

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. BÜNGELER).

## Über die Beeinflussung der Reaktion des arteriellen Gefäßsystems bei lokaler Gefrierung durch Antihistaminica.

I. Mitteilung.

Von

W. DONTENWILL und Wg. ROTTER.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 19. Januar 1952.)

Trotz der zahlreichen während der letzten Jahre erschienenen Arbeiten über die Erfrierung (SIEGMUND, STÄMMLER u. v. a. neuere Literatur bei ROTTER) ist die Pathogenese des Kälteschadens noch nicht restlos geklärt. Als wesentliche an der Verursachung des Kälteschadens beteiligte Faktoren werden erörtert: die unmittelbare Kälteschädigung des Gewebes, Zirkulations- und Stoffwechselstörungen und endlich das die Erfrierung stets begleitende Ödem. Die für die Erfrierung charakteristischen Zirkulationsstörungen bestehen im unterkühlten Bereich kurz zusammengefaßt in einander ablösenden spastischen Kontraktionen und Dilatationen, die bei zunehmender Abkühlung in einen Dauerspasmus übergehen. Bei schwerer Erfrierung bzw. Gefrierung des Gewebes, lassen die Arterien nach erneuter Erwärmung eine paralytische Dilatation erkennen, die auf keinerlei Reize mehr anspricht. Am Rande der Gefrierung sind die Gefäße, Arterien und Venen, während der Kälteapplikation maximal dilatiert (SCHNEIDER und TITTEL). Bei der Wiedererwärmung tritt jedoch schlagartig eine starke spastische Constriction ein, wie im Tierexperiment und am menschlichen Beobachtungsgut immer wieder festgestellt werden konnte. Dieser indirekte sog. „Sekundärspasmus“ (SCHNEIDER und TITTEL) beruht zum Teil auf einer Reizung der Gefäßwand durch gefäßaktive, aus dem geschädigten Bezirk in die Nachbarschaft diffundierende Substanzen, zum Teil ist er reflektorischer Natur, derart, daß die betreffenden Gefäße — im wesentlichen Arterien — sich bereits auf geringe, teils unterschwellige Reize hin kontrahieren. TITTEL konnte zeigen, daß die proximal und distal von der Erfrierungsstelle gelegenen arteriellen Spasmen gleichsam von der Peripherie her in rhythmischen Intervallen gelöst werden, so daß die stärker durchbluteten Abschnitte immer näher an den Gefrierbezirk heranrücken. Am längsten bleibt der zirkuläre, durch humorale Substanzen bedingte Kontraktionsring an der Grenze der Schadensstelle bestehen. Nach stärkerer Gefrierung löst sich der gesamte Sekundär-

spasmus etwa nach 18 min. Diese Durchblutungsstörung hat eine die eigentliche Erfrierung eine Zeitlang überdauernde Ischämie zur Folge und führt vermutlich zu einem Erstickungsstoffwechsel in dem betroffenen Gebiet, den LANG und Mitarbeiter in ihren Experimenten allerdings nicht verifizieren konnten. Unter den vasoconstrictorischen Stoffen kommt offenbar dem Histamin bzw. den histaminähnlichen Substanzen eine besondere Bedeutung zu. Es wäre denkbar, daß sie für die Auslösung des Sekundärspasmus verantwortlich zu machen sind, während die paralytische Dilatation im Erfrierungsbereich sicher unmittelbar durch die Kälteschädigung der Gefäßwand bedingt ist. Die Vermutung, daß das Histamin an der Entwicklung der Kälteschädigung maßgeblich beteiligt ist, wurde jüngst wieder durch ZETLER betont, der zeigen konnte, daß Antihistaminica das Ausmaß des durch die Kälte gesetzten Gewebsschadens eindeutig verringern können.

Es schien uns von grundsätzlicher Wichtigkeit im Experiment zu prüfen, ob die günstige prophylaktische Wirkung der Antihistaminica möglicherweise darauf beruht, daß sie den Sekundärspasmus der Arterien aufheben oder zumindest mildern.

#### *Eigene Untersuchungen.*

*Methodik.* Nach Enthaaren eines Kaninchenohres wurde ein kreisförmiges Gebiet, das in der Mitte von der Zentralarterie durchlaufen wird, gefroren (Abb. 1). Distal vom Erfrierungsareal gabelt sich, wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, die Zentralarterie in 2 Äste, die an den Ohrrändern kopfwärts ziehen. Zur Gefrierung verwandten wir einen von SPERANSKY angegebenen Apparat, der aus einem Kolben besteht, welcher ähnlich wie beim Gefriermikrotom durch Kohlensäure unterkühlt wird. Wir haben das Gewebe 1 min lang gefroren. Damit dürfte der gleiche Effekt erreicht werden, wie bei der Versuchsanordnung TITTELS, der 5 min lang gepreßten Kohlensäureschnee auflegte. 20 min vor der Gefrierung und unmittelbar danach wurde den Kaninchen je 0,45 mg/kg Antistin<sup>1</sup> i.m. injiziert. Während der ganzen Versuchsdauer haben wir die Gefäße des durchleuchteten Kaninchenohres mit dem bloßen Auge, zum Teil mit der binokularen Lupe beobachtet und die Stärke sowie den zeitlichen Ablauf der nachweisbaren arteriellen Constrictionen und Dilatationen im Protokoll festgelegt. Zugleich wurde die Hauttemperatur mit dem Hautthermometer nach PFLEIDERER in kurzen Abständen registriert. Gemessen wurde die Temperatur links oder rechts vom Areal bzw. unterhalb dieses Areals, da die Temperatur oberhalb des Areals meist gegenüber der übrigen Umgebungstemperatur deutlich erniedrigt war. Je 7 Kaninchen wurden mit bzw. ohne Antistinbehandlung in den Versuch genommen.

#### *Ergebnisse.*

Bei den unbehandelten Tieren (Tabelle 1) kam es im Mittel etwa 2 min 40 sec nach Beginn der Erfrierung zu einer totalen Constriction des oberhalb des Erfrierungsareals gelegenen Segmentes (d. S.) der zentralen Arterie (Abb. 1), die

<sup>1</sup> Warenzeichen der Firma CIBA AG. für 2-(N-phenyl-N-benzyl-amino-methyl)-imidazolin. Für die freundliche Überlassung der Medikamente danken wir der Firma CIBA bestens.

sich bis zur Arterienbifurkation erstreckte. Die Constriction hielt etwa 15 min an, um dann in rhythmische Constrictiones (Spontanconstrictiones) überzugehen, die während etwa 25 min nachweisbar waren. Demgegenüber zeigten die mit Antistin behandelten Tiere (Tabelle 1) nur in Ausnahmefällen eine noch nach 2 min 20 sec beginnende und etwa 2 min anhaltende Constriction des d. S. Sich daran anschließende Spontankontraktionen fehlten oder waren nur ausnahmsweise nachweisbar. Der distale humoral bedingte Constrictionsring, der im folgenden kurz als distaler „Grenzspasmus“ (d. G.) bezeichnet werden soll, war bei den

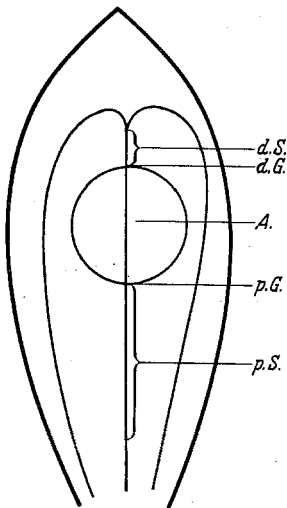


Abb. 1. Schema der Arterie des Ohres: A. = Gefrierungsareal; d. S. = distales Arteriensegment; d. G. = distaler Grenzspasmus; p. S. = proximales Arteriensegment; p. G. = proximaler Grenzspasmus.

unbehandelten Tieren bis zur 23. min stets deutlich ausgeprägt, die Zirkulation in dieser Gefäßstrecke dem Augenschein nach (s. unten) vollständig blockiert. Bei den behandelten Tieren löste er sich dagegen bereits nach 15 min 30 sec. Darüber hinaus war festzustellen, daß die Arterie noch für eine ganz dünne fadenförmige Blutsäule durchgängig war. Das proximal von der Erfrierungsstelle gelegene Arteriensegment (p. S.) kontrahierte sich bei den unbehandelten Tieren nach 2 min 50 sec völlig. Dieser Dauerkontraktion folgten noch lang anhaltende allmählich immer seltener werdende Spontankontraktionen, die bis zur 28. min noch häufig sichtbar waren. Die behandelten Tiere zeigten dagegen an dieser Stelle keinerlei Dauerkontraktionen, auch Spontankontraktionen fehlten bei einem Teil der Tiere, bei einem anderen Teil traten sie äußerst selten von der 4. min an auf. Der proximale Grenzspasmus war bei den unbehandelten Tieren von 2 min 50 sec bis 23 min vollständig. Bei den behandelten Tieren wurde er dagegen erst nach etwa 4 min deutlich sichtbar, darüber hinaus wurde die Arterie bei den meisten Tieren noch anhaltend fadenförmig durchströmt. Die erneute Durchblutung des ursprünglich gefrorenen Areals erfolgte bei den behandelten Tieren nach 4 min 10 sec, d. h. etwa 20 sec früher als bei den unbehandelten Kaninchen.

Eine ausgeprägte Differenz ließen auch die bei der Temperaturmessung gewonnenen Werte bei den behandelten und unbehandelten Tieren im Bereich des ursprünglich gefrorenen Areals im Gegensatz zu seiner Umgebung erkennen. Während die Temperatur im Areal bei den Kontrolltieren erst nach etwa 13 min die Temperatur der Umgebung überstieg (um etwa  $1-1,5^{\circ}$ ) war das entsprechende Areal bei den behandelten Tieren schon nach 8 min 30 sec wärmer als die Umgebung.

#### *Zusammenfassung und Deutung der Befunde.*

Unsere Befunde lassen sich kurz zusammengefaßt erkennen, daß die Gefäßconstrictiones nach Antistinbehandlung zwar nicht völlig fehlen, ihrer Intensität nach aber deutlich verringert sind. Der Grenzspasmus ist stets nachweisbar, hält bei den behandelten Tieren jedoch nicht so lange an wie bei den unbehandelten Kaninchen und ist auch in der Regel nicht vollständig, d. h. die Arterien sind noch fadenförmig für Blut durchgängig. Besonders deutlich erweist sich das unterschiedliche

Tabelle 1.

Beobachtete Erscheinungen	Lokale Erfrierung ohne Antistín (Mittelwerte aus 7 Kaninchen)	Lokale Erfrierung mit Antistín (Mittelwerte aus 7 Kaninchen)
Dauerkontraktion des oberen Arterienstückes (d. S.)	2—40sec bis 15min	2 min 20 sec bis 4 min 20 sec
Spontankontraktionen des oberen Arterienstückes (d. S.)	15 min bis 25 min	4 min 20 sec bis 12 nur ganz vereinzelt oder gar keine
Dauerkontraktion des unteren Arterienstückes	2 min 50 sec bis 6 min	keine
Spontankontraktion des unteren Arterienstückes (p. S.)	6 min bis 28 min	4 min bis 12 nur ganz vereinzelt oder gar keine
Grenzspasmus oben (d. G.)	2 min 40 sec bis 23 min	2 min 20 sec bis 15 min 30 sec (fast dauernd fadenförmig sichtbar durchgängig)
Grenzspasmus unten (p. G.)	2 min 50 sec bis 23 min	4 min bis 15 min 30 sec (fast dauernd fadenförmig sichtbar durchgängig)
Durchblutung im Areal	nach 4 min 30 sec	nach 4 min 10 sec
Temperatur im Areal höher als in der Umgebung	nach etwa 13 min	nach etwa 8 min 30 sec

funktionelle Verhalten der Arterien bei der Betrachtung der jenseits des Grenzspasmus gelegenen Gefäßstrecke. Die Dauer- und Spontanconstrictionen dieser Gefäßstrecke waren bei den behandelten Tieren stets deutlich gegenüber den Kontrolltieren verkürzt oder fehlten völlig. Sinngemäß stieg die Temperatur in dem ursprünglich gefrorenen Areal im Vergleich zu seiner Umgebung schneller an.

Wir betonten aber mehrfach, daß die Arterien, und zwar insbesondere die der unbehandelten Tiere bei der Lebendbeobachtung völlig verschlossen zu sein scheinen. An dieser Stelle muß aber einschränkend gesagt werden, daß es sich dabei um keinen absoluten Gefäßverschluß handeln kann. Komprimiert man nämlich die strotzend mit Blut gefüllte paralytisch dilatierte Arterie in der Mitte des Erfrierungsareals und streicht das Blut zwischen 2 Fingern körperwärts aus, so füllt sie sich erst in dem Augenblick erneut, in dem die mechanische Kompression des proximalen Arteriensegmentes durch den Fingerdruck wieder gelöst wird. Dieser Versuch läßt erkennen, daß etwas Blut wohl stets trotz des bestehenden Grenzspasmus in die paralytisch dilatierten Gefäße einströmt.

Unsere Befunde stützen die These SCHNEIDERS und TITTELS, wonach der Grenzspasmus durch eine gefäßaktive Substanz verursacht wird, die aus dem geschädigten Gebiet in die Nachbarschaft diffundiert. Sie lassen zugleich erkennen, daß es sich dabei offensichtlich im wesentlichen um H.-Substanzen handelt, die durch Antihistaminica blockiert

werden können. Die oberhalb des Grenzspasmus gelegenen Constrictionen werden im Allgemeinen auf eine erhöhte Erregbarkeit der Gefäße gegenüber leichten zum Teil bereits unterschwelligem physiologischen Reizen angesprochen. Nach SCHNEIDER stellt das kältegeschädigte Gewebe einen „lokalen Focus“ dar, der über das intramurale Nerven-netz der Gefäße eine Erregbarkeitssteigerung der vorgeschalteten Arterie bewirkt. Letztere werde durch im einzelnen nicht näher bekannte Abbauprodukte des geschädigten Gewebes ausgelöst. Unsere Befunde lassen erkennen, daß es sich dabei im wesentlichen um H-Substanzen handelt. Die Reizbildung und Übertragung innerhalb der Gefäßwand, die die erhöhte Reizbarkeit zur Folge hat, ist nach den Angaben des Schrift-tums (MONNIER, JARISCH u. a.) vom Gefäßnervensystem unabhängig.

Die Erfolge ZETLERS könnten demnach durchaus auf die nach der Wiedererwärmung des gefrorenen Bezirkes günstigeren Durchblutungs-verhältnisse zurückgeführt werden. Der Umfang des Gewebsschadens ließ allerdings bei unseren Versuchen bei den behandelten und unbehan-delten Tieren keine deutlichen Differenzen erkennen. Das mag daran liegen, daß wir das Gewebe wesentlich stärker und anhaltender gefroren haben als ZETLER. Vermutlich ist das Gewebe bei einer derart ausge-prägten Unterkühlung durch die Gefrierung und ihre Folgen (Eis-kristalle usw.) bereits so stark geschädigt, daß das Ausmaß der nach-folgenden Durchblutung für den Enderfolg unwesentlich ist. Diese und andere noch offene Fragen müssen durch weitere Experimente geklärt werden. Darüber soll später berichtet werden.

#### *Zusammenfassung.*

Bei je 7 Kaninchen wurde über der Zentralarterie des Ohres ein Areal von 4,5 cm<sup>2</sup> total gefroren und am durchleuchteten Ohr die Gefäß-reaktion nach der Gefrierung beobachtet. Die mit Antihistaminica be-handelten Tiere zeigten gegenüber den unbehandelten Tieren einen deut-lich verkürzten Ablauf der Gefäßreaktionen (Grenzspasmus, Sekundär-spasmus und Spontankontraktionen). Gewisse Gefäßreaktionen wurden durch Antihistaminbehandlung sogar aufgehoben.

#### **Literatur.**

JARISCH: Klin. Wschr. 1944, 213. — LANG, SCHÖTTLER u. Mitarb.: Klin. Wschr. 1943, 444, 653. — MONNIER: Zit. nach JARISCH. — ROTTER, Wg.: Kälte-und Wärmeschäden. In Handbuch für allgemeine Pathologie. Berlin: Springer (in Vorbereitung). — SCHNEIDER, M.: Naturforschung und Medizin in Deutsch-land 1939—1946, Bd. 57, Teil 1. Leipzig: Dietrichsche Verlagsbuchhandlung 1948. — SIEGMUND: Zbl. Chir. 70, 1558 (1943). — SPERANSKY, A. D.: Grundlagen der Theorie der Medizin. Berlin: Saenger 1950. — STAEMMLER, M.: Die Erfrierung. Leipzig: Georg Thieme 1944. — TITTEL, S.: Z. exper. Med. 113, (1944). — ZETLER, G.: Naturwiss. 1951, 286.

Dr. W. DONTENWILL, Kiel, Pathologisches Institut der Universität.