

ANAFYLAKTISK SJOKK

Av PETER F. HJORT

(Fra: Medisinsk avdeling A, Rikshospitalet.
Sjef: Professor, dr. med P. A. Owren.)

T. norske Lægeforen. 1966, 86, 712-716.

Historikk. I immunologiens barndom lærte man å beskytte — eller *immunisere* — mot gifter eller sykdommer ved å tilføre ganske små doser av det agens man ville beskytte seg mot. På denne måten oppsto begrepet profylakse, avledet av det greske ord *phylaxis* (beskyttelse).

Under arbeid med å immunisere hunder mot giften fra sjøanemoner oppdaget imidlertid Portier & Richet i 1902 (14) at enkelte ganger hendte det stikk motsatte: en ny dose hadde mye sterkere virkning enn den første. Den første dosen hadde *sensibilisert* hundene, og en ny dose utløste en stormende, dødelig reaksjon som de kalte *anafylaksi*, det vil si det motsatte av beskyttelse. Senere har immunologien kjempet med dette paradoks: immunisering kontra sensibilisering, profylakse kontra anafylaksi (13).

Definisjon. Ordet anafylaksi brukes i to forskjellige betydninger. *Klinisk* betegner det en voldsom og akutt innsettende allergisk reaksjon som først og fremst ytrer seg ved åndenød og sjokk. *Immunologisk* betegner det én av de fire grunnleggende reaksjonstyper innen immunologien, nemlig reaksjonen mellom et antigen og et antistoff som på forhånd er absorbert til overflaten av vevs-celler (5). Disse to betydninger er ikke identiske, idet det anafylaktiske sjokk også kan skyldes en annen immunologisk reaksjonstype, nemlig reaksjonen mellom fritt sirkulerende antistoff og antigen. Eksempel på den første type er det anafylaktiske sjokk som fremkalles av en enkelt injeksjon av hesteserum hos en pasient med hesteallergi. Eksempel på den annen type er et tilsvarende anafylaktisk sjokk som skyldes injeksjon av hesteserum

hos en pasient som tidligere er sensibilisert ved gjentatte injeksjoner med dette serum (16).

Patogenese

Det anafylaktiske sjokk skyldes en biokjemisk flodbølge som utløses av en akutt immunologisk katastrofe, omtrent som flodbølgen fra et jordskjelv. Det er mange ukjente i denne reaksjon, men det er likevel mulig — og nødvendig — å gi en forenklet fremstilling som kan danne grunnlaget for behandlingen.

Jeg skal først omtale den ene hovedmekanisme, *den anafylaktiske reaksjonstype*. Det er praktisk å dele hendelsesforløpet her i fire faser (2) som riktignok griper over i hverandre; hele reaksjonen kan avspilles på mindre enn ett minutt.

1. *Membranreaksjonen.* Den første fase er en reaksjon mellom antigen og antistoff på celleoverflaten, og det er tre komponenter i denne reaksjon.

Antistoffet produseres av plasmacellene, sirkulerer fritt i blodet og absorberes på vevscellenes overflate. Ikke alle antistoffer absorberes til celleoverflater, men enkelte individer produserer antistoffer som har denne evne til absorpsjon. Denne egenskap er genetisk bestemt, og den ytrer seg klinisk ved en høy frekvens av astma, rhinitt, urticaria og eksem. Slike individer kalles *atopiske*, det vil si påfallende eller eiendommelige. Antistoffene kalles atopiske antistoffer eller reaginer (3, 16). Reaginene kan ofte påvises ved hudprøver hvor de gir en karakteristisk urtica-reaksjon, men de kan ikke påvises ved vanlige in vitro metoder. Sannsynligvis dreier

det seg om antistoffer av spesiell struktur tilhørende gamma-A-globulinene (11).

Vevscellene er normalt omgitt av en proteinfilm, og det er sannsynlig at reaginene konkurrerer med andre gamma-globuliner om plassene i denne filmen, altså på selve celleoverflaten. Ikke alle celler synes å ha denne tendens til å absorbere reaginer. De røde blodlegemer gjør det for eksempel ikke, mens mange mesenchymale celler i blodkar, tarm og lunger gjør det. Det er sannsynlig at *mastcellen* spiller en sentral rolle i det anafylaktiske sjokk, men vi vet ikke om det skyldes at de i særlig grad absorberer reaginer. Absorpsjonen kan etterapes ved å injisere antistoff i et ikke-sensibilisert individ eller ved å inkubere cellesuspensjoner fra ikke-sensibiliserte dyr med antistoffet. Granulocytter og trombocytter forsvinner fra blodet få sekunder etter injeksjonen av antigen i et sensibilisert dyr (15, 16). Dette må bety at det også finnes reaginer i blodet, enten fritt eller bundet til disse cellene.

Antigenet kan være et biologisk produkt (serum, vaksine, forskjellige ekstrakter for desensibilisering, insektgifter, osv.) eller et medikament. Forutsetningen for en kraftig anafylaktisk reaksjon er imidlertid at antigenet får sirkulere i tilstrekkelig konsentrasjon, slik at det når frem til de celler som er parat med sitt absorberte antistoff.

I tillegg til disse tre komponenter i membranreaksjonen må jeg også nevne en mulig fjerde komponent, nemlig *komplement*. Komplementet bindes til antigen-antistoff kompleks, og dette utgjør en nødvendig betingelse for enkelte former av immunologisk vevsskade. Dets betydning for det anafylaktiske sjokk er imidlertid ukjent.

2. *Den intermediære reaksjon*. Dette møte mellom antigen og antistoff på celleoverflaten har en øyeblikkelig og katastrofal virkning på cellene som fører til at de slipper ut en hel serie biologisk uhyre aktive stoffer, og det er disse «biological mediators» som utløser det anafylaktiske sjokk. Det er liten tvil om at denne frigjøringsmekanisme er en enzymatisk reaksjon (12), sannsynligvis av proteolytisk natur. Den minner meget om den «release reaction» som utløses når trombocytene angripes av trombin eller trypsin (10), og det er mulig at et enzym med chymotrypsinets egenskaper spiller en viktig rolle for vevscellenes reaksjon (2). Kanskje vil undersøkelser over trombocyttenes frigjøringsreaksjon gi nøkkelen til forståelsen av denne fase i det anafylaktiske sjokk.

3. *Biologisk aktive «mediators»*. Disse stoffer slippes ut av cellene og utgjør tilsammen den biokjemiske flodbølge jeg omtalte ovenfor. Det er langt fra noen enighet på dette område (se 2, 7), og jeg skal kort gjennomgå de stoffer det er tale om.

Histamin. Mastcellene, de basofile granulocytter og trombocytene inneholder histamin. Dette frigjøres under den anafylaktiske reaksjon, og allerede i 1910 viste Dale & Law (6) at det var stor likhet mellom histaminsjokk og anafylaktisk sjokk. Histaminet virker

direkte på cellene, ikke via nervesystemet. Det kontraherer glatt muskulatur, for eksempel i bronchiene og uterus. Det gir et kraftig blodtrykksfall på grunn av dilatasjon av de små kar. Samtidig øker karenes permeabilitet; det kommer derfor ødem, økende hjernetrykk og stigende hematokritt (jfr. at injeksjon av histamin gir «flushing» og hodepine). Endotelets adhesivitet øker. Endelig stimuleres sekresjonen, særlig i ventrikkelen, men også i luftveienes slimhinner. Det er fremdeles diskusjon om histaminets fysiologiske oppgave i organismen og også om dets rolle ved anafylaktisk sjokk. Det er imidlertid ingen tvil om at det frigjøres store mengder histamin ved anafylaktiske reaksjoner. Videre har histaminet nettopp de virkninger som man ser ved det anafylaktiske sjokk, og endelig har antihistaminpreparater betydelig virkning ved anafylaktiske reaksjoner. Det er derfor sannsynlig at histaminet spiller en viktig rolle for disse reaksjoner.

Serotonin frigjøres fra trombocytene ved anafylaktiske reaksjoner. Det kontraherer glatt muskulatur i luftveier og tarm. Det kontraherer også karene, og det gir derfor intet fall av blodtrykket, tvert imot. Det spiller en ukjent, men sannsynligvis ikke avgjørende rolle ved de anafylaktiske reaksjoner.

«*Slow reacting substance*» frigjøres fra vevscellene ved antigen-antistoffreaksjonen. Som histamin gir den en kontraksjon av bronchiene, men virkningen er langsommere og meget langvarigere enn histaminets. Dens kjemiske natur er ikke kjent. Den er påvist i lungevev fra astmatikere, og den har muligens betydning ved astma. Dens betydning for det anafylaktiske sjokk er helt ukjent.

Bradykinin er et aktivt peptid som frigjøres fra et inaktivt forstadium i α_2 -globulin fraksjonen i plasma ved hjelp av enzymet kallikrein. Det har uttalte biologiske virkninger: kontraksjon av glatt muskulatur, dilatasjon av de små kar, senkning av blodtrykket, økning av permeabiliteten og leukotaxis. Dette stoffet har nettopp de virkninger som dominerer de anafylaktiske reaksjoner, og det frigjøres under antigen-antistoffreaksjonen. Det er imidlertid store forskjeller mellom bradykininets virkninger hos de forskjellige dyrearter, og det er mulig at det spiller en underordnet rolle ved de anafylaktiske reaksjoner hos mennesker.

Acetylcholin har lignende virkninger, og atropin kan ha gunstig effekt på anafylaktiske reaksjoner. Det finnes imidlertid intet direkte bevis for at acetylcholin deltar i disse reaksjoner.

Heparin og koagulasjonsfremmede stoff. Koagulasjonsmekanismen aktiveres ved en anafylaktisk reaksjon, og man kan påvise tegn på intravaskulær koagulasjon. Dette kan muligens skyldes at blodplatene klumper og frigjør sin platefaktor 3, men det kan også tenkes at det frigjøres koagulasjonsaktive stoffer direkte fra vevscellene. Samtidig med denne aktivering frigjøres det også heparin fra mastcellene (særlig hos hund), og netto-virkningen på koagulasjonen kan derfor variere. Det er ikke sannsynlig at hemostasemekanismen spiller noen viktig rolle ved det akutte og svære anafylaktiske sjokk. Ved de mer

protraherte reaksjoner kan den derimot være av betydning.

Fibrinolysemekanismen aktiveres også, men heller ikke den deltar aktivt i utløsningen av det anafylaktiske sjokk. Hemning av fibrinolysen motvirker således ikke anafylaktisk sjokk hos forsøksdyr (8).

Denne liste er ikke komplett; den omfatter ikke slike stoffer som leukotaxin, anafylatoxin og forskjellige permeabilitetsfaktorer. Listen er imidlertid fullt tilstrekkelig som grunnlag for forståelsen av den siste fase.

4. *Kliniske virkninger.* Alle disse biologisk aktive stoffer har et påfallende likt virkningsmønster: kontraksjon av glatt muskulatur — kanskje særlig i bronchiene, dilatasjon av de små kar med akutt blodtrykksfall, økt permeabilitet med ødemer og stigende hematokritt, økt adhesivitet til endotelet, og en kraftig sekresjon — særlig fra luftveiene. Det er disse reaksjoner som fremkaller det kliniske bilde.

Det gjenstår å omtale den annen immunologiske reaksjonstype som kan utløse et anafylaktisk sjokk. Den skyldes sirkulerende antistoff som danner et precipitat med antigenet. Det er denne type antistoff som ligger bak *Arthus-reaksjonen* (det vil si en lokal reaksjon i huden etter injeksjon av et protein-antigen hos et individ som er aktivt sensibilisert mot antigenet) og også bak *serum-sykdommen*. Disse reaksjoner er nå blitt sjeldne fordi serum-behandlingen brukes langt mindre enn før.

Alle individer kan sensibiliseres ved gjentatte injeksjoner av protein-antigener, og disse antistoffene er gamma-G-globuliner som kan påvises ved in vitro undersøkelser. Injiserer man antigen på slike sensibiliserte individer, dannes det precipitater i blodet. I alminnelighet fører dette til langvarige symptomer, slik man ser det ved serumsykdom. Enkelte ganger kan det imidlertid utløses anafylaktisk sjokk, formodentlig fordi vevscellene skades og derved frigjør de samme biologisk aktive «mediators» som er omtalt ovenfor.

Tabell 1.

De to immunologiske mekanismer som kan føre til anafylaktisk sjokk.

Karakteristikk	Anafylaktisk sjokk på grunn av:	
	Reaginer	Precipiterende antistoff
Genetisk faktor	+	—
Sensibilisering	Spontan	Ved injeksjoner
Antistoff	Non-precipiterende (γ A)	Precipiterende (γ G)
In vitro prøve	—	+
Hudprøve	+	+
Prausnitz-Küstners prøve	+	+
Passiv generell og kutan anafylaksi på marsvin	—	+

Tabell 1 sammenfatter de viktigste forskjeller mellom de to mekanismer som kan føre til anafylaktisk sjokk. Det er imidlertid viktig å fremheve at den siste — og klinisk viktige — del av reaksjonen er den samme i begge tilfelle. Behandlingen er derfor den samme.

Det kliniske bilde

Sykdomsbildet kan variere meget. I svære tilfelle utvikler det anafylaktiske sjokk seg i løpet av noen sekunder og fører til døden på få minutter. Det domineres av symptomer fra *luftveiene* og fra *kretsløpet*. Symptomene utvikler seg raskt med uvelvornemmelse, døsighet, varmekfølelse i kroppen, blekhet, svette, blodtrykksfall med svak og eventuelt ikke tellbar puls, og hurtig inntredende bevisstløshet. I tillegg kan det være kløe, nysing, hoste, trykk for brystet og raskt tiltagende åndenød på grunn av larynxødem og astma. Kvalme, brekninger og kramper er ikke sjeldne symptomer. Lever pasientene lenge nok, kan det utvikle seg hud- og slimhinesymptomer. I lettere tilfelle kan anfallene gli over bare med uvelhet, hodepine, kvalme, åndenød eller utslett.

Tilsvarende sykdomsbilder kan utvikle seg etter medikamenter som pasienten aldri har brukt før. Dels kan dette skyldes at han likevel er sensibilisert; dette er sikkert forklaringen på at penicillin kan utløse anafylaktisk sjokk hos en pasient som tidligere ikke har fått penicillin. I noen tilfelle er det imidlertid ikke holdpunkt for immunologiske reaksjoner i det hele tatt. Det er mulig at slike *anafylaktoide reaksjoner* skyldes en direkte effekt på vevscellene med frigjøring av histamin eller andre stoffer.

Det anafylaktiske sjokk kan også gli over i det sykdomsbilde som karakteriserer serumsykdommen: feber, urticaria eller andre utslett, leddsmerter, hovne kjertler, forstørret milt, etc. En slik utvikling skyldes precipiterende antistoffer, som nevnt ovenfor.

Diagnosen

Diagnosen er alltid lett, fordi symptomene utvikler seg raskt i tilslutning til kontakt med antigenet, som regel etter en injeksjon.

Den eneste differensialdiagnose av praktisk betydning er det *vasovagale sjokk* hvor pasienten blir blek, kaldsvettende og besvimer; ofte har han vært engstelig på forhånd. Pulsen er meget langsom. Tilstanden retter seg fort når pasienten legges med hodet lavt. Er man i tvil, gjør man ingen skade ved å gi adrenalin til en slik pasient. Det er derfor viktig at man ikke kaster bort verifull tid på differensialdiagnostiske overveielser.

Behandling

Det anafylaktiske sjokk er potensielt reversibelt i begynnelsen. Den viktigste forutsetning for en vellykket behandling er derfor at man til enhver tid er mentalt forberedt på en slik katastrofe, slik at man kan handle hurtig og effektivt. Det er viktig å reagere på lette symptomer, for sjokket kan progrediere meget raskt.

1. *Adrenalin.* De viktigste symptomer er bronchospasme og kardilatasjon. Adrenalin motvirker begge de-

ler, og adrenalin er derfor motgiften ved det anafylaktiske sjokk. Sett straks 0,5 ml (hos barn 0,1–0,5 ml) av en vanlig 1 % oppløsning dypt subkutant eller intramuskulært i m. deltoideus, massér forsiktig over injeksjonsstedet. Det har vært anbefalt av erfarne leger å gi 1 ml som standarddose (4), men det er vanlig å gi de mindre doser som er anbefalt her. Dette er det viktigste punkt i behandlingen, og adrenalin bør settes så fort som mulig, også i lette tilfelle. Hvis det ikke kommer virkning, kan injeksjonen gjentas etter ca. 5 minutter. I svære tilfelle, som ikke synes å reagere, settes adrenalin intravenøst på følgende måte: 0,1–0,2 ml av en vanlig 1 % oppløsning fortynnes med saltvann til 10 ml og settes langsomt intravenøst inntil pasienten reagerer. Det er neppe tilrådelig å sette større mengder intravenøst eller å injisere raskt, fordi det da kan utløses alvorlige hjerte-arytmier.

2. *Tourniquet* bør legges proksimalt for det sted hvor antigenet er blitt sprøytet inn, for å hindre eller sinke resorpsjonen. Det kan også anbefales å sette 0,2–0,3 ml adrenalin (1 %) i injeksjonsstedet for å oppnå samme virkning.

3. Legg pasienten med hodet lavt. Sørg for *fri luftvei* og gi *oksygen*. Kunstig åndedrett er som regel ikke nødvendig. Hvis det skal gis, er manuell respirasjon (altså ikke munn-til-munn-metoden) ofte det beste, fordi det er exspirasjonen pasienten har vanskeligheter med.

4. *Antihistaminpreparater* har meget god effekt i dyreforsøk, og et slikt preparat bør derfor gis til de pasienter som reagerer dårlig på adrenalin. Gi for eksempel Phenergan «M & B» 50 mg intramuskulært. Dette preparat kan også settes langsomt intravenøst i fortynning 1/10 i saltvann; totaldosen bør ikke være over 5–12 mg. Sandosten-Calcium «Sandoz» kan settes direkte intravenøst; en vanlig dose er 10 ml, bør settes langsomt.

5. Er det dårlig og sen respons på disse tiltak, gi *hydrocortison* (for eksempel Actocortin «F.C.F.») 100 mg intravenøst. Steroider har riktignok liten eller ingen virkning ved anafylaktisk sjokk hos forsøksdyr (9), og det finnes ingen kontrollert klinisk undersøkelse som dokumenterer gunstig virkning av steroider hos pasienter med anafylaktisk sjokk. Derimot er det ingen tvil om at steroider virker godt hos pasienter med andre atopiske reaksjoner, og noen kontraindikasjon mot steroider er det ikke.

Dette er en standard fremgangsmåte som er tilfredsstillende i de aller fleste tilfelle. Hjørnesteinene i behandlingen er adrenalin og oksygen. Dette skal administreres så hurtig som mulig, og det vil i de fleste tilfelle være tilstrekkelig. Pasienten bør observeres i noen timer etter reaksjonen, fordi det kan komme residiv.

I tillegg til disse midler har det vært brukt en hel serie andre terapeutiske tiltak:

Aminophyllin, for eksempel AFI-Phyllin cum Glucoso «AFI» (300 mg aminophyllin i 40 % glykose), settes langsomt intravenøst. Til barn kan man gi ca. 3 mg pr. kg legemsvekt.

Vasopressor-stoffer, for eksempel Aramine bitartrat 1 % «MSD» 0,2–1 ml intramuskulært, eller Hyper-

tensin «Ciba» i intravenøst drypp (for eksempel 5 mg i 500 ml fysiologisk saltvann eller 5 % glykose, ca. 20 dråper pr. minutt).

Tracheostomi kan bli nødvendig ved larynxødem.

Hjertemassasje er nødvendig ved akutt hjertestans.

Jeg tror imidlertid at man bør holde seg til det enkle skjema ovenfor og ikke la seg skremme til ukritisk bruk av heroiske doser eller mindre velprøvede medikamenter. Antagelig er det på sin plass å advare mot sedativa, iallfall i større mengder. Ved kramper skal man først gi adrenalin; sedativa vil da ofte være unødvendige.

Profylakse

Det sies ofte at det anafylaktiske sjokk kommer som lyn fra klar himmel, men studerer man sykehistoriene etterpå, viser det seg ofte at himmelen likevel ikke var helt klar. Noen pasienter har hatt andre atopiske reaksjoner (høysnue, astma, urticaria, eksem); noen pasienter er gamle og skrøpelige og har kroniske infeksjoner, og noen har tidligere hatt lettere reaksjoner på det utløsende agens. Dette er for eksempel ofte tilfelle med pasienter som er døde av anafylaktisk sjokk i tilslutning til penicillin-injeksjoner (1).

Profylakse mot anafylakse er ikke et tomt slagord. En slik profylakse omfatter flere forholdsregler:

1. Unngå unødig bruk av vaksiner, sera og medikamenter (særlig penicillin).
2. Vis omtanke ved allergitestning, for eksempel slik at man starter med «rissprøver» for farlige antigener som egg, fisk, nøtter osv.
3. Spør pasienten om tidligere reaksjoner, særlig på penicillin. Gi ikke medikamenter som pasienten har reagert på tidligere.
4. Vær særlig oppmerksom på muligheten av anafylaktisk reaksjon hos pasienter som har atopiske sykdommer.
5. Ha alltid adrenalin i 1 % oppløsning og sprøytet for hånden.

Litteratur.

1. Bertelsen, K. & Dalgaard, J. B.: Penicillindødsfald. Nord. Med. 1965, 73, 173–177.
2. Brocklehurst, W. E.: Pharmacological mediators of hypersensitivity reactions. pp. 360–381. *Clinical Aspects of Immunology*, edited by P. G. H. Gell & R. R. A. Coombs. Davis, Philadelphia 1963, 883 pp.
3. Coca, A. F. & Grove, E. F.: Studies in hypersensitiveness. XIII. A study of the atopic reagins. J. Immunol. 1925, 10, 445–464.
4. Cooke, R. A.: Studies in specific hypersensitiveness. III. On constitutional reactions: the dangers of the diagnostic cutaneous test and therapeutic injection of allergens. Ibid. 1922, 7, 119–146.
5. Coombs, R. R. A. & Gell, P. G. H.: The classification of allergic reactions underlying disease. pp. 317–337 in *Clinical Aspects of Immunology*, edited by P. G. H. Gell & R. R. A. Coombs. Davis, Philadelphia 1963, 883 pp.
6. Dale, H. H. & Laidlaw, P. P.: The physiological action of β -iminazolyl-ethylamine. J. Physiol. 1910, 41, 318–344.
7. Dybkær, R.: Biokemiske mekanismer ved akute hypersensibilitetsreaktioner. Nord. Med. 1965, 73, 625–631.
8. Gans, H. & Krivit, W.: Study of fibrinogen and plasmi-

- nogen concentrations in rabbits during anaphylactic shock. *J. Lab.clin. Med.* 1961, 58, 259-267.
9. Goadby, P. & Smith, W. G.: Observations on the anti-anaphylactic activity of hydrocortisone and related steroids. *J. Pharm. Pharmacol.* 1964, 16, 108-114.
 10. Grette, K.: The mechanism of thrombin-catalyzed hemostatic reactions in blood platelets. *Acta physiol. scand.* 1962, 56, Suppl. 195, 93 pp.
 11. Heremans, J. F. & Vaerman, J.-P.: β_2 -globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. *Nature* 1962, 193, 1091-1092.
 12. Mongar, J. L. & Schild, H. O.: Cellular mechanisms in anaphylaxis. *Physiol. Rev.* 1962, 42, 226-270.
 13. Pirquet, C. von: Allergie. *Münch. med. Wschr.* 1906, 53, 1457-1458.
 14. Portier, P. & Richet, C.: De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. Soc. Biol., Paris* 1902, 54, 170-172.
 15. Rocha e Silva, M.: The role played by leukocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1948-1950, 50, 1045-1066.
 16. Sherman, W. B.: Atopic hypersensitivity. *Med. Clin. N. Amer.* 1965, 49, 1597-1612.
 17. Waalkes, T. P. et al.: Serotonin and histamine release during anaphylaxis in the rabbit. *J. clin. Invest.* 1957, 36, 1115-1120.

Anaphylactic shock

Peter F. Hjort, M.D.

Present concepts of the mechanisms underlying anaphylactic shock are briefly reviewed. Treatment and preventive measures based on these concepts are outlined.