

Die Verwendung des Histamins in der inneren Medizin*)

Von Prof. Dr. Stefan Rusznyák, Szeged.

Das Histamin ist unter den sogenannten körpereigenen Substanzen eine der aktivsten. Es ist allgemein bekannt, daß es schon in kleinsten Mengen starke Wirkungen besonders auf den Kreislauf ausüben kann. Jeder Organismus enthält die mehrfache tödliche Dosis von Histamin in seinen Zellen gebunden oder als Vorstufe, und geringere oder größere Mengen werden durch die verschiedensten Reize freigemacht. Wenn man die große Rolle kennt, welche das Histamin in der Pathologie spielt, so muß man sich wundern, daß dieser hochwirksame Stoff in der klinischen Medizin keine ausgedehntere Verwendung fand. Es wird bisher hauptsächlich in zwei Gebieten angewendet: diagnostisch bei der Analyse der Achylia gastrica, da bekanntlich das Histamin sehr stark die Magensekretion fördert, und therapeutisch in Form von Salben oder Iontophorese bei rheumatischen Erkrankungen der Muskeln und Gelenke.

In der Pathologie spielt das Histamin eine große, wenn auch teilweise noch nicht ganz geklärte Rolle bei der Entstehung von Kollapszuständen und des anaphylaktischen Symptomenkomplexes. Es war zu erwarten, daß auf diesen Gebieten dem Histamin auch in der Klinik eine Rolle zu fallen müsse. Diese Annahme wurde durch unsere Untersuchungen bestätigt, und ich möchte in folgendem über unsere Ergebnisse kurz berichten.

Unter den Kollapszuständen wendete sich unser Interesse besonders den postoperativen Zirkulationsstörungen zu. Es ist einem jedem Arzt geläufige Tatsache, daß nach operativen Eingriffen besonders an den inneren Organen bei manchen Personen Zirkulationsstörungen verschiedenen Grades auftreten können. Manchmal sind diese Zirkulationsstörungen so schwer, daß der Kranke daran stirbt; an „Herzschwäche“, wie man sich früher ausgedrückt hat. In den meisten Fällen jedoch sind zum Glück die Störungen nicht so gefährlich und der Kranke erholt sich unter der Wirkung der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen. In

*) Vortrag, gehalten im 8. Ärztlichen Fortbildungskurs in den Kurorten der Hohen Tatra vom 31. Mai bis 4. Juni 1936.

der Zeit, als man noch glaubte, daß diese postoperativen Zirkulationsstörungen auf ein Versagen der Herzfunktion zurückzuführen seien, untersuchte man vor der Operation mit großer Sorgfalt das Herz der Patienten mit Hilfe der verschiedensten Methoden. Es zeigte sich aber bald, daß Personen mit anscheinend vollkommen normaler Zirkulation einer postoperativen „Herzschwäche“ unterliegen können, während andere, bei welchen Geräusche, elektrokardiographische Veränderungen usw. nachweisbar waren, die Operation ohne Schaden überstehen. Dieses Rätsel wurde erst gelöst, als man den Unterschied zwischen Herzschwäche und Kollaps erkannt hatte. Besonders die Arbeiten Rombergs waren es, welche zeigen konnten, daß dem Kollaps nicht ein Versagen der Herzkraft zugrunde liegt, sondern der Fehler in der peripheren Zirkulation zu suchen ist. Es kommt zu einer Lähmung der Kapillaren besonders des Splanchnikusgebietes mit einer Anfüllung der Blutdepots und in manchen Fällen auch zu einer Erhöhung der Permeabilität der Kapillarenwände. Die wichtigste Folge dieser Veränderung ist die Abnahme der zirkulierenden Blutmenge („Minus-Dekompensation“ Wollheim), wodurch die Blutversorgung der lebenswichtigen Organe — Gehirn, Herz usw. — ungenügend wird. Demgegenüber findet man bei der wirklichen Herzschwäche, d. h. bei dem primären Versagen der Herzkraft, eher eine Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge („Plus-Dekompensation“). Die beiden Zustände unterscheiden sich auch im klinischen Bilde voneinander. Bei der Herzschwäche Zyanose, Schwellung der sichtbaren Venen, erhöhter Venendruck, beim Kollaps dagegen ist die Haut blaß, eine leichte Zyanose tritt erst später auf; die Venen sind leer und auch die Arterien sind schlecht gefüllt. Die Unterscheidung dieser beiden Zustände ist auch praktisch wichtig, da die Herzschwäche mit Digitalis und Venae sectio, der Kollaps dagegen mit Infusionen und an der Peripherie angreifenden Mitteln (Adrenalin, Ephetonin, Sympatol usw.) zu bekämpfen ist.

Es gibt sicherlich unter den Fällen von postoperativen Zirkulationsstörungen solche, welche auf einer wirklichen primären Herzschwäche beruhen. Die Mehrzahl gehört jedoch der Kategorie der Kollapszustände an. In der menschlichen Pathologie sind solche Kollapszustände bekannt bei Infektionskrankheiten, bei Vergiftungen, bei der akuten Peritonitis, bei schweren Verbrennungen und Verletzungen, bei Vasomotorenstörungen (Ohnmacht) und nach Operationen. Da, wie gesagt, beim Kollaps ein primäres Versagen der Herzkraft nicht in Frage kommt, können wir jetzt gut verstehen, daß durch eine vor der Operation vorgenommene

Herzuntersuchung die Gefahr eines drohenden Kollapses nicht aufgedeckt werden kann. Und doch hat die Frage, warum der gleiche chirurgische Eingriff von dem einen Menschen anstandslos vertragen wird, während der andere daran unter den Anzeichen einer Zirkulationsstörung zugrunde geht, eine hervorragend praktische Bedeutung. Sicherlich spielen dabei auch äußere Umstände eine große Rolle, so zum Beispiel die Art und Dauer der Narkose und der Operation. Am schlechtesten werden bekanntlich Eingriffe an den inneren Organen, besonders an der Leber, vertragen. Auch die Geschicklichkeit des Chirurgen und seiner Assistenz spielt eine große Rolle, denn bei der Entstehung des Kollapses hat auch der Blutverlust und die Zertrümmerung der Gewebe eine große Bedeutung. Außer diesen äußeren Umständen müssen aber noch besondere konstitutionelle Eigenschaften des Kranken vorhanden sein, durch welche der eine Mensch eher Kollapszustände bekommt als der andere. Wir stellten uns daher die Aufgabe, eine Methode zu finden, durch welche Personen mit Kollapsbereitschaft noch vor der Operation entdeckt werden könnten. Da, wie gesagt, die Herzuntersuchung zu diesem Zwecke ungeeignet ist, muß ein anderer Weg gesucht werden. In dem Schrifttum fanden wir nur die Angabe von Rehn, der eine gründliche Untersuchung der Leber vor der Operation empfahl. Eine schlechte Leberfunktion würde eine Kollapsbereitschaft anzeigen. Die Ergebnisse seiner Methode führten jedoch nicht zu praktisch verwertbaren Resultaten. Unsere eigenen Untersuchungen gingen von einem ganz anderen Ausgangspunkt, und zwar der modernen Auffassung der Entstehung des Kollapses, aus.

Anfangs glaubte man, daß die dem Kollaps zugrunde liegende Erweiterung der Kapillaren auf neuralem Wege reflektorisch entsteht, wie dies wahrscheinlich bei dem sog. orthostatischen Kollaps der Fall ist. Der englischen Schock-Kommission ist der Nachweis zu verdanken, daß es sich bei dem Wundchock nicht um reflektorische, sondern um humorale Vorgänge handelt. Im zertrümmerten Gewebe entstehen giftige Substanzen, in erster Reihe anscheinend Histamin, und verursachen, in die Zirkulation gelangend, die Symptome des Kollapses. Eine noch nicht vollkommen gelöste Frage ist die, ob der postoperative Kollaps ebenfalls auf eine Histaminvergiftung zurückzuführen sei oder nicht. Die Befunde von Eppinger und seiner Schule sprechen jedenfalls sehr in diesem Sinne. Besonders eindrucksvoll ist der Nachweis, daß nach operativen Eingriffen die zirkulierende Blutmenge ebenso verringert wird wie nach einer Histamininjektion. Gegen diese Auffassung wird gewöhnlich die

Tatsache angeführt, daß im postoperativen Kollaps noch niemand eine Vermehrung des Histamins im Blute finden konnte. Die Beweiskraft dieses Gegenargumentes wird jedoch zunichte durch unseren Befund, daß selbst beim schwersten Histaminschock der Histamingehalt des Blutes unverändert ist. Französische Autoren, Chabanier und Lobo-Onell und Lévy, fanden bei postoperativen Zirkulationsstörungen eine Hypochlorämie und eine Erhöhung des Reststickstoffes und betrachten deshalb diese Zustände als eine Art von Urämie. Wenn man bedenkt, daß man nach Histamininjektionen dieselben Veränderungen im Blute findet, so werden die Befunde der erwähnten Autoren eher zu einer Stütze der Histamintheorie des postoperativen Kollapses. Es würde den Rahmen dieses Vortrages überschreiten, wollten wir sämtliche Theorien der Kollapsentstehung besprechen. Das ist aber auch gar nicht notwendig, denn wir stellten uns ja die praktische Frage: Wie kann man vor der Operation die Kollapsbereitschaft erkennen? Die verschiedensten Untersuchungen schlugen fehl. Weder die Bestimmung der Plasmaeiweißfraktionen, der Alkalireserve, noch die Leberfunktionsproben führten zu praktisch verwertbaren Resultaten, und erst die Beobachtung der individuellen Histaminempfindlichkeit erlaubte uns, die Diagnose der Kollapsbereitschaft zu stellen.

Ohne in der Frage Stellung zu nehmen, ob der postoperative Kollaps durch Histamin verursacht wird oder nicht, dachten wir uns, daß bei einer bestehenden Kollapsbereitschaft der Organismus anders auf ein solches kollapsverursachendes Gift wie das Histamin reagieren muß wie der Normale. Bekanntlich ist das hervorstechendste Symptom einer Histaminvergiftung der starke Blutdrucksturz. Wir erwarteten, daß sich eine Kollapsbereitschaft durch die Größe der Blutdrucksenkung nach einer Histamininjektion verraten wird. Diese Erwartung traf nicht zu, doch die Neigung zu Kollaps manifestierte sich auf eine andere Weise, aus der Art der Reaktion nach Histaminzufuhr.

In dem Schrifttum fanden wir einige Angaben über Reaktionen nach einer Histamininjektion, doch diese bezogen sich ausnahmslos auf subkutane Injektionen. Diese Form der Zufuhr erschien uns jedoch ungeeignet, da dabei vieles von der Geschwindigkeit der Resorption und anderen Faktoren abhängt. Ebenso wie bei der Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit — nach Csépay — war es nötig, auch bei der Histaminempfindlichkeit den intravenösen Weg einzuschlagen. Dieser erschien nicht ganz ungefährlich, da bekanntlich das Histamin ein äußerst wirksamer Stoff ist und schon geringste Mengen bei intravenöser Zufuhr

schweren Kollaps auslösen können. Es mußte deshalb zuerst jene Dosis gefunden werden, welche trotz einer Blutdruckwirkung von jedem Menschen ohne Schaden vertragen wird. Nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters Karády beträgt diese Dosis 0,005 mg, d. h. 5 γ Histaminchlorid. Nach der intravenösen Injektion dieser Menge kommt es zu kurz dauernden Blutdruckschwankungen, welche nach unseren Untersuchungen in 4 bzw. 5 Typen eingeteilt werden können. Die Mehrzahl der Menschen gehörten dem sogenannten Typ I an. Dieser besteht darin, daß der Blutdruck rasch um 25 bis 50, ja 70 mm Hg fällt und nach 2—3 Minuten wieder das ursprüngliche Niveau erreicht. Der Typ II ist dadurch gekennzeichnet, daß nach anfänglicher Senkung eine Steigerung des Blutdruckes um 20—40—60 mm Hg über den Anfangswert hinaus erfolgt. Bei Typ III ist auffallend, daß fast gar keine Blutdruckschwankungen nach der Histamininjektion auftreten. Diese Form der Histaminempfindlichkeit haben wir oft bei Basedowkranken gefunden. Typ IV ist recht selten, die Schwankungen sind jenen der II. Gruppe ähnlich, doch viel niedriger. Auf Typ V kommen wir noch zurück.

Karády fand, daß die Form der Histaminempfindlichkeit für das Individuum charakteristisch ist, denn wiederholte Bestimmungen ergaben bei demselben Menschen dieselbe Reaktion, welche auch durch die verschiedensten Eingriffe kaum abzuändern war. Besonders auffallend war, daß sogar gefäßaktive Stoffe wie Koffein, Adrenalin, Ephedrin usw. auf die Form der Histaminempfindlichkeit ohne Einfluß waren, ebenso andere Medikamente, und höchstens konnten durch Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes in saurer Richtung die Ausschläge verkleinert werden, während eine Alkalisierung die Vergrößerung der Blutdruckschwankungen bewirkte, ohne jedoch die ursprüngliche Form der Histaminempfindlichkeit abzuändern.

In der Kenntnis dieser Tatsachen war natürlich die Frage naheliegend, ob nicht eine der erwähnten vier Typen der Histaminempfindlichkeit die Kollapsbereitschaft bedeutet. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich gemeinsam mit meinen Mitarbeitern Karády und Szabó bei zahlreichen Kranken vor der Operation die Histaminreaktion bestimmt und dann beobachtet, wie sie den chirurgischen Eingriff überstehen. Wir verfügen jetzt über eine recht große Zahl von Beobachtungen, auf Grund deren wir behaupten können, daß jene Kranken, welche dem sogenannten II. Typ angehören, viel schlechter die Operation ertragen als andere. Es treten bei ihnen auffallend oft in geringerem oder stärkerem Grade die bekannten Zeichen der postopera-

tiven Zirkulationsschwäche auf. Natürlich kommen Todesfälle auch in den anderen Gruppen vor, die Sektion zeigte jedoch, daß diese auf Komplikationen zurückgeführt werden können wie Pneumonie, Peritonitis, Blutung, Myokardschädigungen usw. Bei den postoperativen Todesfällen der II. Gruppe konnte die Autopsie die Ursache des Todes nicht finden. Auf Grund unserer Beobachtungen können wir also behaupten, daß Typ II der Histaminempfindlichkeit die Kollapsbereitschaft bedeutet. Um Mißverständnissen vorzubeugen, muß betont werden, daß natürlich nicht bei jedem zu Typ II gehörigen Kranken nach der Operation unbedingt ein Kollaps auftreten muß, dessen Ausbruch auch von anderen Faktoren, wie die Art und Schwere der Operation, Narkose usw., abhängt.

Wir sind also durch die Untersuchung der Histaminempfindlichkeit in der Lage, die besondere Gefährdung von bestimmten Individuen noch vor der Operation zu erkennen. Diese Möglichkeit hat natürlich eine unmittelbare praktische Bedeutung. Man wird bei Kranken, von denen man weiß, daß sie eine Neigung zu Zirkulationsschwäche haben, eine Operation nur dann empfehlen, wenn diese unumgänglich notwendig ist, und die sog. relativen Indikationen äußerst einschränken. Ist die Operation unbedingt notwendig, so wird man bei Eingriff und Narkose sehr schonend vorgehen und in den ersten Tagen nach der Operation sehr auf der Hut sein und gefäßwirksame Medikamente evtl. schon prophylaktisch, sicher aber bei den geringsten Zeichen einer beginnenden Kreislaufschwäche verordnen.

Da leider bei schwerem Kollaps auch die energischsten Maßnahmen versagen, wäre es von großer praktischer Wichtigkeit, einen Weg zu finden, welcher die Prophylaxe der postoperativen Kreislaufschwäche ermöglichen würde. Da wir der Ansicht sind, daß der Typ II der Histaminempfindlichkeit die Kollapsbereitschaft bedeutet, stellten wir uns zunächst die Aufgabe, diese Form der Reaktion irgendwie abzuändern. Die Aussichten zur Lösung dieser Aufgabe waren nicht sehr vielversprechend, da, wie gesagt, der Typ der Histaminempfindlichkeit für das Individuum charakteristisch und sich fast unveränderlich erwies. Es waren zwei Beobachtungen, welche uns in der Hoffnung bestärkten, daß es doch möglich sein müßte, die individuelle Histaminreaktion zu verändern. Das war das Verhalten der Histaminempfindlichkeit bei Basedow und während der Gravidität. Ich habe schon erwähnt, daß nach den Erfahrungen von Karády bei Basedowkranken die intravenöse Histamininjektion fast keine Blutdruckschwankung auslöst (Typ III). Es besteht anscheinend ein Antagonismus zwischen dem Histamin und

Thyroxin, da nach der Operation oder erfolgreichen Röntgenbehandlung von Basedowkranken der Typ III verschwindet und einem Typ I oder II Platz macht. Im Tierexperiment — bei Katzen z. B. — kann durch Thyroxininjektionen eine recht starke Histaminresistenz erreicht werden. Diese Beobachtungen zeigen, daß die Veränderung der Histaminreaktion prinzipiell möglich ist. Doch erschien dieser Weg für die Praxis ungangbar, da wir uns fürchteten, die Kranken vor der Operation einer energischen Thyroxinbehandlung zu unterziehen. Der andere Fall, bei welchem wir eine Veränderung der Histaminempfindlichkeit fanden, war die Gravidität. Karády und Strobl haben nachgewiesen, daß vom zweiten Monat der Gravidität an der ursprüngliche Histamintypus verschwindet und eine neue Form der Reaktion auftritt, welche ungefähr bis 4 Wochen nach der Geburt nachweisbar ist. Diese Form der Histaminempfindlichkeit — Typ V — ist dem Typ I ähnlich, unterscheidet sich jedoch von diesem durch die geringe Senkung des Blutdruckes nach der Histamininjektion und durch den außerordentlich schnellen, kaum einige Sekunden dauernden Ablauf der Druckschwankung. Verschiedene Gründe führten uns zu der Annahme, daß diese Veränderung durch eine ständig erhöhte Histaminproduktion während der Gravidität verursacht wird; wir mußten deshalb die Wirkung einer Histaminvorbehandlung auf die Histaminempfindlichkeit untersuchen.

Schon aus früheren Tierversuchen war bekannt, daß eine Gewöhnung an Histamin möglich ist und daß Kaninchen nach einer fortgesetzten Einfuhr von immer größeren Mengen auch die 50fache tödliche Dosis anstandslos vertragen. Diese Erscheinung konnte auch Karády sowohl bei Kaninchen als auch bei Katzen bestätigen. Werden z. B. Katzen 8—10 Tage lang mit 3mal 1 mg Histamin subkutan vorbehandelt, so bleibt bei ihnen die Blutdruckwirkung einer intravenösen Histamindosis von 0,01 mg aus, während bei unbehandelten Tieren ein Blutdrucksturz von 20—40 mm Hg erfolgt. Nach diesen Erfahrungen im Tierversuch haben Karády und Bentsáth die Wirkung der Histaminvorbehandlung auch beim Menschen untersucht. Bei Kranken, welche zum II. Typ gehörten, haben sie täglich 3mal 1 mg Histamin subkutan eingespritzt und dann beobachtet, ob sich der Typ der Histaminempfindlichkeit ändert. Schon während der Vorbehandlung fiel auf, daß solche Kranken, die gewöhnlich auf die subkutanen Histamingaben mit unangenehmen subjektiven Beschwerden reagierten, nach 5—6 Tagen die Injektionen anstandslos vertrugen. Nach einer ungefähr einwöchigen Vorbehandlung verschwand der II. Typ und ging in den sonst für die Gravidität cha-

rakteristischen V. Typ über. Wurde die subkutane Histaminbehandlung ausgesetzt, so kehrte nach 2—3 Tagen die ursprüngliche Histaminreaktion zurück.

Es war nunmehr zu untersuchen, ob durch die künstliche Veränderung der Histaminempfindlichkeit auch die Kollapsbereitschaft verschwindet. Vor ungefähr einem Jahr haben wir über die Ergebnisse unserer Untersuchungen schon berichtet. Unser Vorgang war ähnlich wie bei der Diagnose der Kollapsbereitschaft. Vor der Operation haben wir Kranke, welche zum Typ II gehörten, mindestens 8 Tage lang mit täglich 3mal 1 mg Histamin subkutan vorbehandelt, jedenfalls so lange, bis wir die Umwandlung der Histaminreaktion nachweisen konnten. Die letzte Histamininjektion bekamen die Kranken am Vorabend des chirurgischen Eingriffes. Unsere Erfahrungen zeigen, daß solche Patienten, von denen wir wußten, daß sie sonst besonders gefährdet waren, nach der Histaminvorbehandlung auch große chirurgische Eingriffe ganz auffallend gut überstehen.

Eine Prophylaxe der postoperativen Kreislaufschwäche ist also mit Hilfe eines recht einfachen Verfahrens möglich. Schädigungen durch die Histaminvorbehandlung haben wir nie beobachtet, und Unannehmlichkeiten zeigen sich höchstens in den ersten Tagen der Vorbehandlung in Form von subjektiven Beschwerden der Patienten, für welche manchmal 1 mg als Anfangsdosis zu hoch erscheint. In diesen Fällen kann man die Vorbehandlung mit $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ mg Histamin beginnen. Der einzige Nachteil der Methode ist, daß sie bei dringlichen Operationen in der heutigen Form unbrauchbar ist, da es, wie gesagt, 8—10 Tage dauert, bis die Umwandlung der Histaminreaktion erreicht wird. Wir werden in der Zukunft trachten, das Verfahren weiter zu vervollkommen, um die Dauer der Vorbehandlung nach Möglichkeit abzukürzen. Ich persönlich stehe heute auf dem Standpunkt, bei allen zur Operation gelangenden Kranken ohne Rücksicht auf ihre Histaminreaktion, also nicht nur bei jenen des Typ II, wenn nur Zeit vorhanden ist, die Histaminvorbehandlung durchzuführen und hoffe, daß dadurch die Unannehmlichkeiten und Gefahren der postoperativen Zirkulationsstörungen sich bedeutend verringern werden.

Ich möchte noch einige Worte über die Anwendung des Histamins auf einem anderen großen Gebiet sagen. Wie ich es schon in der Einleitung erwähnt habe, sind dies die sogenannten anaphylaktischen Erkrankungen. Es würde zu weit führen, wollte ich hier das ganze Problem der Entstehung der Anaphylaxie aufrollen, und ich begnüge mich damit, einfach festzustellen, daß dem Histamin in diesem Symptomenkomplex sicher eine große Rolle zufällt. Bekanntlich ist die

Anaphylaxie eine Vergiftung, welche im spezifisch sensibilisierten Organismus auf die parenterale Zufuhr des Antigens schockartig erfolgt. Nach unserer heutigen Auffassung entsteht die giftige Substanz durch die Reaktion des Antigens mit den im Körper vorhandenen Antikörpern nicht im Blute, sondern auf der Oberfläche der Zellen. Das Anaphylaxiegift (oder -gifte, denn es handelt sich sicher um mehrere Substanzen) ist sicher nicht spezifisch. Die chemische Natur dieser Gifte ist noch unbekannt, aber sicherlich kommt unter ihnen dem Histamin eine wichtige, vielleicht die wichtigste Rolle zu. Eine Reihe von Autoren behaupten, daß der anaphylaktische Schock in der Hauptsache eine Histaminvergiftung sei. Neuere Untersuchungen von Went haben aber dargetan, daß, wenigstens was die Herzerscheinungen anbetrifft, auch das Cholin eine Rolle spielt. Gegen die Histamintheorie wurde angeführt, daß es nicht gelingt, im anaphylaktischen Schock eine Vermehrung des Histamins im Blute nachzuweisen. Dieser Einwand aber ist ebensowenig zutreffend wie bei dem postoperativen Kollaps, denn die Erhöhung des Histamingehaltes ist selbst bei der schwersten experimentellen Histaminvergiftung im Blute nicht nachzuweisen. Es ist jedenfalls sehr bemerkenswert, wie weit sich die Symptome des Histaminkollapses mit jenen des anaphylaktischen Schocks decken. Die verschiedene Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten ist bei beiden Erscheinungen dieselbe. Bei Meerschweinchen z. B., welche gegen Histamin sehr empfindlich sind, läßt sich am leichtesten Anaphylaxie provozieren im Gegensatz zu Ratten, welche ein entgegengesetztes Verhalten aufweisen. Diese Ähnlichkeit geht so weit, daß sogar der für die Tierart charakteristische qualitative Verlauf des Schocks bei beiden Vergiftungen derselbe ist. Die Unterschiede, welche an beiden Symptomenkomplexen doch nachweisbar sind, lassen sich durch die Annahme leicht erklären, daß in dem anaphylaktischen Symptomenkomplex, wie erwähnt, mit dem Histamin auch andere Stoffe interferieren.

In der menschlichen Pathologie sind eine ganze Reihe von Erkrankungen bekannt, welche als anaphylaktische Erscheinungen aufgefaßt werden. Hierher gehören Asthma bronchiale, Urtikariä, Quinckesches Ödem und vielleicht noch verschiedene andere Krankheiten. Die erfolgreichste Therapie dieser Zustände besteht in der sogenannten Desensibilisierung, d. h. in einem Verfahren, welches bezweckt, die spezifische Empfindlichkeit des kranken Organismus zu vernichten. Der Mechanismus dieser Desensibilisierung war bisher recht unklar. Unsere Untersuchungen über die Histamingewöhnung brachten uns auf den Gedanken, dieses Verfahren

auch bei der Anaphylaxie zu versuchen. Wir sagten uns nämlich, daß, wenn der anaphylaktische Schock auch nur teilweise eine Histaminvergiftung ist, dieser im histamin-gewöhnten Organismus anders verlaufen müsse als gewöhnlich. Ich habe meine Mitarbeiter Karády und Bentsáth damit betraut, dieser Frage nachzugehen. Ihre Versuche zeigten, daß der Gedanke richtig war. Sensibilisiert man Meerschweinchen mit einem artfremden Eiweiß, z. B. Eiereiweiß, und macht 2—3 Wochen später eine Reinjektion mit derselben Substanz, so erkrankten die Tiere unter den typischen Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks. Werden jedoch die Tiere nach der ersten sensibilisierenden Injektion mit täglich 3mal 1 mg Histamin bis zur Reinjektion vorbehandelt, d. h. an Histamin gewöhnt, so vertragen sie die Reinjektion ohne Krankheitserscheinungen. Am schönsten kommt das in der Temperaturkurve zum Ausdruck. Während bekanntlich der anaphylaktische Schock sich u. a. in einem Temperatursturz kundgibt, bleibt die Temperatur der mit Histamin vorbehandelten Tiere auch nach der Reinjektion unverändert. Noch nicht ganz abgeschlossene Versuche zeigen, daß diese Desensibilisierung durch Histamin auch an isolierten Organen nachweisbar ist.

Auf dieser experimentellen Grundlage versuchten wir nunmehr, Kranke, welche an Asthma bronchiale und Urtikaria litten, durch Histamin zu desensibilisieren. In einigen Fällen hatten wir tatsächlich Erfolg, bei anderen dagegen vertragen die Kranken die Histamininjektionen nur sehr schlecht. Einige Zeit nach unseren Mitteilungen erschien eine Arbeit von Dzsiniich, der ebenfalls Kranke mit Asthma bronchiale und Urtikaria mit Histamin zu behandeln empfiehlt. Sein Vorgehen weicht jedoch von dem unserigen darin ab, daß er die Behandlung mit viel kleineren Dosen beginnt und die injizierte Histaminmenge nur sehr vorsichtig erhöht. Ich habe den Eindruck, daß die Erfolge bei diesem vorsichtigen Vorgehen vielleicht etwas bessere sind als mit den großen Dosen, welche wir ursprünglich verwendeten. Jedenfalls ist auffallend, daß die Desensibilisierung durch Histamin bei kranken Menschen bei weitem nicht so erfolgreich ist als im Tierversuch. Es gibt Anzeichen, welche dafür sprechen, daß die Krankheit eines z. B. an Asthma leidenden Menschen gerade darin besteht, daß er die Fähigkeit, sich an Histamin zu gewöhnen, verloren hat.

Die Histamindesensibilisierung eröffnete jedoch weitere neue Gesichtspunkte. Vor einigen Jahren habe ich gemeinsam mit Herrn Andreas Korányi zeigen können, daß in dem Wirkungsmechanismus der Heteroproteintherapie die Desensibilisierung eine große Rolle spielt. Natürlich sind

die Wirkungen der Heteroproteintherapie mit der Desensibilisierung noch bei weitem nicht erschöpft. Ich erinnere nur an die zahlreichen Versuche, besonders von Weichard, aus welchen hervorgeht, daß unter der Einwirkung von artfremdem Eiweiß oder Spaltprodukten Aktivierungserscheinungen, sog. Protoplasmaaktivierung, an den verschiedensten Organen nachweisbar sind. Die Beobachtung, daß durch Histamin eine Desensibilisierung möglich ist, führte zu dem Gedanken, ob die sonstigen Wirkungen der Heteroproteintherapie nicht dem Histamin zuzuschreiben sind. Aus den Untersuchungen von anderen Autoren war uns bekannt, daß nach Injektion von artfremdem Eiweiß, kolloidalen Metallen usw. Histamin entsteht, die Möglichkeit einer Histaminwirkung also vorhanden ist. Weichard und andere fanden schon früher, daß die Wirkung des Histamins auf den ermüdeten Herzmuskel, auf Drüsensekretionen (Speichel, Magen usw.), auf den Stoffwechsel die gleiche ist wie jene einer Heteroproteininjektion. In unseren eigenen Versuchen mit Karády fanden wir dasselbe für die Ermüdungskurve des Gastroknemius und für die Antikörperproduktion. Die Ähnlichkeit der beiden Wirkungen geht so weit, daß sogar der wichtige Unterschied in der Wirkung der kleinen und der großen Dosen vorhanden ist. Kleine Dosen fördern, große Dosen hemmen bei der Heteroproteintherapie ebenso wie bei Histaminzufuhr. Man wäre fast geneigt, zu behaupten, daß die Heteroproteintherapie nichts anderes sei als eine Histaminwirkung. Auf zwei Unterschiede möchte ich doch kurz verweisen. Nach einer Histamininjektion entsteht gewöhnlich kein Fieber, obzwar es auch solche Beobachtungen gibt, allerdings ist nicht ganz sicher, ob das Fieber ein notwendiger Bestandteil der Heteroproteinwirkung ist. Auch die Frage der Herdreaktionen ist noch ungelöst. Jedenfalls ist es bemerkenswert, daß einige Autoren neuerdings über Herdreaktionen nach Histamininjektionen berichten. Aus alledem folgt, daß man bei allen jenen Krankheiten, bei welchen eine Heteroproteintherapie indiziert ist, eine Histaminbehandlung versuchen könnte. Der schöne Erfolg der lokalen Histaminbehandlungen bei rheumatischen Erkrankungen mittels Iontophorese nach Deutsch ist sicher kein Zufall. In der letzten Zeit hat Eastwood über die Behandlung von chronischen Gelenkerkrankungen mit Histamininjektionen berichtet. Wenn es möglich wäre, an Stelle der Heteroproteintherapie die Histaminbehandlung zu setzen, so würde dies einen großen Fortschritt besonders in der Dosierung bedeuten, welche bekanntlich ein schwacher Punkt der ganzen Heteroproteintherapie ist. Allerdings darf man nicht vergessen, daß eine überlange Histaminzufuhr

nicht ganz unbedenklich erscheint, da im Tierversuch, wenn auch nur bei sehr großen Dosen, Leberschädigungen und Magengeschwürbildung beobachtet wurden.

In der letzten Zeit haben wir noch eine Anwendungsmöglichkeit für das Histamin gefunden. Wir fanden nämlich, daß die Unannehmlichkeiten, welche nach Röntgenbestrahlungen auftreten — der sog. Kater —, ebenfalls in der Hauptsache auf die vergiftende Wirkung des beim Gewebszerfall entstehenden Histamins zurückgeführt werden kann. Durch eine Histaminvorbehandlung, ähnlich der in der Prophylaxe des postoperativen Kollapses empfohlenen, wird der Organismus gegenüber Histamin unempfindlich, und die nachfolgende Bestrahlung wird ohne Katersymptome vertragen.

Ich hoffe, daß es mir gelungen ist, zu zeigen, daß das Histamin, dessen bedeutende Rolle in der Pathologie schon lange bekannt ist, auch in der Klinik eine der heutigen überlegenere Wichtigkeit erlangen wird.
