

(Aus der Medizinischen Klinik [Direktor: Prof. St. Ruzsnyák] der Königl. Ungarischen Franz Joseph-Universität in Szeged (Ungarn).)

Die Prophylaxe der Kollapsbereitschaft durch künstliche Veränderung der Histaminempfindlichkeit.

Von

Dr. St. Karády und Dr. A. Bentsáth.

(Eingegangen am 8. Juli 1935.)

Vor einiger Zeit haben *Ruzsnyák*, *Karády* und *Szabó*^{1, 2} in zwei kurzen Mitteilungen über Untersuchungen über die Diagnose und Prophylaxe der postoperativen Zirkulationsstörungen berichtet. Die Grundlagen dieser Untersuchungen bildeten frühere Feststellungen von *Karády*³ über die individuelle Histaminempfindlichkeit, der bekanntlich nach intravenöser Histamininjektion (0,005 mg) vier Reaktionstypen unterscheiden konnte. Die vier Typen sind folgende: 1. Nach ausgesprochenem Blutdruckabfall (30—70 Hg mm) steigt die Tension innerhalb 1 Min. auf den ursprünglichen Wert. Für den *Typ 2* (2.) ist eine sekundäre Erhöhung des Blutdrucks nach der anfänglichen Senkung charakteristisch, wobei die Werte um 20—40—80 Hg mm die Ausgangswerte übersteigen können. Bei *Typ 3* (3.) wird die intravenöse Histamininjektion nur von einer geringen Blutdruckschwankung (5 mm) begleitet. Bei *Typ 4* (4.) ist eine mäßige Senkung (10 mm) und nachher eine ähnliche geringe Erhöhung nachzuweisen.

Nach den Erfahrungen von *Ruzsnyák*, *Karády* und *Szabó*¹ ist es der 2. Reaktionstyp, welcher die Kollapsbereitschaft anzeigt. Kranke, welche diese Art der Histaminempfindlichkeit aufweisen, vertragen operative Eingriffe viel schlechter als die übrigen. Die postoperativen Zirkulationsstörungen hängen selbstverständlich auch von der Art und Schwere des Eingriffs ab, doch ist es sicher, daß *ceteris paribus* Kranke vom 2. Typ besonders gefährdet sind. Kommt es auch nicht in jedem Falle zu ganz schwerem oder tödlichem Kollaps, so war es doch auffallend, wie oft solche Kranke tagelang stimuliert werden mußten. Es hat den Anschein, daß die Kollapsbereitschaft um so größer ist, je ausgesprochener der 2. Reaktionstypus, d. h. je größer die für diesen Typ charakteristische sekundäre Erhöhung des Blutdrucks. Bei Individuen, welche den übrigen drei Typen angehören, wurden postoperative Zirkulationsstörungen kaum beobachtet, die Heilung verlief glatt oder wurde höchstens durch irgendeine interkurrente Komplikation (Blutung, Peritonitis, Pneumonie usw.) gestört.

Da auf diese Weise die Kollapsbereitschaft der Kranken schon vor der Operation durch ein einfaches Verfahren festgestellt werden kann, war unsere nächste Aufgabe, diesen gefährlichen Zustand auf irgendeine

Weise zu beheben, d. h. die individuelle Histaminempfindlichkeit abzuändern. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe war vorausszusehen, denn es war aus *Karádys* früheren Versuchen schon bekannt, daß der Typus der Histaminreaktion für das Individuum charakteristisch und auch experimentell kaum zu verändern ist. Tatsächlich verlief ein großer Teil unserer Versuche erfolglos und sollen diese deshalb hier nur kurz mitgeteilt werden.

Anfangs erwarteten wir einen Erfolg durch Veränderung des inneren Milieus, durch Verschiebung des *Säure-Basengleichgewichts* in der Richtung der Azidose, weil nach unseren früheren Beobachtungen die ursprüngliche Histamincurve bei starker Säuerung des Organismus eine mäßige Veränderung aufwies. Nach einer durch mehrere Tage fortgesetzten Verabreichung von täglich 8—10 g Ammoniumchlorid, während welcher die Alkalireserve von ihrem Ausgangswert beträchtlich absank, veränderte sich die Histaminblutdruckkurve tatsächlich, die Blutdrucksenkung, sowie die sekundäre Erhöhung wurden um 5—10 mm niedriger, doch der Typus der Reaktion blieb weiterhin unverändert.

Später machten wir Versuche mit durch längere Zeit fortgesetzten Verabreichung von auf das *vegetative Nervensystem* und auf den *Gefäßtonus* wirkenden Mitteln. Nach einer Behandlung (1—2 Wochen täglich zweimal 1 ccm s. c.) mit *Adrenalin*, *Sympathol*, *Ephedrin* zeigte die Histaminblutdrucksenkung einen kleineren Grad, die Erhöhung dagegen wurde ausgesprochener. Nach lang dauernder Verabreichung von *Thyroxin* (dreimal täglich 1 mg) verringerten sich die Schwankungen — bei einem Myxödemkranken — und schließlich entwickelte sich der für die hyperthyreotischen Kranken charakteristische 3. Typus. Doch wagten wir bei Kranken des 2. Typus, als sie schon über heftigeres Herzklopfen klagten, die Thyroxinbehandlung nicht fortzusetzen. Es zeigte zu dieser Zeit der Histaminreaktionstyp noch keine wesentliche Veränderung. Nach mehrtägiger (täglich dreimal 1 mg) *Atropindosierung* vergrößerte sich etwas die Blutdrucksenkung. Auch durch langsam ansteigende *Strychnindosen* (täglich dreimal 1—10 mg s. c.), lang dauernde *Coffeinbehandlung*, durch *Hypophysisvorderlappenpräparaten*, sowie durch lang dauernde Verabreichung von *Keimdrüsenextrakten* konnten wir den Ablauf der Histamincurve kaum beeinflussen, ebenso gelang es nicht, den Reaktionstyp zu verändern.

Wir versuchten auch die *Blockierung des Reticuloendothelialapparats* mit *Ferrum oxydatum saccharatum* (täglich 10 ccm einer 10%igen Lösung i. v.), dies beeinträchtigte aber die Histaminreaktion überhaupt nicht. — Auch die in letzter Zeit vielfach versuchte *C-Vitaminverabreichung* (täglich 150—200 mg Ascorbinsäure i. v. 1 Woche lang) wies keine wesentliche Wirkung auf.

Wir machten einen Versuch mit von *Schretzenmayr*⁴ zur Verbesserung der Kreislaufinsuffizienz empfohlenen peroralen *Alkoholmedikation* (40

bis 60 ccm 10—20%iger Lösung), aber bei dem so vorbehandelten Kranken trat schon nach der Einführung der üblichen kleinen (0,005 mg i. v.) Histamindosis Kollaps ein.

Dzsinich und *Pély*⁵ fanden durch eine 12 Tage hindurch fortgesetzte perorale Verabreichung von täglich 2,5 g *Cholesterin* die Wirkung des subcutan injizierten Histamins wesentlich verringert. Wir trachteten mit diesem Verfahren in mehreren Fällen eine Hypercholesterinämie herbeizuführen, doch hatten wir nie Gelegenheit, eine Veränderung der intravenösen Histaminempfindlichkeit wahrzunehmen. Nicht nur die subjektiven Unannehmlichkeiten und die Histaminblutdruckschwankungen blieben unverändert, ja sogar die für den 2. Typus charakteristische sekundäre Drucksteigerung, deren Größe mit dem Grade der Kollapsbereitschaft sozusagen in direktem Verhältnisse steht, wurde in einzelnen Fällen bei dieser Behandlung noch ausgesprochener.

Aus den Histaminuntersuchungen *bei Schwangeren*⁶ ergibt es sich, daß im 3. Monate der Gravidität ein neuer Histamintyp erscheint, der bis zur 4. Woche des Puerperiums dauert, ungeachtet dessen, zu welcher Histamingruppe das Individuum vor der Schwangerschaft gehörte. Dieser neue 5. *Histamintyp* zeigt ziemliche Ähnlichkeit mit dem 1. Typ, von dem er nur durch den außerordentlich schnellen Ablauf der Reaktion (die Reaktion läuft innerhalb $\frac{1}{2}$ Min. ab) und den mäßigen Grad der Senkung zu unterscheiden ist. Auch beim 5. Typ fehlt die Blutdrucksteigerung über den Ausgangswert. Als Ursache der Veränderung des ursprünglich vor der Schwangerschaft vorhandenen Histaminreaktionstyps nehmen wir die während der Gravidität sich entwickelnde *Hyperhistaminämie* an. Zur Zeit der Gravidität werden die aus dem Chorion und der Placenta in den Blutkreislauf verschleppten, für den Mutterorganismus fremdes Eiweiß bedeutenden Zellen abgebaut, aus denen wahrscheinlich Histanin und histaminähnliche Stoffe frei werden. Es scheint, daß der gestörte Stoffwechsel des Organismus die Eigenschaft, das überflüssige Histamin schnell abzubauen, verloren hat und auf diese Weise mag die Hyperhistaminämie entstehen, deren Vorhandensein während der Gravidität auch von anderen Verfassern^{7, 8} beobachtet wurde. Es ist möglich, daß der Organismus durch das stetige übermäßige Eindringen des Histamins in den Blutkreislauf „desensibilisiert“ wird und dies zur Änderung der Reaktion führt. Diese Erklärung ist um so mehr anzunehmen, da die zur Zeit der Gravidität entstehende mäßige Azidose, Hypercholesterinämie, die veränderten Verhältnisse der inneren Sekretion derartige Faktoren sind, welche auf Grund der oben erwähnten Versuche für die Veränderung des Reaktionstyps nicht verantwortlich gemacht werden können.

Die im graviden Organismus sich entwickelnde Hyperhistaminämie und die damit verbundene Veränderung der ursprünglichen Histaminkurve diente uns als Fingerzeig zu unseren weiteren Versuchen. Wir

behandelten Kranke aller vier Typen mit *Histamin*: wir verabreichten ihnen längere Zeit hindurch täglich zweimal 1 mg Histamin (Firma Richter) subcutan. Die Resultate waren unseren Voraussetzungen entsprechend. Auf diese Weise gelang es uns, die bisher mit keinem Verfahren erreichbare Veränderung des Histaminreaktionstyp herbeizuführen. Wir machten bei 10 zum 1., 10 zum 2., 5 zum 3. und 2 zum 4. Typ gehörenden Individuen solche Umwandlungsversuche. *Die Reaktion hat sich meistens schon am 5., 6., spätestens aber am 7. oder 8. Tag der Medikation geändert und in jedem Falle entwickelte sich der für die Gravidität charakteristische 5. Typ.* Die Histamininjektion begleitenden, besonders bei Kranken des 2. Typs, subjektiven Unannehmlichkeiten milderten sich gleichfalls in einigen Tagen und blieben in den meisten Fällen nach 1 Woche vollständig aus. Leider ist die Umgestaltung des Histamintyps nur von vorübergehender Art, denn nach Ausbleiben der Injektion während 3—4 Tage erhielten wir bei unseren Kranken wieder die ursprüngliche Kurve.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen berichten *Eichler* und *Killian*⁹ über ähnliche Resultate auf Grund ihrer mit Kaninchen angestellten Versuche; es gelang ihnen, durch Vorbehandlung mit Histamin die Histaminempfindlichkeit derart herabzusetzen, daß Kaninchen, bei denen sich ohne Vorbehandlung schon eine Dosis von 2—3 mg Histamin letal erwies, sogar 150 mg Histamin vertrugen.

Durch Vorbehandlung mit Histamin ist es also möglich, den gefährlichen 2. Typus zu verändern und wie aus der Mitteilung von *Rusznayák*, *Karády* und *Szabó* ersichtlich, den postoperativen Kollaps zu verhüten.

Schrifttum.

- ¹ *Rusznayák, Karády* u. *Szabó*: Orv. Hetil. (ung.) 14 (1934). — Dtsch. med. Wschr. 1934 II, 1670. — ² *Rusznayák, Karády* u. *Szabó*: Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1111. — ³ *Karády*: Orv. Hetil. (ung.) 23 (1933). — Wien. klin. Wschr. 1934 I, 622, ⁴ *Schretzenmayer*: Z. exper. Med. 92 (1934). — ⁵ *Dzsinich* u. *Pély*: Orv. Hetil. (ung.) 14 (1934). — ⁶ *Karády* u. *Stróbl*: Orv. Hetil. (ung.) 21 (1935). — ⁷ *Hüssy*: Schweiz. med. Wschr. 1920 I, 39. — ⁸ *Labhardt*: Zbl. Gynäk. 1920. — ⁹ *Eichler* u. *Killian*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159 (1931).