

Aus der Medizinischen Klinik (Dir.: Prof. St. Ruzsnyák) der königl.-ungarischen Franz-Joseph-Universität, Szeged (Ungarn).

Über experimentelle Tieruntersuchungen zur Frage der Histamintachyphylaxie und Histaminresistenz.

Von

Dr. St. Karády.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. X. 1935.)

In einer früheren Mitteilung über „Die Prophylaxe der Kollapsbereitschaft“¹ haben wir bereits mitgeteilt, daß es uns nach vielen erfolglosen Versuchen endlich gelang, bei Menschen mittels Histaminbehandlung (täglich 2 mal 1 mg s. c.), die Intensität und den Typ der sonst äußerst beständigen, von äußeren Umständen kaum abhängigen und auch gegen experimentelle Eingriffe sehr resistenten Blutdruckreaktion² zu verändern.

Wir untersuchten nun, wieweit diese Beobachtungen durch Tierexperimente gerechtfertigt werden können, ob es auch bei Tieren möglich wäre, die Histaminempfindlichkeit durch Histaminbehandlung zu verändern.

Wir führten unsere Untersuchungen an Katzen aus, deren Vagi durchschnitten und die künstlich beatmet wurden — anfangs nach blutiger bzw. mit Novocain ausgeführter Decerebration. Später erwies sich die Decerebration als überflüssig, denn wir erhielten in Pernoktonnarkose dieselben Resultate und das Tier konnte auf diese Weise länger am Leben erhalten werden. Die Histamininjektionen wurden intravenös (v. jugularis o. femoralis) gegeben und die Blutdruckwirkung mit Hilfe einer in die Carotis eingeführten Kanüle mittels Kymographionapparat registriert.

Vorerst war bei gesunden, unbehandelten Katzen jene kleinste Histaminmenge zu bestimmen, welche ohne Gefahr vertragen wird und doch schon ausgesprochene Blutdruckschwankung verursacht. Am zweckmäßigsten arbeitet man mit einer Dosis von 0,01 mg (10 γ). Wir beobachteten die Wirkung dieser Dosis bei Katzen, welche wir 8—10 Tage lang, ähnlich dem bei Menschen angewendeten Verfahren³, täglich dreimal mit 1 mg Histamin s. c. behandelten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können in folgendem zusammengefaßt werden: Auf eine 0,01 mg Histamingabe tritt bei unbehandelten Katzen eine Blutdrucksenkung von durchschnittlich 20 bis

¹ Karády u. Bentsáth: Orvosi Hetilap 22 (1935), (ung.) und Z. f. klin. Med. 128 (1935). — ² Karády: Orvosi Hetilap 23 (1933), (ung.) und Wien. klin. Wschr. 20, 622 (1934). — ³ Ruzsnyák, Karády u. Szabó: Dtsch. med. Wschr. 28, 1111 (1935).

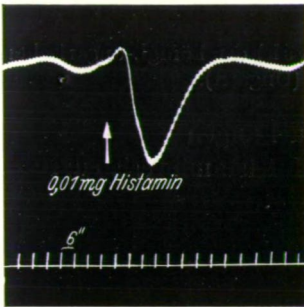


Abb. 1. Histaminkurve einer un- behandelten Katze.

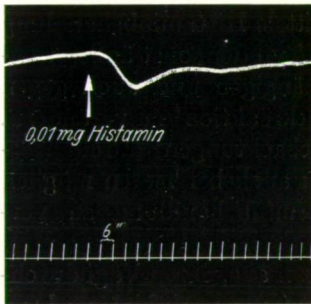


Abb. 2. Nach Histaminvorbehand- lung (täglich 3×1 mg s. c. 6 Tage hindurch).

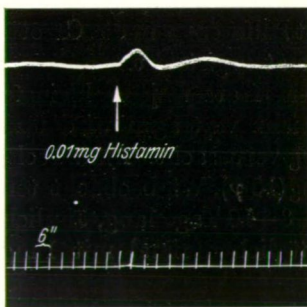


Abb. 3. Nach Histaminvorbehand- lung (täglich 3×1 mg s. c. 12 Tage hindurch.)

40 Hg mm ein (s. Abb. 1), doch erreicht der Blutdruck innerhalb $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten wieder den Ausgangswert. Bei Katzen, welche 1—2 Wochen lang mit Histamin vorbehandelt waren, zeigte sich ein wesentlicher Unterschied, indem bei diesen die auf 0,01 mg intravenöse Histamininjektion folgende Blutdrucksenkung beträchtlich geringer, nur 5—10 Hg mm, ausfällt (s. Abb. 2), ja öfters völlig ausbleibt oder sogar zu einer mäßigen Blutdrucksteigerung führt (s. Abb. 3). Demnach ist es uns gelungen, auch bei Kat- zendieHistaminempfindlichkeitdurch Histaminvorbehandlung zu verringern

Nicht ohne Interesse sind auch unsere bei unbehandelten Katzen gemachten Beobach- tungen. Nach dem Abklingen der Blutdruck- senkung, welche die erste 0,01 mg Histamin- gabe begleitete, verursachte eine wiederholte Histaminosis von derselben Größe eine klei- nere Histaminreaktion, der Grad der Senkung wurde geringer. Die Wirkung von aufeinander- folgenden steigenden Histaminosen steht mit deren Größe nicht in direktem Verhältnis, ja der Blutdruckeffekt der steigenden Histamin- dosen nimmt allmählich ab und endlich bewir- ken sogar 2—3 mg Histamin eine geringere Senkung als die Anfangsdosis von 0,01 mg. Es ist demnach aus den an nicht vor- behandelten Tieren ausgeführten Ver- suchenersichtlich, daß Tiere durch auf- einanderfolgende intravenöse Hista- mininjektionen gegen neuere Hista- mindosen schon nach einigen Minuten resistenter werden. Gleiche Resultate er- hielten bei ihren Untersuchungen Eichler und Killian⁴. Sie fanden, daß während unbehandelte Kaninchen schon von einer einmaligen Dosis von 2—3 mg Histamin getötet werden, die vorbehandelten Tiere Histaminosen bis 150 mg vertragen.

Ähnliche Erscheinungen wurden durch andere Autoren auch bei Untersuchungen von anderen blutdruckerhöhenden und -senkenden

⁴ Eichler u. Killian: Arch. f. exper. Path. **159** (1931).

Stoffen festgestellt. Eine solche schnelle Entwicklung der Verteidigung des Organismus gegen den Effekt blutdruckwirksamer Stoffe hat Schaumann⁵ bei nacheinander folgenden intravenösen Injektionen von Ephedrin und Vasopressin wahrgenommen; ebenso sollen nach Busquet⁶ auch einige blutdrucksenkende Stoffe, wie Gummi arabicum, Tragakantha, nucleinsaures Natrium und Pektin enthaltende Pflanzenextrakte wirken. Diese besondere Erscheinung des raschen Immunisationsprozesses wurde von Champy und Gley⁷ Tachyphylaxie genannt. Demnach kann im akuten Versuch die auf wiederholte intravenöse Histamininjektionen eintretende Herabsetzung des Blutdruckeffektes auch als Tachyphylaxie aufgefaßt werden.

Zur Erklärung dieser Tachyphylaxie, d. h. der gegen blutdrucksteigernde und -senkende Stoffe innerhalb einiger Minuten sich entwickelnden Immunität sind wir bis jetzt auf Hypothese angewiesen. Als Deutung der Effektllosigkeit der wiederholten Ephedrin und Vasopressindosen wird angenommen, daß die aufeinanderfolgenden Injektionen deshalb keine neuere Blutdrucksteigerung verursachen, weil die Gefäße sich von der vasokonstriktorischen Wirkung der ersten Injektion noch nicht erholt haben; der erhöhte „Spannungszustand“ der Gefäßmuskeln dauert länger als die registrierbare Blutdruckveränderung, welche infolge der kompensierenden Gegenregulation sich schnell ausgleicht, und die Adern verhalten sich neueren Dosen gegenüber refraktär. Diese Erklärung ist aber schon deshalb nicht stichhaltig, weil z. B. bei wiederholter Adrenalininjektionen keine solche „Gewöhnung“ wahrzunehmen ist, wie nach obiger Erklärung zu erwarten wäre.

Noch unsicherer sind die Meinungen, welche die blutdrucksenkenden Stoffe betreffende Tachyphylaxie erklären wollen. Man ist geneigt, die Ursache der Tachyphylaxie nicht in chemischen als vielmehr in physikalischen Eigenschaften der Stoffe zu suchen; die zur raschen Immunität des Organismus führenden Mittel sind nämlich meistens von kolloidalem Charakter. Doch kann der kolloidale Zustand nicht für entscheidend betrachtet werden, da z. B. Atropin, Pepton sowie Histamin keine Kolloide sind und dennoch rasch immunisierend wirken.

Es ist möglich, daß der Organismus sich an die Blutdrucksenkung ausgleichende Gegenregulation allmählich gewöhnt, diese sozusagen einübt und infolge ihres vollkommeneren und rascheren Ablaufes eine Verminderung der Reaktion herbeiführt.

Durch Histamin wird die p_H des Blutes vermindert und das Säure-Basengleichgewicht in die Richtung der Azidose verschoben², was wieder die Verringerung der Histaminblutdrucksenkung mit sich bringt, und es ist

⁵ Schaumann: Arch. f. exper. Path. 160. — ⁶ Busquet: C. r. de la Soc. de Biol. 100 (1929). — ⁷ Champy u. Gley: Ebenda 71 (1911).

möglich, daß die vorhergehenden Histamininjektionen die Wirkung der späteren auch auf diese Weise schwächen und die rasche Entwicklung einer scheinbaren Immunität verursachen.

Auffallend ist es, das ein großer Teil der blutdrucksenkenden, gleichfalls tachyphylaktisch wirkenden Stoffe auch Blutgerinnung zögernde Eigenschaften besitzt. Dies betrifft auch das Histamin und so ist es vielleicht möglich, daß die schnelle Immunisation mit einer Verminderung der Blutgerinnung in Zusammenhang steht.

Die bei akuten Versuchen beobachtete „Histamintachyphylaxie“ und die bei chronischen Versuchen auftretende „Histaminimmunität“ sind jedoch voneinander zu unterscheiden. Die letztere dauert noch einige Tage nach der letzten Injektion an, folglich ist ihr Entwicklungsmechanismus ein anderer als der Mechanismus der Histamingewöhnung bei akuten Versuchen.

Was nun die Ursache der Histaminresistenz betrifft, wissen wir wenig. Ich glaube aber, der Wahrheit nahe zu kommen, wenn ich meine, daß ihre Ursache entweder in der durch die Histaminbehandlung bedingten Bildung der Antihistaminstoffe oder in der durch längere Zeit hindurch fortgesetzten Histaminverabreichung erzielten Mehrproduktion der histaminzerstörenden Fermente, der sogenannten Histaminasen, zu suchen ist.

Histaminase kommt auch bei normalen Verhältnissen⁸⁻¹⁰ in mäßiger Menge im Blute vor, wohin sie aus den einzelnen Organen, besonders aus den Nieren, Lungen, Leber gelangt. Bekanntlich ist der Histaminasegehalt des Blutes der einzelnen Tierarten¹¹ sehr verschieden und darin mag der Grund liegen, daß verschiedene Tierarten das Histamin auf verschiedene Weise vertragen. Aber auch innerhalb der einzelnen Gattungen, so wie auch bei Menschen, ergeben sich größere individuelle Unterschiede hinsichtlich der Histaminempfindlichkeit und wahrscheinlich spielen hier die individuellen Schwankungen des Bluthistaminasegehalts eine wichtige Rolle. Wir trachten, diese Frage durch fortgesetzte Untersuchungen aufzuklären.

Sollte es tatsächlich gelingen, bei Tieren durch Histaminverabreichung die Histaminaseproduktion wesentlich zu steigern, so würde dieses Ergebnis von hervorragender praktischer Bedeutung sein. Dann hätten wir die Möglichkeit, ähnlich der Herstellung von Immunsera, auch gegen Histamin bzw. histaminähnliche Stoffe histaminzerstörende, paralyisierende Sera zu erzeugen, die nach der Analogie der passiven Immunisation bei an

⁸ Mc Henry, Gavin: Trans. Roy. Soc. Canada V. Biol. Sci., III s. 25 (1931); Biochem. J. 26 (1932). — ⁹ Bergwall, Techner: Arch. f. exper. Path. 167 (1932). — ¹⁰ McGregor u. S. Peat: J. of Physiol. 77 (1933). — ¹¹ Jen, Chang: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 31 (1933).

Kollapsbereitschaft¹² leidenden Individuen in Fällen, wo eine 1—2 Wochen dauernde Histaminvorbehandlung unmöglich ist (z. B. im Falle einer dringenden Operation oder Brandschock), mit gutem Erfolg verwendet werden könnten.

Zusammenfassung.

Mit 1—2 Wochen lang fortgesetzter Histaminvorbehandlung (täglich 3 mal 1 mg s. c.) gelang uns, auch im Tierversuch die Histaminempfindlichkeit — vielleicht durch die Steigerung der Histaminaseerzeugung des Organismus — wesentlich zu verringern.

Im akuten Tierversuch, nach aufeinanderfolgenden Histamindosen, nahm die blutdrucksenkende Wirkung der intravenösen Histamininjektionen allmählich ab und schon innerhalb einiger Minuten blieb die Blutdrucksenkung ganz aus, es entwickelt sich eine sogenannte Histamintachyphylaxie.

¹² Rusznyák, Karády u. Szabó: Orvosi Hetilap 14 (1934), (ung.); Dtsch. med. Wschr. 44 (1934).