen, erlauben sie doch anzudeuten, daß der Begriff der „immunitären Toleranz“ auf anaphylaktische Erscheinungen ausgedehnt werden kann, d. h. daß man eine gewisse Resistenz oder

Toleranz gegenüber einem heterologen Protein erzielen kann, wenn man in einer frühen Lebensperiode einen tierischen Organismus in Kontakt mit diesem Protein bringt. Vielleicht wäre bei Injektion der Einführungsdosis bei Föten vor der Geburt die Toleranz noch größer und würde sich später kein anaphylaktischer Schock, auch nicht in abgeschwächter Form, erzielen lassen.

In schnell tödlich verlaufenen anaphylaktischen Schock spielt das Histamin die führende Rolle. Die anaphylaktische Bronchokonstriktion, die Asphyxie, Emphysem und den Tod des Tieres verursacht, kann durch eine einfache intravenöse Histamininjektion produziert werden. Die Meerschweinchen, die später infolge abgeschwächten anaphylaktischen Schocks sterben, zeigen nicht das Bild akuter Asphyxie und haben nur ein mäßiges Emphysem. In der Endphase dieser Tiere steht an erster Stelle der Kreislauf- und Atmungskollaps. Bei diesem abgeschwächten Schock spielt möglicherweise eine andere Substanz eine Rolle als Histamin.

Zusammenfassung: Um festzustellen, ob der Begriff der „immunitären Toleranz“ sich auf die anaphylaktischen Phänomene ausdehnen läßt, wurden mit Eiereiweiß Sensibilisierungen bei neugeborenen Meerschweinchen vorgenommen und die Provokationsdosis zwischen dem 21. und 35. Tage nach der Sensibilisierungsdosis injiziert. Nur in 20 bis 25% dieser Meerschweinchen kam es zu einem plötzlichen tödlichen Schock, wie er sich in 90 bis 95% der Kontrolltiere (in erwachsenem Alter sensibilisiert) einstellte. Die Differenz ist statistisch signifikant. Bei den Meerschweinchen, bei denen es nicht zum schnell eintretenden Schock kam, wurde eine abgeschwächte Reaktion hervorgerufen und 54% dieser Tiere starben erst nach zwei bis drei Stunden, während der Rest 24 Stunden überlebte. Diese Meerschweinchen zeigten nur eine mäßige Bronchokonstriktion und Emphysem, und die Todesursache ist wahrscheinlich eine andere als beim Asphyxietod innerhalb von drei Minuten.

Summary: In order to find out, whether the conception of "immunitary tolerance" can be extended also to anaphylactic phenomena, newly born guinea-pigs were sensitized with albumin of eggs, and the provocation dose was injected between the 21th and 35th day after the injection of the sensitization dose. Only in 20-25% of these guinea-pigs a sudden lethal shock occurred, such as occurred in 90-95% of the control animals (sensitized in adult age). The difference is statistically significant. In the guinea-pigs, where the sudden lethal shock did not occur, a weakened reaction was caused, and 54% of these animals died only after 2-3 hours, while the others survived for 24 hours. The guinea-pigs showed but a moderate bronchoconstriction and the cause of their death is probably another one as with the death from asphyxia within 3 minutes.

Literatur

- (1) *Medawar, P. B.*: The Uniqueness of the Individual. Methuen and Co., Ltd., Londres 1957.
- (2) *Brent, L. and P. B. Medawar*: Recent Progress in Microbiology, Proc. Intern. Congr. Microbiol., 7th Congr., Stockholm 181, 1958-1959.
- (3) *Medawar, P. B.*: Cellular Aspects of Immunity, Ciba Foundation Symp. 134 (1960).
- (4) *Ders.*: Science 133, 303 (1961).
- (5) *Burnet, F. M.*: Brit. Med. J. 5153, 645 (1959).
- (6) *Ders.*: Brit. Med. J. 5154, 720 (1959).
- (7) *Ders.*: Theories of Immunity. Perspectives in Biol. & Med. 3, 447 (1960).
- (8) *Ders.*: Sc. Am. 204, 59 (1961).
- (9) *Ders.*: Science 133, 307 (1961).
- (10) *Ders.*: The Clonal Selection Theorie of Acquired Immunity. The Abraham Flexner Lectures. Vanderbilt University Press, 1959.
- (11) *Naranjo, P.*: Gaceta Méd. 6, 200 (1951).

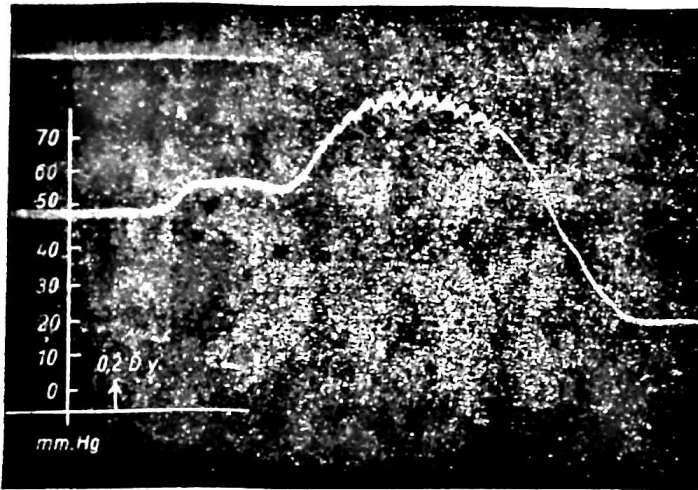


Abb. 1.

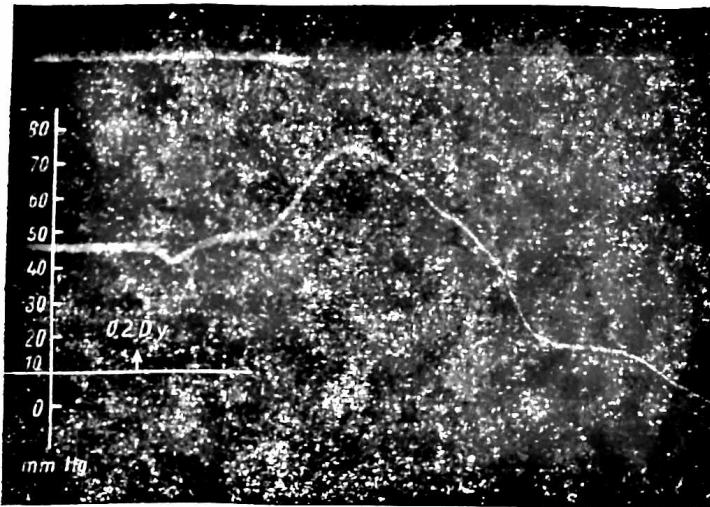


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Registrierung des tödlichen anaphylaktischen Schocks.

Abb. 1. Meerschweinchen von 450 gm Gewicht. Abb. 2. Meerschweinchen von 425 gm Gewicht.

Beide vor 21 Tagen sensibilisiert.

Das Datum zeigt den Zeitpunkt der intravenösen Injektion der Provokationsdosis mit Eiereiweiß an.

Oben: Registrierung der Atmung mit Luftröhrenkanüle. Unten: Registrierung des Blutdrucks (gemessen in mm Hg)

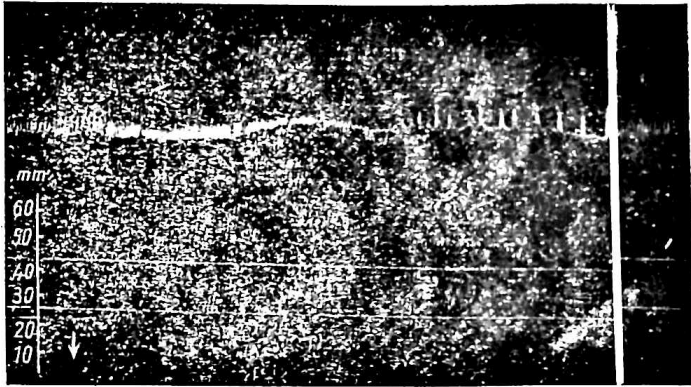


Abb. 3.

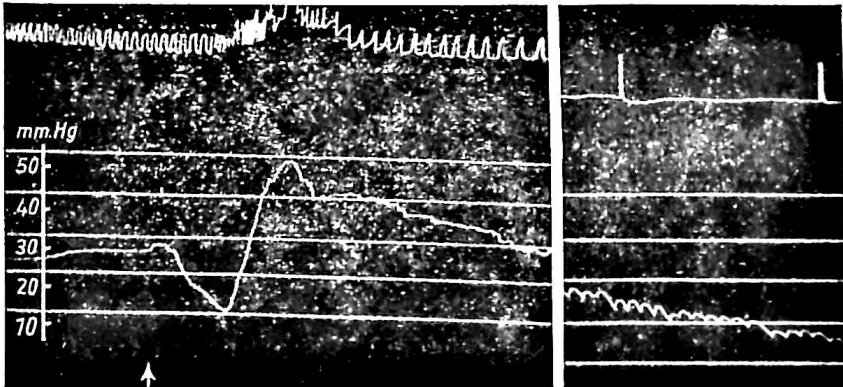


Abb. 4.

Abb. 3 und 4. Registrierung des abgeschwächten anaphylaktischen Schocks.
Meerschweinchen von 220 gm Gewicht, innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt sensibilisiert.

Oben: Registrierung der Atmung mit Luftschlauch um den Brustkorb.

Unten: Registrierung des Blutdrucks. Die Pfeile zeigen den Zeitpunkt der Injektion der Provokationsdosis an
(25 und 30 Tage bzw. nach der Geburt).

Injektion hin; bei II; 1 Stunden nach I; bei IV: Endphase von I.