

(Aus der Chirurgischen Klinik [Direktor: Prof. *Vidakovits*] und aus der Medizinischen Klinik [Direktor: Prof. *Rusznyák*] der kgl. ung. Franz Joseph-Universität in Szeged [Ungarn].)

Die Histaminprophylaxe der postoperativen Kreislaufstörungen.

Von

St. Rusznyák, St. Karády und D. Szabó.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. August 1936.)

Die Entwicklung der modernen Chirurgie äußert sich am auffallendsten darin, daß die Operationsmortalität fast von Jahr zu Jahr abnimmt; doch kommen noch immer Todesfälle auch nach anscheinend einfachen Eingriffen vor. Die Ursachen sind sehr verschiedene: Lungenentzündung, Embolien, Bauchfellentzündung, Blutungen und vor allem die verschiedenen Formen der Kreislaufstörungen. Es ist sicher, daß die Zahl jener Kranken, die nach Operationen an dem Versagen des Kreislaufes sterben immer geringer wird, doch gerade der Umstand, daß in der letzten Zeit sich auffallend viele Mitteilungen mit dieser Frage beschäftigen, beweist am besten die Aktualität derselben. Wenn man früher bei der Autopsie keine Pneumonie oder eine der erwähnten Komplikationen fand, sondern höchstens eine geringe Veränderung des Herzmuskels, so hat man als Todesursache eine „Herzschwäche“ angenommen. Aus den Untersuchungen von *Romberg* u. a. haben wir aber gelernt, daß es sich in der Mehrzahl dieser Fälle nicht um eine primäre Herzschwäche, sondern um einen Fehler der peripheren Zirkulation, um einen Kollaps handelt. Die beiden Zustände unterscheiden sich auch in den klinischen Symptomen voneinander. Während bei der echten Herzschwäche Atemnot, eventuell Lungenödem und starke Cyanose im Vordergrund stehen, wobei die Venen gefüllt und der venöse Druck gesteigert ist, ist beim Kollaps der Puls klein, leer, der Kranke ist blaß, es besteht höchstens eine geringe Cyanose, die Venen sind leer, der venöse Druck niedrig, die Zunge trocken, der Bauch meteoristisch, so daß sogar der Verdacht einer beginnenden Bauchfellentzündung aufkommen kann (*Eppinger*). Unter Schweißausbruch sinkt die Temperatur, das Bewußtsein wird trübe und bei weiterer Verschlechterung des Pulses tritt der Tod ein. Zum Glück ist in den meisten Fällen weder die Herzschwäche noch der Kollaps so hochgradig und die Kreislaufstörung führt nicht zum Tode. Wenn wir uns auch nicht der Ansicht von *Ewig* und *Klotz* anschließen können, daß nach jeder größeren Operation ein Kollaps auftritt, zeigt doch die genaue Beobachtung der Kranken, daß postoperative Kreislaufstörungen verschiedenen Grades viel öfters vorkommen, als man gewöhnlich annimmt.

Die Erfahrung zeigt, daß solche Zirkulationsstörungen, hauptsächlich nach Operationen an den inneren Organen, besonders der Leber, auftreten, und zwar um so öfter, je größer und je länger der Eingriff, je größer die Blutung usw. Auch die Narkose spielt anscheinend eine Rolle, da nach den Angaben der Literatur besonders Chloroform und Äther gefährlich sind, während Narzylen und Lokalanästhesie weniger schädlich sind. Sicherlich spielen neben diesen äußeren Faktoren auch die konstitutionellen Eigenschaften der Kranken eine große Rolle, da wie die alltägliche Erfahrung lehrt, dieselbe Operation von verschiedenen Patienten sehr verschieden vertragen wird.

Die Furcht vor der Gefahr, welche die Patienten von Seite der Kreislauforgane bedroht, macht das alte Bestreben verständlich, noch vor der Operation jene Kranken festzustellen, für die diese Gefahr besonders groß ist. Es ist deshalb schon seit langem Regel, das Herz der Patienten vor dem Eingriff genau zu untersuchen. Leider kann man nicht behaupten, daß diese Untersuchung das gesetzte Ziel in jedem Falle erreichen kann. Bei dem Kollaps, bei welchem es sich gar nicht um eine primäre Herzschwäche handelt, ist dies verständlich, doch in vielen Fällen sind auch die echten, kardialen Zirkulationsstörungen nicht voraus zu erkennen. Bei einer hochgradigen Dekompensation wird man natürlich nur in der höchsten Not operieren. Doch sieht man oft, daß bei geringeren Graden einer kardialen Insuffizienz oder besonders bei Kranken, bei denen die Herzuntersuchung nur Geräusche und gewisse Arythmien aufdeckt, die Operation kaum oder gar keine Unannehmlichkeiten von Seite des Herzens zur Folge hat. Seitdem wir durch die Elektrokardiographie im Stande sind, auch solche Herzmuskelerkrankungen nachzuweisen, welche keine anderen Symptome verursachen, spielt auch dieses Verfahren eine wichtige Rolle in der Untersuchung der Kranken vor der Operation. Auch wir haben Fälle beobachtet, bei welchen der einzige Befund an den Kreislauforganen eine Herzmuskelläsion war und welche den chirurgischen Eingriff sehr schlecht vertrugen. Doch selbst für anscheinend intakte Herzen kann unter Umständen das Operationstrauma eine starke Belastung darstellen. Sehr lehrreich sind aus diesem Gesichtspunkte die jüngst erschienenen Untersuchungen von *Kurtz*, *Bennet* und *Shapiro*, welche zeigen, daß fast bei 80% ihrer Kranken während und oft auch nach der Operation elektrokardiographische Veränderungen auftraten, welche vorher nicht nachweisbar waren. Wenn wir auch von den geringfügigen Veränderungen absehen, bleibt noch eine beträchtliche Anzahl von Kranken, an welchen das Operationstrauma eine Herzmuskelschädigung verursachte.

Wenn die Gefahren, welche von Seite des Herzens den Kranken nach einer Operation bedrohen, so schwer vorauszusehen sind, kann man leicht verstehen, um wieviel schwerer die Lage hinsichtlich des Kollapses ist, über welchem eine Herzuntersuchung nichts vorauszusagen vermag.

und doch gehört der größte Teil der postoperativen Kreislaufstörungen in diese Gruppe. Es ist auffallend, wie wenig sich das Schrifttum mit der Frage der Kollapsbereitschaft beschäftigt. Vielleicht hat das seinen Grund darin, daß auch der Entstehungsmechanismus des Kollapses noch nicht ganz geklärt ist. Es würde zu weit führen, wollten wir hier sämtliche diesbezüglichen Theorien besprechen. Die Blässe der Haut, die Leere der Venen, das Sinken des arteriellen Druckes sprechen alle dafür, daß es sich um eine vasomotorische Störung handelt bzw. wie es schon *Romberg* angenommen hat, um eine abnorme Verteilung des kreisenden Blutes. Die Ursache dieser Unregelmäßigkeit ist jedoch nicht klar. Als eine Erklärung wird eine Insuffizienz der Nebennieren, Fettembolien des Gehirnes, eine Lähmung des Vasomotorzentrums usw. angenommen. Bemerkenswert ist die Theorie von *Henderson*, der den Kollaps auf eine Akapnie zurückführt, welche infolge der Hyperventilation bei der Narkose und Kohlensäureverlust aus den mesenterialen Capillaren bei der Eröffnung des Bauches entstehen sollte. *Chabanier*, *Lobo-Onell*, *Lévy* sowie *Francke* und *Litzner* denken an eine hypochlorämische Urämie, und zahlreich sind die Anhänger der sog. „toxischen“ Theorie.

In der menschlichen Pathologie sind außer dem postoperativen Kollaps noch zahlreiche ähnliche Zustände bekannt. So bei Infektionskrankheiten, bei gewissen Vergiftungen, bei der Bauchfellentzündung, bei schweren Verbrennungen usw., und hierher gehört auch die gewöhnliche Ohnmacht. Die Untersuchungen von *Bergmann* sowie von *Eppinger* und ihrer Schülen haben nachgewiesen, daß bei allen diesen Kollapsformen eine starke Verringerung der kreisenden Blutmenge vorhanden ist. Seit den Untersuchungen von *Barcroft* ist bekannt, daß nicht die gesamte Blutmenge gleichmäßig an der Zirkulation teilnimmt, sondern ein Teil des Blutes in sog. Depots von der Zirkulation mehr weniger abgesondert ist. Durch körperliche Arbeit, Fieber, Adrenalininjektion und besonders durch ein Versagen des Herzens wird die zirkulierende Blutmenge vergrößert, weshalb dieses letztere von *Wollheim* als „Plusdekompensation“ bezeichnet wird, im Gegensatz zu der bei Kollaps vorhandenen Verringerung der zirkulierenden Blutmenge („Minusdekompensation“). Diese Verringerung der Blutmenge verursacht eigentlich sämtliche Gefahren des Kollapses dadurch, daß die Blutzufuhr zu den lebenswichtigen Organen ungenügend wird. Diese Ischämie kann so hohe Grade erreichen, daß nach einiger Zeit die Ernährung des Herzmuskels daran leidet. Darum findet man manchmal nach länger dauerndem Kollaps bei der Sektion Herzmuskelschädigungen, welche jedoch nach dem Gesagten als sekundäre aufzufassen sind. Die Verringerung der kreisenden Blutmenge kommt jedoch nicht nur durch die erwähnte abnorme Verteilung des Blutes zustande, sondern, wie dies aus neueren Untersuchungen von *Eppinger* hervorgeht, manchmal auch infolge der erhöhten

Durchlässigkeit der Capillaren und Durchtritt von Plasma in die Geweblücken. Solche Kollapsformen sind durch Erhöhung der Blutkörperchenzahl gekennzeichnet.

Nach unserer heutigen Auffassung entstehen die verschiedenen Kollapsformen nicht nach einem einheitlichen Mechanismus. So ist wahrscheinlich, daß bei der Ohnmacht es sich um eine Störung der Vasomotorregulation handelt, während in anderen Fällen sicher auch humorale Faktoren mitspielen. Dafür sprechen auch die Untersuchungen, welche während des Krieges von *Bayliss* und *Cannon* auf Veranlassung der englischen Shockkommission ausgeführt worden sind. Wird einem Tiere in Narkose eine Extremität zerquetscht, so entstehen sämtliche Symptome eines Kollapses. Man könnte denken, daß dieser reflektorisch durch eine neurogene Erregung ausgelöst wird. Wenn man jedoch vor dem Trauma die Venen der betreffenden Extremität unterbindet, so kommt es nicht zu Kollaps, doch dieser entsteht sofort, wenn die Venen wieder freigemacht werden. Aus diesem Versuch folgt mit Sicherheit, daß in den zertrümmerten Geweben giftige Stoffe entstehen, welche auf dem Blutwege in die Zirkulation gelangen und den Kollaps verursachen. *Bayliss* und seine Mitarbeiter dachten daran, daß es sich um Histamin oder ähnliche Stoffe handelt, welche im Tierversuch bekanntlich einen typischen Kollaps zu verursachen imstande sind.

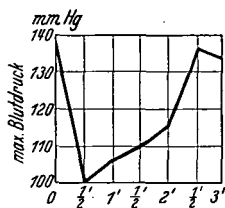
Der Entstehungsmechanismus des postoperativen Kollapses ist noch nicht geklärt, doch stehen zahlreiche Autoren auf dem Standpunkt, daß es sich auch in diesem Falle um eine Histaminvergiftung handelt. Das Histamin soll demnach aus der unvermeidlichen Gewebsschädigung stammen, seine Menge ist auch durch den Blutverlust vermehrt, denn nach *Tarras-Wallberg* entsteht im Organismus bei Blutungen ebenfalls Histamin. Die Narkose spielt darin auch eine große Rolle, denn nach der Untersuchung von *Dale* wird durch sie die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Histamin stark erhöht. Der wichtigste Einwand gegen die Histamintheorie ist die Tatsache, daß es bisher kaum gelungen ist, die Erhöhung des Histamingehaltes im Blute während des postoperativen Kollapses nachzuweisen. Unsere eigenen Versuche haben aber dargetan, daß dieser Einwand nicht stichhaltig ist. Vergiftet man nämlich ein Tier mit Histamin, so läßt sich eine Erhöhung des Bluthistamingehaltes durch die üblichen biologischen Methoden auch am Höhepunkt der Vergiftung nicht nachweisen. Das Histamin verschwindet anscheinend in kürzester Zeit in den Geweben. Wir haben schon erwähnt, daß einzelne Autoren den postoperativen Kollaps für eine Art der hypochlorämischen Urämie ansehen. In diesem Zusammenhange erscheint es interessant, daß nach Histamininjektionen eine Verringerung des Blutchlors und eine Steigerung des Reststickstoffes eintritt. Die Histamin- und die Urämietheorien stehen demnach in keinem Gegensatz zueinander.

Trotzdem viele Beweise für die toxische Entstehung des postoperativen Kollapses sprechen, halten wir diese Frage noch nicht für vollkommen geklärt. Sicher ist, daß der größte Teil der postoperativen Kreislaufstörungen sowohl klinisch wie auch in der Verringerung der zirkulierenden Blutmenge das Bild eines typischen Kollapses darbietet. Die interessanten Untersuchungen von *Szacsvey* haben z. B. nachgewiesen, daß während nach Operationen an den Extremitäten die kreisende Blutmenge kaum abnimmt, nach Bauchschnitten, besonders in Narkose, eine erhebliche Verringerung nachweisbar ist. Er fand bei Laparatomien in lokaler Anästhesie eine Verringerung von 8—23%, in Narkose 22—45%. Aus seinen Untersuchungen geht auch hervor, daß geringgradige Kreislaufstörungen nach Operationen viel öfter vorkommen, als man gewöhnlich annimmt. Sicherlich ist die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge eine viel exaktere Art der Zirkulationsuntersuchung, als Folgerungen aus dem Pulse, den Venen oder den subjektiven Beschwerden der Patienten.

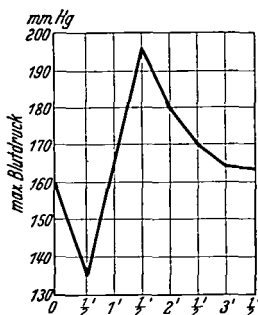
Für den praktischen Arzt sind jedoch diese theoretischen Betrachtungen von untergeordneter Bedeutung, denn ihn interessiert in erster Linie die Frage, wie man die Neigung zum Kollaps vor der Operation erkennen und verhüten könnte. Wie schon erwähnt, findet man im Schrifttum diesbezüglich nur sehr wenig Angaben. Der Nachweis des Status thymico-lymphaticus, welchen man als Todesursache bei ungeklärten Fällen anzuführen pflegt, ist einerseits recht schwierig, andererseits anscheinend von keiner großen Bedeutung, da seine Rolle nach neueren Untersuchungen sehr zweifelhaft erscheint. Die Erfahrung, daß Leberkranke die chirurgischen Eingriffe schlecht vertragen, führte *Rehn* dazu, vor der Operation Leberfunktionsproben auszuführen und nach einer evtl. bestehenden Acidose zu fahnden. Eine größere praktische Bedeutung konnten jedoch diese Untersuchungen nicht gewinnen.

Bei unseren eigenen Untersuchungen gingen wir von dem Gedanken aus, daß ganz abgesehen davon, was die Ursache des Kollapses sein möge zu Kollaps neigende Individuen, anders auf eine typisch kollapsverursachende Substanz — wie das Histamin — reagieren müssen, wie andere. Bekanntlich erfolgt nach einer Histamininjektion eine Blutdrucksenkung und ursprünglich dachten wir, daß eine gewisse Größe dieser Senkung, die Kollapsbereitschaft anzuzeigen imstande sei. Aus unseren Untersuchungen ergab sich, daß die Kollapsbereitschaft nicht durch die Größe, sondern durch die Form der Histaminreaktion gekennzeichnet ist. Es haben schon zahlreiche Autoren die nach Histamininjektionen erfolgenden Blutdruckschwankungen untersucht, doch fast alle haben das Histamin subcutan eingeführt, was jedoch ebenso, wie bei der Untersuchung der Adrenalinempfindlichkeit (*Csépai*) unzweckmäßig ist, da die Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit der eingeführten Substanz die entstehende Reaktion beeinflussen. Intravenös haben nur sehr wenige (*Pogány* und *Pilau*) das Histamin angewandt,

wahrscheinlich aus Furcht vor einem Kollaps. Einer von uns (*Karády*) hat deshalb zunächst jene Dosis bestimmt, welche bei intravenöser Zufuhr schon eine Blutdruckschwankung auslöst, aber sicher bei niemanden stärkere Unannehmlichkeiten verursacht. Diese Dosis des Histamins ist: 0,005 mg. Wir wollen uns hier nicht mit Einzelheiten der Technik beschäftigen und verweisen auf die Originalmitteilung. Es stellte sich heraus, daß man die Menschen auf Grund der Form der Blutdruckschwankungen, welche nach Histamininjektion erfolgen, in 4 bzw. 5 Gruppen einteilen kann. *Karády* bezeichnet diese verschiedenen Formen

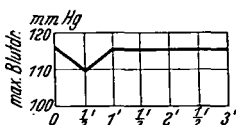


Typ I.



Typ II.

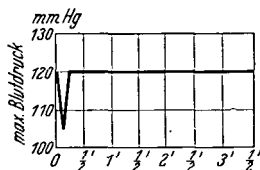
als die Typen der Histaminempfindlichkeit. Die Mehrzahl gehört in die erste Gruppe (Typ I). Bei diesen erfolgt nach der Histamininjektion ein Blutdrucksturz von 20—40—60 mm Hg, welcher ungefähr $\frac{1}{2}$ bis



Typ III.



Typ IV.



Typ V.

$1\frac{1}{2}$ Minuten dauert, um dann auf das ursprüngliche Niveau zurückzukehren. Für die zweite Gruppe (Typ II) ist kennzeichnend, daß nach der anfänglichen Blutdrucksenkung für kurze Zeit eine oft beträchtliche Erhöhung des Druckes über die Ausgangswerte erfolgt. Bei der dritten Gruppe (Typ III) ist die Histamininjektion fast ohne Einfluß auf den Blutdruck; diese Form fanden wir öfters bei Hyperthyreosen. Die vierte Gruppe (Typ IV) ähnelt ein wenig der zweiten, doch sind die Schwankungen viel geringer. Diese Reaktion fanden wir recht selten, seine Bedeutung ist noch nicht geklärt, *Örlös* und *Szappanos*, die unsere Angaben nachgeprüft haben, halten sie für eine mitigierte Form des Typ I. Auf Typ V werden wir noch zurückkommen. Diese Formen der Histaminempfindlichkeit sind, wie wiederholte Untersuchungen zeigten, für den einzelnen Menschen sehr charakteristisch und wir glaubten eine zeitlang, daß sie unabänderlich sind.

Auf Grund dieser Tatsachen traten wir nun an die Frage heran, ob einer dieser Typen für die Kollapsbereitschaft bezeichnend wäre. Zu diesem Zwecke haben wir bei einer großen Reihe von Kranken vor chirurgischen Eingriffen den Typ der Histaminempfindlichkeit bestimmt und dann beobachtet, wie sie die Operation vertrugen. Wir haben auf Empfehlung von *Rehn* bei vielen Fällen auch die Alkalireserve, die Leberfunktion untersucht und auch die Eiweißfraktionen des Blutplasmas bestimmt, doch führten diese Untersuchungen zu keinem praktisch verwendbaren Ergebnisse. Höchstens die elektrokardiographische Untersuchung deckte einige Fälle von Herzmuskelschädigungen auf, welche jedoch keine sonstigen Symptome verursachten. Demgegenüber zeigte sich, daß die Untersuchung der Histaminempfindlichkeit geeignet ist, die Kollapsbereitschaft vor der Operation festzustellen. Wir haben über unsere Ergebnisse schon vor 2 Jahren kurz berichtet. In Fortführung unserer Untersuchung verfügen wir jetzt über 320 Fälle (in der letzten Zeit machen wir die Bestimmungen nur noch vor größeren Bauchoperationen). Von diesen gehören 258 zu Typ I, 30 zu Typ II, 14 zu Typ III und 18 zu Typ IV. Wir können die Beobachtung von *Örlös* und *Szappanos* bestätigen, daß die Fälle der II. Gruppe viel seltener sind, als wir nach unseren ersten Erfahrungen angenommen haben.

Von den zu Typ I gehörigen 258 Fällen starben 31, darunter 3 an Kreislaufstörungen (echte Herzschwäche), bei allen 3 hat die elektrokardiographische Untersuchung schon vor der Operation eine Myokardschädigung nachgewiesen. Die Todesursachen bei den übrigen 18 Fällen waren Bauchfell-, Lungenentzündung, Pneumonie, Lungenembolie, Blutung usw., also lauter Komplikationen oder interkurrente Erkrankungen. Kein einziger war darunter, wo die Autopsie die Todesursache nicht hätte finden können, wo man also einen Kollaps hätte annehmen müssen. Die übrigen 237 Patienten haben die oft recht schweren Eingriffe (Magenresektion, Cholecystektomie, Nephrektomie usw.) gut überstanden.

Ganz anders war der Verlauf bei jenen Patienten, welche zu Typ II gehörten. Über 10 von den hierher gehörigen Kranken werden wir noch weiter unten berichten. Von den übrigen 20 Fällen starben 4 unter den typischen Symptomen des Kollapses und der Sektionsbefund war negativ. Es war auffallend, daß auch bei fast allen den 16 Kranken, welche die Operation überstanden haben, mehr weniger starke postoperative Kreislaufstörungen — peripheren Typs — auftraten, welche nur durch energichste Behandlung beseitigt werden konnten. Dabei war in allen diesen Fällen der elektro-kardiographische Befund normal. Wir haben auch die Beobachtung gemacht, daß die Kreislaufstörungen um so schwerer waren, je höher die für den Typ II charakteristische sekundäre Erhöhung des Blutdruckes nach der Histamininjektion war.

Von den 32 Fällen, welche zu Typ III und IV gehörten, starb nur einer an Bauchfellentzündung, während die übrigen die Operation gut überstanden.

Auf Grund unserer Erfahrungen können wir also behaupten, daß der postoperative Kollaps gewöhnlich bei solchen Kranken auftritt, welche zum Typ II der Histaminempfindlichkeit gehören. Die Kreislaufstörung führt natürlich nicht immer zum Tode und ihr Grad hängt von der Art des Eingriffes sowie auch von den anfangs erwähnten äußeren Faktoren ab, doch ist die Neigung der Kranken mit II. Typus zu postoperativen Kreislaufstörungen unverkennbar, und wir stehen nicht an zu behaupten, daß *der Typ II der Histaminempfindlichkeit als ein Zeichen der Kollapsbereitschaft anzusehen ist.*

Vor kurzem hat *Bretschger* über eine Nachprüfung unserer Methode an 100 Fällen berichtet und kann unsere Befunde nicht bestätigen. Unter den 7 Fällen des Typus II ist Kollaps nicht vorgekommen, wohl aber bei je einem Fall der I. und IV. Gruppe. Zu seinen Ausführungen möchten wir folgendes bemerken: Von den 7 Fällen der II. Gruppe waren nur 3 Laparatomien, von diesen starb einer, bei welchem klinisch nicht entschieden werden konnte, ob es sich um Kollaps oder primäre Herzschwäche handelt (Venen?). Es gibt ja, wie schon erwähnt oben, auch gemischte Formen und der Nachweis einer Myokardläsion bei der Sektion schließt einen Kollaps noch nicht aus. Von den 2 Kollapsfällen gehörte der eine dem Typ I an. Wie aus der kurzen Krankengeschichte ersichtlich ist, handelt es sich um eine „mühsame“ Cholecystektomie. Man darf nicht vergessen, daß wenn Kollapsbereitschaft nicht unbedingt zu Kollaps führt, andererseits natürlich auch Personen ohne Kollapsbereitschaft nach schweren Eingriffen Kreislaufstörungen bekommen können. Dies gilt besonders für den zweiten Kollapsfall (Typ IV), der nach einer Rectumexstirpation an Peritonitis starb. Eine Peritonitis verursacht natürlich bei jedem Menschen einen typischen Shock. Die Beobachtungen *Bretschgers* können also unsere Befunde nicht widerlegen. Demgegenüber hat neuerdings *Milko*¹ an über 500 Fällen unsere Angaben vollinhaltlich bestätigt.

Es ergab sich nunmehr die Frage von selbst, ob man nicht durch Veränderung der Histaminreaktion die Kollapsbereitschaft beseitigen könnte. Die Aussichten hiezu waren anfangs nicht sehr ermutigend. Der Typus der Histaminempfindlichkeit erwies sich als sehr beständig und war auch sogar durch gefäßaktive Stoffe, wie Coffein, Adrenalin, Ephedrin usw. nicht zu verändern. Durch die Verschiebung des Stoffwechsels in saurerer Richtung wurden die Schwankungen etwas geringer, durch Alkalisierung etwas größer, doch hat sich der Grundtypus nicht verändert. Daß die Veränderung der Histaminreaktion grundsätzlich

¹ Diskussionsbemerkung in der Sitzung der ung. Ges. für inn. Med. am 2. VI. 1936.

doch möglich ist, haben zuerst die Untersuchungen über den Thyroxin-Histaminantagonismus gezeigt. *Karády* fand, daß durch die Behandlung von Katzen mit Thyroxin diese gegenüber Histamin hochgradig unempfindlich werden. Für die Prophylaxe des postoperativen Kollapses erschien jedoch diese Methode nicht ratsam, aus Furcht bei unseren Kranken vor der Operation eine künstliche Hyperthyreose zu verursachen. Wie so oft, führte auch hier eine zufällige Beobachtung auf den richtigen Weg. *Karády* und *Strobl* fanden nämlich, daß in der Schwangerschaft vom 2. Monate an die ursprüngliche Histaminempfindlichkeit verschwindet und in den sog. V. Typ übergeht. Dieser Typ ist dem I. ähnlich (s. Abb.) und unterscheidet sich von diesem nur durch den schnellen Verlauf und geringes Ausmaß der Blutdrucksenkung. Dieser Typ V findet sich in der Schwangerschaft vom 2. Monat an bis ungefähr 4 Wochen nach der Geburt, danach kehrt die ursprüngliche Form der Histaminempfindlichkeit wieder zurück. (Verteidigung des Körpers gegen Kreislaufstörungen während der Geburt?). Gewisse Gründe ließen uns annehmen, daß diese Umwandlung der Histaminempfindlichkeit durch eine fortwährende, erhöhte Histaminproduktion im schwangeren Organismus verursacht wird. Wir haben deshalb daran gedacht, ob man nicht durch fortgesetzte Histaminzufuhr den Körper gewissermaßen an Histamin gewöhnen und so seine Empfindlichkeit verändern könnte.

Andere Autoren haben schon früher gezeigt, daß eine Histamingewöhnung im Tierversuch möglich ist. So haben *Eichler* und *Killian* gefunden, daß während für Kaninchen die tödliche Histaminmenge nur 2—3 mg beträgt, diese nach einer Vorbehandlung auch 150 mg ohne Schaden vertragen. Ähnliche Verhältnisse fand *Karády* bei Katzen. In der Kenntnis dieser Tatsachen haben nun *Karády* und *Bentsáth* Kranken, welche zu Typ II gehörten tägl. 3×1 mg Histamin subcutan injiziert und fanden, daß nach einer 8—10 tägigen Behandlung der Typ II der Histaminempfindlichkeit verschwand und in die sonst für die Schwangerschaft charakteristische Form (Typ V) überging. Nach Aussetzen der Injektionen kehrte der Typ II nach 3—4 Tagen wieder zurück. Die Gewöhnung an Histamin zeigte sich auch darin, daß solche Kranke, die sich nach den ersten Injektionen über Herzklopfen und andere subjektiven Beschwerden beklagten, die späteren Injektionen ohne alle Unannehmlichkeiten vertrugen. Es war nunmehr zu untersuchen, ob mit der Veränderung der Histaminempfindlichkeit auch die Kollapsbereitschaft verschwindet.

Zur Entscheidung dieser Frage sind wir ähnlich vorgegangen, wie bei der Untersuchung der Kollapsbereitschaft. Unter Patienten, welche vor chirurgischen Eingriffen standen, haben wir jene ausgewählt, welche zum Typ II gehörten, da wir wußten, daß diese besonders zu Kreislaufstörungen neigen. Diese Kranken haben wir 8—10 Tage lang, jedenfalls solange bis der Typ II der Histaminreaktion verschwand, mit täglich 3×1 mg Histamin subcutan vorbehandelt. Für die ersten

Injektionen nimmt man am besten $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ mg Histamin, um eventuelle hochgradige Histaminempfindlichkeiten (sehr selten!) rechtzeitig zu erkennen. Kleinere subjektive Beschwerden verschwinden, wie schon erwähnt, im Laufe der Behandlung von selber. Die letzte Injektion soll möglichst am Vorabend der Operation erfolgen. Es wurde schon erwähnt, daß in der letzten Zeit auch wir recht selten zu Typ II gehörige Kranke antreffen konnten, und so war es uns nur bei 10 Patienten möglich, die Wirkung der Histaminvorbehandlung zu verfolgen. Von diesen 10 Kranken starb nur einer $1\frac{1}{2}$ Monate nach einer Operation wegen Nierenkrebs, an Kachexie. Es war bei allen sehr auffallend, wie gut sie die oft schweren chirurgischen Eingriffe vertrugen und nicht die geringsten Anzeichen einer Kreislaufschwäche boten. Da wir von diesen 10 Kranken wissen, daß sie sonst zu der besonders gefährdeten Gruppe gehörten, glauben wir behaupten zu können, daß es gelungen ist, durch die Histaminvorbehandlung die Kollapsbereitschaft zu beseitigen. Die kleine Zahl unserer Beobachtungen und die Verschiedenheit der Patienten, sowie der Operationen mahnt jedenfalls zu einer gewissen Vorsicht, und wir haben trotzdem daß, seit wir unsere Kranken vor der Operation an Histamin gewöhnen, kein Fall von Zirkulationsstörung vorgekommen ist, getrachtet unseren Standpunkt auch durch Tierversuche zu unterstützen.

Wir haben schon anfangs erwähnt, daß das Wesen des postoperativen Kollapses in der Verringerung der kreisenden Blutmenge besteht. *Reisinger* und *Schneider* haben gezeigt, daß, ebenso wie beim Menschen, auch bei Hunden nach größeren Bauchoperationen, besonders wenn diese in Narkose ausgeführt werden, die kreisende Blutmenge stark abnimmt. Diese Beobachtung war die Grundlage zu unseren eigenen Versuchen. Wir haben bei Hunden in Äthernarkose Cholecystektomien ausgeführt. Vor und $\frac{3}{4}$ Stunden nach dem Eingriff wurde mit Hilfe des bekannten Kongorotverfahrens die Blutmenge bestimmt. Ein Teil der Hunde wurde 8—10 Tage lang vor der Operation mit täglich 3×1 —2 mg Histamin vorbehandelt; während die übrigen zur Kontrolle dienten und nicht mit Histamin behandelt wurden. Die Ergebnisse sind aus der untenstehenden Zusammenstellung ersichtlich.

	Hund	Gewicht in kg	Blutmenge in ccm		Differenz	
			vor	nach	ccm	%
			Operation			
Kontroll- Tiere	I	10,70	980	669	— 311	— 32
	II	13,50	1100	403	— 637	— 58
	III	13,75	1200	588	— 612	— 51
	IV	15,30	1350	460	— 890	— 66
Histamin- behandelte Tiere	1	17,20	1622	1480	— 142	— 8
	2	13,20	1210	1065	— 145	— 12
	3	15,00	1350	1485	+ 135	+ 10
	4	13,10	1174	1178	+ 4	0

Während bei den Kontrolltieren die Blutmenge nach der Operation sehr beträchtlich, um 32—66% des Ausgangswertes abnimmt, ist die Verringerung bei den mit Histamin vorbehandelten Tieren entweder sehr gering oder sie tritt gar nicht ein, manchmal ist sogar eine Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge nachweisbar. Ein großer Unterschied ist auch im Verhalten der Tiere nach der Operation wahrzunehmen, indem sich die behandelten Tiere vielschneller erholten, als die Kontrolltiere.

Wir glauben, daß diese Tierversuche mit einer solchen Sicherheit für die Wirksamkeit der Histaminvorbehandlung zur Verhütung des postoperativen Kollapses sprechen, wie dies nur durch eine äußerst große Zahl von Beobachtungen an Menschen möglich wäre. Die Bedeutung dieser von uns empfohlenen Prophylaxe der Kollapsbereitschaft sehen wir nicht nur darin, daß die Zahl der noch immer vorkommenden Todesfälle an postoperativen Kollaps bedeutend geringer wird, sondern auch in der Beseitigung jener weniger schweren Kreislaufstörungen, welche einen großen Teil der postoperativen Beschwerden der Kranken ausmachen. Wenn man das Ergebnis unserer Tierversuche betrachtet, so kann man sagen, daß *die schädliche Wirkung der Operation auf die Zirkulation durch die Histaminbehandlung beseitigt wird, der Kreislauf bleibt unverändert wie wenn kein Eingriff stattgefunden hätte.* Dieser Umstand muß sich auch auf anderen Gebieten auswirken, so u. a. wahrscheinlich in der Verhütung der Thrombose-, Embolie- und Pneumonieentstehung und sogar bei Herzmuskelerkrankungen. Wenn man bedenkt, was eine Verringerung der zirkulierenden Blutmenge um 30—40% (*Szacsavay*) für ein Herz bedeutet, welches infolge der Verengerung seiner Coronarien durch Arteriosklerose sowieso nur sehr ungenügend durchblutet wird, so wird man die günstigen Erfolge verstehen, welche wir mit der Histaminvorbehandlung auch bei Operationen an Kranken mit Myokardschädigungen beobachten konnten. Wir stehen deshalb auf dem Standpunkt, daß ohne Rücksicht auf den Typus der Histaminempfindlichkeit, also nicht nur bei Fällen mit nachweisbarer Kollapsbereitschaft, sondern *bei allen Kranken vor einer größeren Operation*, wenn nur genügend Zeit vorhanden ist, *eine 8—10tägige Histaminvorbehandlung durchzuführen.* Wir möchten noch bemerken, da von verschiedener Seite (*Eppinger, Friedrich*) auf Schädigungen durch eine langdauernde Histaminzufuhr aufmerksam gemacht wird, daß wir durch die kurze, 8—10tägige Behandlung niemals etwas Ähnliches beobachtet haben. Die Behandlung hat nur zwei Nachteile: erstens, daß die Wirkung 3—4 Tage nach Aussetzen der Injektionen verschwindet; man muß daher die Histaminzufuhr bis zum Vorabend der Operation fortsetzen; zweitens, daß es 8—10 Tage dauert bis sich die nötige Histamingewöhnung einstellt, das Verfahren ist also in seiner heutigen Form bei dringlichen Eingriffen nicht anwendbar. Weitere Untersuchungen sind im Gange, um

eine Methode zu finden, welche ermöglichen soll, die Dauer der Histaminvorbehandlung abzukürzen.

Literatur.

Bretschger: Dtsch. Z. Chir. **246**, 377 (1936). — *Chabanier et Lobo-Onell*: Paris 1934. — *Dale*: Brit. J. exper. Path. **1**, 103 (1920). — *Eichler u. Killian*: Arch. f. exper. Path. **159** (1931). — *Eppinger u. Schürmayer*: Klin. Wschr. **17**, 777 (1928). — *Eppinger, Kaunitz u. Popper*: Die seröse Entzündung. Wien 1935. — *Ewig u. Klotz*: Dtsch. Z. Chir. **235**, 681 (1932). — *Franke u. Litzner*: Med. Klin. **614**, 1 (1935). *Karády*: Wien. klin. Wschr. **20** (1934). — *Z. exper. Med.* **98**, 13 (1936). — *Arch. exper. f. Path.* **180**, 283 (1936). — *Karády u. Strobl*: Orv. Hetil. (ung.) **21** (1935). — *Karády u. Bentsáth*: Z. klin. Med. **128**, 640 (1935). — *Kurtz, Bennett and Shapiro*: J. amer. med. Assoc. **1936**. — *Lévy*: Progrès méd: **7** (1935). — *Örlös u. Szappanos*: Orvosképzés (ung.) 1935. — *Pogány*: Magy. orv. Arch. **51** (1931). — *Pogány u. Pilau*: Magy. orv. Arch. **57** (1931). — *Rehn*: Jkurse ärztl. Fortbildg **12**, 6 (1931). — *Reissinger u. Schneider*: Dtsch. Z. Chir. **217**, 203 (1929). — *Rusznyák, Karády u. Szabó*: Dtsch. med. Wschr. **44**, 1670 (1934). — *Dtsch. med. Wschr.* **1935**, 1111. — *Szacsavay*: Arch. klin. Chir. **172**, 277 (1933). — *Tarras-Wahlberg*: Klin. Wschr. **36** (1935).
