

(Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. ungar. Franz-Joseph-Universität in Szeged
[Ungarn] [Vorstand: Prof. Dr. St. Rusznyák].)

Die Rolle des Histamins in der Heteroproteintherapie.

Von

Dr. St. Rusznyák und Dr. St. Karády.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. August 1936.)

Vor einigen Jahren haben *Rusznyák* und *A. Korányi* in einer Mitteilung auf die Möglichkeit hingewiesen, daß in der Heteroproteinwirkung eine nicht spezifische Desensibilisierung des Organismus eine wichtige Rolle spielt. Aus den Untersuchungen von *Weichardt* ist aber bekannt, daß die Heteroproteinwirkung auch aus anderen Faktoren besteht, welche sich besonders durch Steigerung von gewissen Organfunktionen kundgeben und deshalb einheitlich als „Protoplasmaaktivierung“ bezeichnet werden. Die wichtigsten Erscheinungen dieser Protoplasmaaktivierung sind nach *Weichardt*: Die Erhöhung der Drüsensekretionen, des Stoffwechsels, die Steigerung der Funktion von isolierten, besonders von hypodynamen Organen, die unspezifische Desensibilisierung von Überempfindlichkeitszuständen, die Steigerung der Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels und die Erhöhung des Antikörpergehaltes im Blute.

Vor kurzem haben *Karády* und *Bentsáth* nachgewiesen, daß die anaphylaktische Sensibilität durch Histamin ebenso beseitigt werden kann, wie durch eine Heteroproteininjektion. Da wir nun einerseits aus den Untersuchungen von *Tinel*, *Ungar* und *Zerling* wissen, daß im Organismus nach der Injektion der verschiedensten artfremden Substanzen Histamin entsteht, andererseits *Weichardt* selbst die protoplasmaaktivierende Wirkung der Heteroproteininjektionen auf die im Körper entstehenden Spaltprodukte zurückführt, taucht die Frage auf, ob nicht unter diesen Spaltprodukten dem Histamin die wichtigste Rolle zukommt, mit anderen Worten, ob nicht die ganze Heteroproteinwirkung als hauptsächlich eine Histaminwirkung aufzufassen ist.

Um die Rolle des Histamins in der Heteroproteintherapie zu klären, haben wir untersucht, ob die verschiedenen, von *Weichardt* für die Protoplasmaaktivierung charakteristischen Wirkungen auch durch Histamin verursacht werden. Für ein Teil dieser Erscheinungen war das schon aus den Untersuchungen von anderen Autoren ersichtlich.

Es sind z. B. zahlreiche Beobachtungen bekannt, welche die *steigernde Wirkung* von Histamin auf die verschiedenen Drüsen (Tränen-drüsen, Speicheldrüsen, Pankreas, Galle) beweisen, und die Wirkung des Histamins auf die Ausscheidung des Magensaftes ist so allbekannt, daß

sie auch in der Diagnostik zur Prüfung der Magensekretion Verwendung findet. Auch die *Stoffwechselwirkung* des Histamins ist jener der Heteroproteinwirkung gleich. 1—2 mg Histamin verursachen eine Grundumsatzsteigerung, große Dosen eine Verringerung (*Pély* und *Dzsinich*). Aus zahlreichen Beobachtungen ist bekannt, daß das *Histamin die Leistung des isolierten Herzens zu steigern imstande ist*. Den überzeugendsten Beweis für die Gleichheit der Histamin- und Heteroproteinwirkung an dem isolierten hypodynamen Herzen haben eben die Untersuchungen von *Weichardt* geliefert. Er fand nämlich, daß durch ganz geringe Histaminmengen (z. B. bei einer Verdünnung von 1: 10 000 000) die Funktion des isolierten, besonders aber des ermüdeten Herzens ebenso gesteigert wird, wie durch eine optimale Heteroproteinwirkung. Größere Histamindosen, wie auch eine zu große Heteroproteininjektion führen zu einer Schädigung, ja zum Stillstand des Herzens. *Überempfindlichkeitszustände* (allergische, anaphylaktische Erkrankungen) können durch Heteroproteininjektionen beseitigt (desensibilisiert) werden. Es ist uns (*Karády* und *Bentsáth*) gelungen, nachzuweisen, daß durch eine Vorbehandlung mit Histamin die Tiere ebenfalls desensibilisiert werden können. Auch am Menschen gelingt es mit einer vorsichtigen Histaminbehandlung bei allergischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, Urticaria), recht gute Erfolge zu erzielen, wie das seither auch *Dzsinich* bestätigt hat.

Weichardt und seine Mitarbeiter fanden, daß die *Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels* durch eine Heteroproteinbehandlung erhöht wird. Nach unseren eigenen Untersuchungen (*Karády* und *Zeyk*) übt auch das Histamin einen ähnlichen Einfluß auf die Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels aus. Wie auch *Weichardt* nur bei einer gewissen optimalen Dosis des eingeführten Heteroproteins eine Verlängerung der Ermüdungszeit des Muskels beobachtete und bei einer größeren Menge eher eine Verkürzung fand, so fanden auch wir bei Histamin eine „optimale“ Dosis (etwa 0,2 mg). Größere oder kleinere Mengen waren entweder wirkungslos oder hatten eine entgegengesetzte Wirkung. Das ist wahrscheinlich der Grund, warum *Dale* und *Laidlaw* das Histamin auf den quergestreiften Muskel wirkungslos fanden oder eine schnellere Ermüdung beobachteten. Diese Autoren haben nämlich mit bedeutend größeren Dosen (mehrere mg) gearbeitet als wir.

In Urethannarkose wurde der Gastrocnemius und der Ischiadicus frei präpariert, der Muskel mit einem Gewicht von 10 g belastet und der Nerv faradisch gereizt (primäre Spule 4,5 Volt, 200 mm Schlittendistanz, 2 Impulse jede Sekunde). Zuerst wurde die Ermüdungskurve des Muskels am unbehandelten Tiere bestimmt (Abb. 1a), dann haben wir uns überzeugt, daß eine Heteroproteininjektion (0,5 ccm Aktoprotin sublingual) nach einer gewissen Inkubationszeit (einige Stunden) beim Frosch eine ebensolche Leistungssteigerung verursacht wie beim warm-

blütigen Tier (Abb. 1 b). Wir haben zu unseren Untersuchungen 100 bis 120 g schwere Frösche (*Rana esculenta*) verwendet. Nun haben wir untersucht, ob es möglich ist, mit Histamin eine ähnliche Wirkung zu erzielen. Diese Untersuchungen führten zu einem positiven Ergebnis. Es zeigte sich, daß durch 0,15—0,2 mg Histamin (sublingual, nach einer Inkubation von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden) die Ermüdungskurve des Gastrocnemius eine ähnliche Veränderung erfährt, wie dies von Weichardt bei der Heteroproteinwirkung gefunden wurde (Abb. 1 c); die Ermüdungszeit wird länger und auch die einzelnen Zuckungen ausgiebiger.

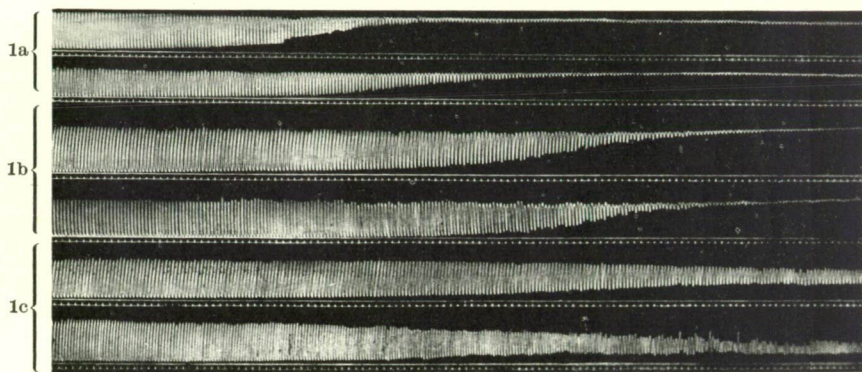


Abb. 1.

Das Histamin steigert also in optimaler Dosis die Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels ebenso, wie das in optimaler Menge zugeführte Heteroprotein.

Durch eine Heteroproteininjektion wird der Antikörpergehalt des Blutes erhöht. Ähnliche Resultate fanden wir (Karády und H. Bartók) bei der Histaminbehandlung. Unsere Untersuchungen beziehen sich auf die Bildung von Agglutinin, Präcipitin und Hämolyisin bei Kaninchen. Wir verwendeten insgesamt 30 Tiere von je 2500 g Gewicht, welchen wir dreimal in 3—4tägigen Intervallen das entsprechende Antigen intravenös injizierten. Zur Agglutininbildung haben wir Typhusbacillen verwendet (24stündige Agarkultur in 10 cem physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch halbstündigen Aufenthalt im Wasserbade von 60° C abgetötet). Zur Präcipitinbildung wurde Rinder-, Schweine-, Schaf- und Pferdeserum benützt. Zur Bildung von Hämolyisin bekamen die Kaninchen eine konzentrierte Suspension von gewaschenen Schafsbloodkörperchen. Alle drei Antigene wurden in Dosen von 0,5, 1,0 und 2,0 cem intravenös injiziert. Von Zeit zu Zeit wurde der Antikörpergehalt des Blutes bestimmt und 4 Tage nach der letzten Injektion bei der einen Hälfte der Tiere die Histaminbehandlung begonnen (1 Woche lang dreimal täglich 2 mg Histamin subcutan), während die andere

Hälfte zur Kontrolle diente. Nach Beendigung der Behandlung wurde wieder das Antikörpertiter bestimmt. Die Ergebnisse sind an den untenstehenden Kurven (Abb. 2, 3 und 4) gut ersichtlich.

Aus den Kurven ist gut sichtbar, daß, während bei den unbehandelten Tieren der Antikörpergehalt des Blutes nach ungefähr 1 Woche nach der letzten Antigenzufuhr schon im Sinken begriffen ist, bei den mit Histamin behandelten Tieren dagegen die Antikörper zur selben Zeit eine bedeutende Zunahme zeigen. Ähnlich der Steigerung der Phagocytose nach einer Heteroproteininjektion fand Loos in vitro eine 20%ige Zunahme durch Histamin.

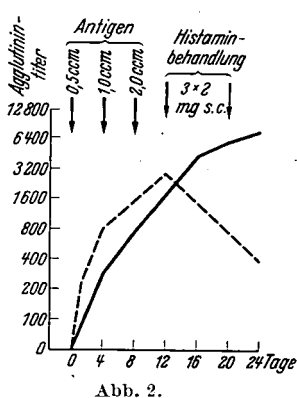


Abb. 2.

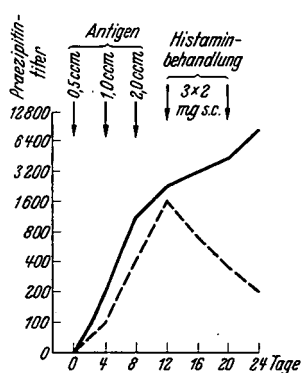


Abb. 3.

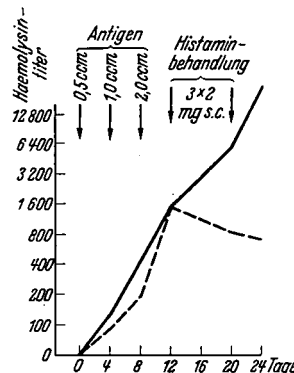


Abb. 4.

Abb. 2-4. Mittelkurven von je 5 behandelten (—) und 5 unbehandelten (---) Kaninchen.

Unsere Befunde bezüglich der Wirkung des Histamins auf die Antikörperproduktion stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Löhr, und Lusztig. Löhr fand nach sterilen Operationen, Lusztig nach Röntgenbestrahlungen eine Erhöhung der im Blute vorhandenen Antikörper. Da die neuesten Befunde dafür sprechen, daß sowohl bei chirurgischen Eingriffen, wie bei Bestrahlungen im Körper große Mengen von Histamin frei werden, kann man die Wirkung dieser Eingriffe auf die Antikörper ebenso wie bei der Heteroproteintherapie auf eine Histaminwirkung zurückführen.

Aus all den angeführten Untersuchungen folgt, daß die Histamin- und die Heteroproteinwirkung einander sehr ähnlich sind. Es ist auch sehr wahrscheinlich, daß im Mechanismus der Heteroproteinwirkung dem dabei entstehenden Histamin eine große Rolle zukommt. Wir wollen trotzdem nicht behaupten, daß die Heteroproteinwirkung einfach eine Histaminwirkung wäre, schon deshalb, weil erstere gewöhnlich mit einer fieberhaften Reaktion einhergeht. Es ist zwar noch nicht sicher, ob das Fieber zur Erreichung der gewünschten therapeutischen Wirkung unumgänglich notwendig ist, so bezweifelt z. B. Grünzweig die Wichtigkeit des Fiebers in der Heteroproteinwirkung. Bekanntlich gibt es

(Fortsetzung von der II. Umschlagseite.)

Seite

Serény, Béla. Die Diffusion der Stoffe im koagulierten Serum. I. Die Diffusion der Kupfersulfatlösung. (Mit 1 Textabbildung)	350
Gottlieb, H. und H. Ludwig. Über Adsorption von Farbstoff aus Serum an Kohle. Ihre Abhängigkeit von der Leberfunktion. (Mit 4 Textabbildungen)	358
Peters, Franz und Günther Zaepfer. Über die Sauerstoffspannung des venösen Mischblutes in Ruhe und bei Muskelarbeit und ihre Bedeutung für die Beurteilung der Kreislauffunktion. J. Mitteilung (Mit 3 Textabbildungen)	383
Heinz, C. und E. Kestermann. Über orthostatische Reaktionen.	392
Fabian, Gerd. Untersuchungen über die Speichelsekretion bei Magencarcinom, perniziöser Anämie und Achylia gastrica	403
Behr, C. H. Panmyelophthase und Agranulocytose. (Mit 1 Textabbildung)	423

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.
2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatsbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktirte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.
2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargestellt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“, Handbüchern) herzustellen.
3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.
4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.
5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur ein Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knapster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden¹.
6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur ein gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle und Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.
7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl. Titelangabe nur bei Büchern.
8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

¹ Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.

9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.

10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.

11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Danksagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

THE JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE

Published Monthly. Volume begins with October of each year. Vol. I began in 1915. Subscriptions may begin at any time. In United States Postal Zone \$ 8.50 per year; in Canada and under Foreign Postage \$ 9.50. Single copies 75 c.

Editor: Warren T. Vaughan, Richmond. Associate Editors: D. E. Jackson, W. C. MacCarty, Victor C. Myers, John A. Kolmer, George Herrmann, Clifford J. Barborika, Gerald D. Webb, T. B. McGath, Russell L. Haden, Robert A. Kilduffe, M. H. Soule, Dean Lewis.

THE JOURNAL OF ALLERGY

Published Bi-Monthly. Volumes begin with November of each year. Vol. I began in 1929. Subscriptions may begin at any time. In United States Postal Zone \$ 7.50 per annum; in Canada and under Foreign Postage \$ 8.00. Single copies \$ 1.25.

Editor: H. L. Alexander, St. Louis; Associate Editor: Warren T. Vaughan, Richmond. Editorial board includes: A. F. Coca, Francis M. Rackemann, A. H. W. Caulfeild, Albert H. Rowe, G. Piness, R. A. Cooke.

The Journal of Allergy is the official organ for the Society for the Study of Asthma and Allied Conditions and the Association for the Study of Allergy.

THE AMERICAN HEART JOURNAL

Published monthly beginning January, 1936. Vol. I began in 1925. Subscriptions may begin at any time. In United States Postal Zone \$ 8.50 per annum; in Canada and under Foreign Postage \$ 9.50. Single copies 75 cents.

Editor: Lewis A. Conner, New York. Associate Editors: Hugh McCulloch, St. Louis, Evelyn Holt, New York and Irving S. Wright, New York. Advisory Editorial Board: E. P. Carter, H. A. Christian, Alfred E. Cohn, E. C. Cutler, W. W. Hamburger, J. B. Herrick, William J. Kerr, Sir Thomas Lewis, E. Libman, H. M. Marvin, J. Meakins, J. H. Musser, J. A. Oille, S. R. Roberts, G. C. Robinson, Fred M. Smith, P. D. White, C. J. Wiggers, F. N. Wilson, Charles C. Wolferth, Edgar V. Allen.

The Official Organ of The American Heart Association.

Subscriber through your local bookseller or direct through the publisher.

THE C. V. MOSBY COMPANY

Publishers — 3523 Pine Blvd., St. Louis, U. S. A.

Formen der Heteroproteintherapie, welche fieberlos verlaufen, andererseits findet man in der Literatur Angaben nach welchen kleine Histaminosen manchmal beträchtliche Temperatursteigerungen verursachen können (*Harmer* und *Harris*).

Es muß daher auch noch untersucht werden, ob nach Histamininjektionen ähnliche Herdreaktionen auftreten können, wie nach Heteroproteininjektionen. Solche Herdreaktionen fand *Eastwood* bei der Behandlung von Polyarthritiden mit Histamininjektionen, *Luzzatto-Fegiz* bei Lungentuberkulose. Der letztere hält sogar die nach Histamin entstehende Herdreaktion geeignet zur Diagnose von latenten tuberkulotischen Lungenveränderungen.

Obzwar wir der Meinung sind, daß das Histamin eine große Rolle im Mechanismus der Heteroproteinwirkung spielt, glauben wir doch nicht, daß man die Heteroproteintherapie einfach durch eine Histamintherapie ersetzen könnte, was allerdings schon wegen der genauen Dosierbarkeit sehr wünschenswert wäre. Sicherlich spielen in der Heteroproteintherapie außer dem Histamin noch andere Faktoren mit, welche die Unterschiede zwischen den beiden Wirkungen bestimmen.

Schrifttum.

Dale, Laidlaw: J. of Physiol. **41**, 318 (1910/11). — *Dzsinich*: Klin. Wschr. **1935 II**, 1612. — *Dzsinich, Pély*: Klin. Wschr. **1934 I**, 699. — *Eastwood*: J. State Med. **43**, 720 (1935). — *Grünzweig*: Med. Welt **1929**, 1401; **1931**, 4. — *Harmer, Harris*: Heart **13**, 381 (1926). — *Karády u. Bentsáth*: Erscheint demnächst in Z. exper. Path. u. Pharmak. — *Löhr*: Z. exper. Med. **24**, 57 (1921). — *Loos*: Wien. klin. Wschr. **1935 I**. — *Lusztig*: Zbl. Bakter. **111**, 244 (1929). — *Luzzatto-Fegiz*: Policlinico **1935**, 701. — *Rusznayk u. Korányi*: Klin. Wschr. **1927 II**. — *Tinel, Ungar, Zerling*: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1150 (1935). — *Weichardt*: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin 1936.
