

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

## Über die Beeinflussung der Reaktion des arteriellen Gefäßsystems bei lokaler Gefrierung durch Antihistaminica und durch die ganglienblockierende Substanz Pendiomid.

Gleichzeitig ein Beitrag zur Pathogenese der Erfrierung.

### II. Mitteilung.

Von

**WALTER DONTENWILL.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juli 1952.)

Die Bedeutung humoraler Vorgänge bei der Erfrierung (SIEGMUND), d. h. bei der Auslösung der durch die Erfrierung bedingten Gewebs schädigung wurde durch den Nachweis von Histamin im Erfrierungsbereich (LEWIS und Loos) wie auch durch die deutliche Erhöhung des Bluthistaminspiegels nach der Erfrierung (ZIEMKE) weitgehend bestätigt. Die Vermutung, daß H-Substanzen bei der Auslösung der durch die Erfrierung verursachten Gefäßreaktionen, deren Reaktionsablauf vor allem von TITTEL zum ersten Male beschrieben wurde, beteiligt sind, konnte in den letzten Jahren besonders durch 2 Arbeiten bestätigt werden.

FROMMEL und PIQUET froren die Hinterbeine von Meerschweinchen 10 min lang mit CO<sub>2</sub>-Schnee und behandelten die Tiere dann mit einem Antihistaminpräparat (Antergan). Während die unbehandelten Tiere oft nach der Erfrierung starben, blieben sie nach Anterganbehandlung am Leben; die Heilungsdauer war außerdem deutlich verkürzt.

Während die eben genannten Autoren eine therapeutische Wirkung nachweisen konnten, gelang es ZETLER durch prophylaktische Gaben von Antistin, die Histaminwirkung bei geringeren Erfrierungsdosen weitgehend auszuschalten und damit den Erfrierungsdefekt erheblich zu verringern. Nach ZETLER werden möglicherweise bei verschiedenen „Friedosen“ verschiedene große Mengen von Histamin frei, die wiederum die mehr oder weniger starke Alteration des Gewebes erklären können. Diese Beobachtungen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen TÖTTELS überein, der bei verschieden langer Gefrierung auch zeitlich und gradmäßig unterschiedliche Reaktionsabläufe am arteriellen Gefäßsystem sah. Die Intensität und Dauer der Gefäßspasmen, die SCHNEIDER und TITTEL als wesentlichen Faktor für die Kälteschäden verantwortlich machen, hängen also offenbar von der Menge des im Erfrierungsbereich entstandenen Histamins ab und diese wiederum von der Intensität der Erfrierung.

Durch die Untersuchung von LOOS, LEWIS, ZIEMKE, FROMMEL und PIQUET sowie ZETLER ist die Bedeutung des Histamins bei der Auslösung des Erfrierungsschadens weitgehend sichergestellt. Ob aber die Größe des Erfrierungsdefektes nur allein von dem Ausmaß der durch die Histaminentstehung bedingten Gefäßkontraktionen oder auch durch eine verstärkte direkte Gewebsalteration bei der Erfrierung zustande kommt, bleibt noch unklar.

Nach SCHADE führt die Erfrierung zu einer Veränderung der Protoplasmastruktur („Gelose“) und zu einer Sprengung und Schädigung des Zell- und Gewebsverbandes. Dabei werden vor allem auch die Strukturelemente der Gefäße betroffen, was aus der Veränderung der Gefäßpermeabilität eindeutig hervorgeht. Es kommt dabei zu Ernährungsstörungen der angrenzenden Gebiete, zu einem Erstickungsstoffwechsel (LEWIS, LOOS, SIEGMUND), der sich in einem Sauerstoffmangel der Gewebe mit all seinen Folgen manifestiert. Hierbei werden H-Substanzen frei, die wiederum zu den von TITTEL beschriebenen Gefäßreaktionen führen.

Von besonderem Interesse scheint uns die Frage zu sein, wie die Erfolge der Antihistaminbehandlung oder Prophylaxe ausgelöst, d. h. welche Reaktionen bei der Erfrierung beeinflußt werden.

Kürzlich konnten wir (DONTENWILL und ROTTNER) nachweisen, daß prophylaktische Antihistamingaben eine wesentliche Verringerung und Verkürzung der bei der Gefrierung beobachteten Gefäßreaktionen herbeiführen, was also letztlich wiederum die ursächliche Bedeutung des Histamins bei der Auslösung der Gefäßconstrictionen beweist. Während wir eine deutliche Verringerung der spastischen Gefäßreaktionen erkennen konnten, zeigten die geschädigten Gewebsabschnitte nach langdauernder Gefrierung auch unter Einfluß von Antihistamin keinen geringen Gewebsdefekt.

An Hand einiger neuer Versuche versuchten wir, die ursächlichen Faktoren bei der Gewebsschädigung nach Erfrierung zu klären, vor allem aber die Frage, ob allein das Ausmaß der Gefäßconstrictionen, d. h. der Grad der Durchblutung nach der Erfrierung oder ob die Stärke der direkten Gewebsalteration durch den Kälteschaden für die Größe der Schädigung ausschlaggebend ist.

#### *Material und Methodik.*

Nach Enthaaren eines Ohres wurde ein kreisförmiges Areal (2,3 cm Durchmesser), das in der Mitte von der Zentralarterie durchlaufen wird, gefroren (Abb. 1). 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 bei der ersten Versuchsreihe (Gruppe 1—5) 1 min gefroren, d. h. während dieser Zeit wurde der Kolben dauernd mit Kohlensäure durchströmt. Bei der 2. Versuchsreihe (Gruppe 6 und 7) wurde nur  $\frac{1}{2}$  min gefroren, d. h. der Kolben wurde bis zum Auftreten von weißen Eiskristallen an der Unterfläche durchströmt und dann, nachdem die Kohlensäure vorher abgestellt worden war, auf das Ohr aufgesetzt. Es handelt sich also bei der ersten Gruppe um eine bedeutend intensivere Gefrierung als bei Gruppe 6 und 7, die nach dem

Verläufe der Reaktionen etwa der Einwirkungsduer von 5 min aufgelegtem Kohlensäureschnee (im Vergleich mit den Versuchen TITTELS) entspricht.

Während der ganzen Versuchsdauer wurden die Gefäße des durchleuchteten Kaninchenohres mit bloßem Auge, zum Teil mit der binocularen Lupe beobachtet und dabei Stärke, sowie zeitlicher Ablauf der nachweisbaren arteriellen Constrictionen und Dilatationen festgelegt. Zugleich wurde die Hauttemperatur mit dem Hautthermometer nach PFLEIDERER registriert. Gemessen wurde die Temperatur links und rechts vom Gefrierungsareal, da die Temperatur oberhalb des Areals meist gegenüber der übrigen Umgebungstemperatur deutlich erniedrigt ist. Der durch die Gefrierung hervorgerufene Gewebsdefekt wurde bei allen Tieren gemessen. Da es sich dabei meist um kreisförmige Defekte handelte, wird als Größenmaß der größte und der kleinste Durchmesser des Lochdefektes angegeben.

Die Tiere wurden folgendermaßen vorbehandelt:

*Gruppe 1* (Mittelwerte aus 7 Kaninchen): 20 min vor der Gefrierung und unmittelbar nach der Gefrierung Injektion von je 0.45 mg/kg Antistin intramuskulär<sup>1</sup>.

*Gruppe 2* (Mittelwerte aus 5 Kaninchen): Etwa 20 min vor der Gefrierung 0,45 mg/kg Antistin und 20 mg/kg Pendiomid intramuskulär.

*Gruppe 3* (Mittelwerte aus 5 Kaninchen): Etwa 20 min vor der Gefrierung 20 mg/kg Pendiomid intramuskulär.

*Gruppe 4* (Mittelwerte aus 5 Kaninchen): Etwa 20 min vor der Gefrierung 20 mg/kg Pendiomid intramuskulär und sofort nach der Gefrierung in die Gegend des Arealrandes, d. h. in den Bereich des Schnittpunktes zwischen Arealrand und Zentralarterie subcutan Antistin. Die Injektion wurde in Form einer flächenhaften Injektion durch mehrmalige Einstiche vorgenommen.

*Gruppe 5* (Mittelwerte aus 7 Kaninchen): Kontrolltiere, 1 min Gefrierung ohne Vorbehandlung.

*Gruppe 6* (Mittelwerte aus 6 Kaninchen): Kontrolltiere, 1/2 min Gefrierung ohne Vorbehandlung.

*Gruppe 7* (Mittelwerte aus 6 Kaninchen): Etwa 2—3 cm unterhalb des zur Gefrierung markierten Areals werden sämtliche Gefäße des Ohres durch 2 senkrecht zur Ohrachse verlaufende Klemmen abgeklemmt. Sofort nach erfolgter Abklemmung wird 1/2 min lang gefroren. 2 min nach beendeter Gefrierung werden die Klemmen gelöst.

#### *Ergebnisse.*

*Gruppe 1.* Die in unserer ersten Mitteilung bereits veröffentlichten Beobachtungen bei den mit Antistin vorbehandelten Tieren wollen wir hier nur kurz noch einmal zusammenfassend anführen. Die Gefäßconstrictionen nach Antistinvorbehandlung waren in ihrer Intensität deutlich verringert. Der Grenzspasmus war stets nachweisbar, hielt aber bei den behandelten Tieren nicht so lange an wie bei den Kontrolltieren und war auch in der Regel nicht vollständig. Die Dauer der Spontankontraktionen der jenseits des Grenzspasmus gelegenen Gefäßstrecke [distales Segment (d. S.) und proximales Segment (p. S.)] war bei den behandelten Tieren stets deutlich gegenüber den Kontrolltieren verkürzt oder fehlten völlig. Sinngemäß stieg die Temperatur im ursprünglich gefrorenen Areal im Vergleich zu seiner Umgebung schneller an (angegeben wird nur der Zeitpunkt der deutlichen Erhöhung der Arealtemperatur gegenüber der Umgebungstemperatur). Der Gewebsdefekt zeigte gegenüber den Kontrolltieren keine erkennbaren Unterschiede,

<sup>1</sup> Wir danken der Firma Ciba-AG. für die Überlassung von Versuchsmengen von Antistin und Pendiomid.

d. h. bei beiden Tiergruppen entstand ein meist kreisförmiger, etwa der Arealgröße entsprechender Defekt.

*Gruppe 2.* Die Zeitdauer der Dauerconstrictionen des d. S. und p. S. zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit den nur mit Antistin behandelten Tieren. Während bei Gruppe 1 Spontankontraktionen des d. S. und p. S. auftraten, fehlten sie bei Gruppe 2, also bei gleichzeitiger Pendiomidgabe völlig. Der Grenzspasmus hielt bei den zusätzlich mit Pendiomid behandelten Tieren etwas kürzer an, die Gefäße waren aber ebenfalls immer fadenförmig durchgängig. Im übrigen ließ sich keine ausgeprägte Differenz gegenüber den nur mit Antistin behandelten Tieren erkennen.

*Gruppe 3.* Während bei den Kontrolltieren das obere Arterienstück von 2 min 40 sec bis 15 min dauernd kontrahiert war, trat die Dauerkontraktion nach Pendiomid etwas später ein und hielt nur etwas kürzer an (5—13 min). Das gleiche Verhalten zeigen der proximale (p. G.) und der distale (d. G.) Grenzspasmus, der ebenfalls etwas später ausgebildet war wie bei den Kontrolltieren. Das p. S. war bedeutend kürzere Zeit und nur auf eine kürzere Strecke kontrahiert. Die übrigen Gefäßreaktionen und der endgültige Gewebsdefekt zeigten keine eindeutigen Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren.

*Gruppe 4.* Die mit Antistin bzw. Antistin und Pendiomid vorbehandelten Tiere zeigten, wie wir oben schon erwähnten, noch einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Grenzspasmus und noch deutlichere Dauerconstrictionen des p. S. und d. S., die aber gegenüber den Kontrolltieren schon bedeutend verkürzt waren. Bei den mit Antistin lokal behandelten Tieren kam es dagegen nur zu einer ganz geringen oder überhaupt zu keiner Dauerconstriction des p. S. und d. S. Im Bereich des Grenzspasms war das Gefäß lediglich leicht eingeengt. Durch die lokale Injektion war zwar zunächst die Beobachtung der Gefäße erschwert, aber nach 2—3 min hatte sich das Antistin so gut verteilt, daß das Gefäß gut beobachtet werden konnte. Im Injektionsbereich trat nach etwa 10 min ein starkes Ödem auf. Der Defekt war wiederum der gleiche wie bei den bisher beschriebenen Gruppen.

*Gruppe 5.* Kontrolltiere siehe Tabelle bei DONTENWILL-ROITTER.

*Gruppe 6.* Gegenüber den Kontrolltieren (Gruppe 5) zeigen die zeitlichen Reaktionsabläufe der Gefäßconstrictionen und Dilatationen eine deutliche Verkürzung, die sich in allen Reaktionen ausdrückt. Während bei den 1 min gefrorenen Tieren die Constriction des oberen Arterienstückes etwa 12 min anhielt, dauerte sie bei den  $\frac{1}{2}$  min gefrorenen Tieren nur etwa 7 min 30 sec. Das untere Arterienstück ist nie völlig kontrahiert. Das gleiche Verhalten zeigt der p. G. und d. G., der nach 8—12 min (gegenüber 23 min) nur geringere Zeit anhielt. Die auftretenden Spontanconstrictionen sind ebenfalls nur über kürzere Zeit zu beobachten. Während bei allen Tieren der Gruppen 1—5 der Defekt ziemlich genau der Größe des gefrorenen Areals entsprach, entstanden bei den  $\frac{1}{2}$  min gefrorenen Tieren nur geringere Defekte. Drei der 6 Tiere zeigten später eine völlige narbige Verheilung mit Depigmentierung, aber keinen Defekt. Bei 3 Tieren war der Defekt nur sehr klein [ $0,3 \times 0,3$  cm (größter und kleinsten Durchmesser);  $0,6 \times 0,6$  cm;  $0,4 \times 0,5$  cm (Abb. 1)].

*Gruppe 7.* Zur Erreichung einer zusätzlichen Durchblutungsstörung hatten wir hier kurz vor und 2 min über die Erfrierung hinaus die zuführenden Gefäße des Ohres etwa 2—3 cm unterhalb des unteren Arealrandes abgeklemmt. Die beobachteten Gefäßreaktionen zeigen gegenüber den Tieren der Gruppe 6 eine deutlich erkennbare zeitliche Verlängerung. Das d. S. war bis etwa 14 min 30 sec dauernd kontrahiert gegenüber 30 sec bis 8 min bei den Kontrolltieren von Gruppe 6. Das p. S. zeigte nach Lösung der Abklemmung noch bis 9 min 50 sec (gerechnet vom Beginn der Erfrierung) zwischen Abklemmung und Arealrand eine dauernde

totale Constriction, während unterhalb der Abklemmungsstelle nur wenige Spontanconstrictionen auftraten. Die Durchblutung durch den Abklemmungsbereich erfolgte also erst nach etwa 9 min im Bereich des Zentralgefäßes, während die Randgefäß des Ohres schon nach etwa 5 min eine deutlich sichtbare Durchblutung erkennen ließen. Bis etwa 16 min 30 sec konnten im unteren Segment Spontanconstrictionen beobachtet werden. Der d. G. war bis 13 min vollständig ausgebildet gegenüber 8 min bei den Kontrollen. Der p. G. bis 10 min 30 sec gegenüber

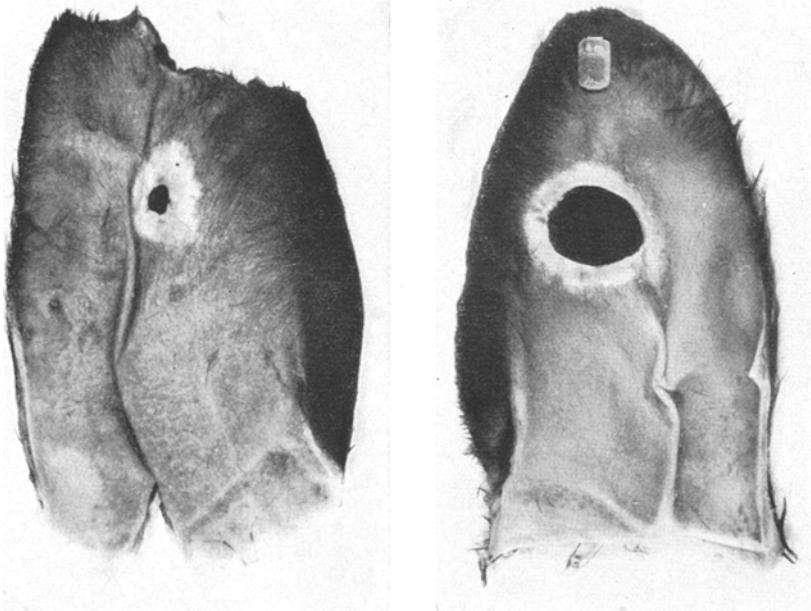


Abb. 1.

Abb. 1. Kaninchenohr  $\frac{1}{2}$  min gefroren ohne Abklemmung (Gruppe 6). Kleiner zentraler Defekt von  $0,6 \times 0,4$  cm, in der Peripherie ein breiterer heller Narbenhof.

Abb. 2. Kaninchenohr  $\frac{1}{2}$  min gefroren nach vorheriger Abklemmung der zuführenden Gefäße (Gruppe 7). Großer Defekt von  $1,8 \times 1,3$  cm, darum ein schmaler Narbenhof.

7 min 30 sec. Dabei war der Grenzspasmus stärker, also nicht fadenförmig durchgängig. Dementsprechend war die Arealdurchblutung verzögert, d. h. sie erfolgte erst nach 4 min 30 sec anstatt nach 3 min. Den deutlichsten Unterschied ließen aber die Defekte nach der Erfrierung erkennen. Die Größe entsprach fast den Defekten der 1 min gefrorenen Tiere. Völlige Verheilung wurde nie gefunden. Defektgrößen:  $1,4 \times 2,0$  cm;  $2,0 \times 2,0$  cm;  $0,4 \times 0,4$  cm;  $1,3 \times 1,8$  cm;  $1,6 \times 1,6$  cm;  $1,5 \times 1,3$  cm (Abb. 2).

#### *Histologische Untersuchungen.*

Alle Tiere zeigen im Narbenbezirk des Areals oder Arealrandes weitgehend die von ZETTLER beschriebenen Veränderungen, die wir hier nur kurz zusammenfassend anführen wollen. Im Narbenbezirk wurde eine deutliche Hyper- und Parakeratose sowie eine völlige Depigmentierung beobachtet (Abb. 4). Einzelne Tiere zeigten an der Demarkationszone, also am Defektrand, ein gefäßreiches

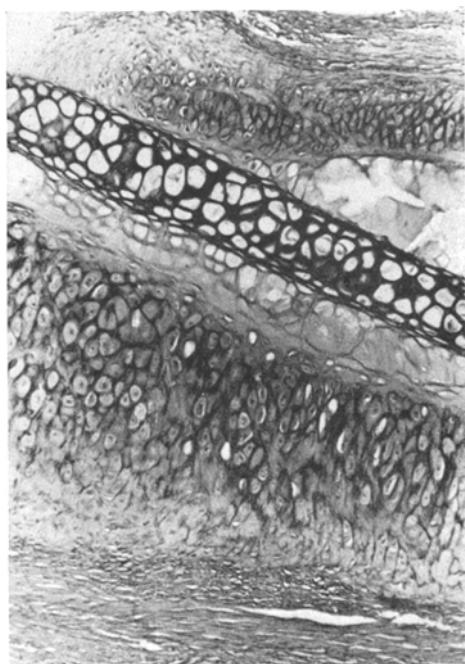


Abb. 3. Perichondrale Knorpelwucherungen an beiden Seiten des alten Knorpels nach Erfrierung.

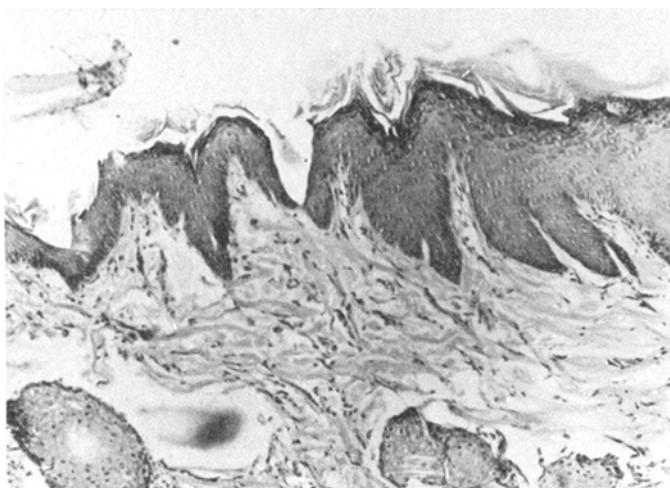


Abb. 4. Hyperkeratose und Depigmentierung der Ohrhaut im Narbenbezirk am Erfrierungsarealrand.

Granulationsgewebe. Der Ohrknorpel war teilweise ersetzt durch eine hochgradige perichondrale Knorpelwucherung aus großen hellen Knorpelzellen, die oft eine vielfache Dicke des ursprünglichen Ohrknorpels zeigten (Abb. 3). An einzelnen Stellen waren nur noch einzelne Bruchstücke des normalen Ohrknorpels zwischen diesen Knorpelwucherungen vorhanden. Die Arterien ließen mehr oder weniger stark das Bild der Endangitis obliterans, d. h. hochgradige Intimawucherungen, die die Lichtung weitgehend einengten, erkennen. Die Venen zeigten vereinzelt die von STAEMMLER bei der Erfrierung beschriebene „wabige Endophlebitis.“ Unterschiedlich war besonders der Grad der Knorpelwucherung und der Arteritis von Tier zu Tier, aber es ergaben sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den vorbehandelten und nichtvorbehandelten Tieren.

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

Unsere Untersuchungen zeigen zusammengefaßt folgende Ergebnisse:

1. Die von TITTEL bei der lokalen Erfrierung erstmals beobachteten Gefäßreaktionen, bei denen es sich im wesentlichen um Gefäßconstrictionen handelt, zeigen nach intramuskulärer, besonders aber nach lokaler Antistinbehandlung eine deutliche Verminderung ihrer Intensität sowie eine Verkürzung ihres zeitlichen Ablaufes. Während bei intramuskulärer Injektion der Grenzspasmus nicht so lange anhält wie bei den Kontrolltieren und nicht vollständig ist, fehlt er nach lokaler Antistininjektion. Das gleiche Verhalten zeigen die Dauer- und Spontanconstrictionen. Diese waren bei den mit Antistin behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren verkürzt oder fehlten. Die Verminderung der spastischen Gefäßreaktionen nach Antistinbehandlung ist ein sicherer Beweis für die von LOOS, LEWIS, SIEGMUND, TITTEL, ZIEMKE, FROMMEL und PRQUET und besonders kürzlich wieder von ZETLER angenommenen ursächlichen Bedeutung des Histamins als auslösender Faktor beim Erfrierungsschaden.

2. Die positiven Erfolge der lokalen Antistinbehandlung bestätigen die Angaben von LOOS, der nachweisen konnte, daß im Erfrierungsbereich eine Vermehrung von Histamin zustande kommt. Gerade die lokal am Arealrande am stärksten ausgeprägten Gefäßconstrictionen nach der Erfrierung, die bei den lokalen Antistininjektionen fehlen, lassen vermuten, daß das im Erfrierungsbereich entstandene Histamin besonders in der unmittelbaren Umgebung, also am Orte der höchsten Konzentration, die größte Wirkung ausübt.

3. Die Versuche mit dem neuen ganglienblockierenden Mittel *Pendiomid* lassen erkennen, daß eine durch die Ganglienblockierung verstärkte Durchblutung nur einen geringen oder fast gar keinen wesentlichen Einfluß auf die spastischen Constrictionen zeigt. Die spezifische Wirkung einer Blockierung der intraganglionären Synapsen, sowohl des sympathischen wie des parasympathischen Systems, konnte durch die Untersuchung des pharmakologischen Bildes der Pendiomid sichergestellt

werden (BEIN und MEIER, BERNSMEIER, ESSER und LORENZ u. a.). Durch die Ganglienblockade werden nach ESSER u. a. mit der Hemmung der Vasoconstrictoren auch die regulatorischen Gefäßreflexe weitgehend blockiert. Die Ergebnisse mit Pendiomid zeigen also, daß die Dauer- und Grenzspasmen nicht durch eine über die intraganglionären Synapsen geleitete Gefäßreaktion ausgelöst werden, sondern daß das Histamin lokal angreifen muß. Das Ausbleiben der Spontanconstrictionen sowohl nach Antistin wie auch nach Pendiomidbehandlung läßt erkennen, daß diese zwar durch Histamin ausgelöst, aber über das Gefäßnervensystem geleitet werden, da sie nach Ganglienblockade ausbleiben.

4. Die Menge des entstandenen Histamin, das nach ZETLER der Intensität der Erfrierung parallel geht, bedingt den Grad der Gefäßconstriction, d. h. das Ausmaß und die Zeitdauer der Gefäßreaktionen. Bei geringer Gefrierung werden diese Reaktionen, wie besonders ein Vergleich von Gruppe 5 und 6 deutlich demonstriert, geringer.

5. Die Größe des Defektes nach dem Kälteschaden ist nicht allein abhängig von der Intensität der Gefäßconstriction und ihrem zeitlichen Ablauf, sondern auch von der Stärke der durch die Erfrierung direkt gesetzten Gewebsschädigung. Bei langdauernder, d. h. sehr intensiver Gefrierung vermindert die Antistinbehandlung die Gefäßconstrictionen und verkürzt deren zeitlichen Ablauf, aber der Defekt bleibt der gleiche. Bei geringerer Erfrierung, wie sie ZETLER anwandte, wird durch die Verminderung der Gefäßconstrictionen und die damit verbundene verbesserte Durchblutung nach der Erfrierung eine deutliche Verkleinerung des Defektes erreicht. Eine zusätzliche Durchblutungsverminderung aber, wie sie durch die gleichzeitige Abklemmung der zuführenden Gefäße erreicht wurde, verstärkt und verlängert nicht nur die Gefäßconstrictionen, sondern vergrößert auch den Umfang des Gewebsdefektes. Diese Beobachtungen zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden von PICHOTKA, LEWIS und LUFT, die nachweisen konnten, daß Hypoxie im Anschluß an lokale Kälteeinwirkung die pathologisch-anatomischen Folgen der Kälteeinwirkung deutlich vermehrt.

6. Die Ausbildung der Endarteriitis sowie der Knorpelwucherungen und der übrigen Erfrierungsfolgen im Erfrierungsbereich scheint in gleicher Weise sowohl von der Größe des Kälteschadens und der durch ihn bedingten Zirkulationsstörungen abhängig zu sein.

Zusammengefaßt geben unsere Befunde eine weitgehende Erklärung der von ZETLER sowie FROMMEL und PIQUET erreichten Erfolge bei der prophylaktischen oder therapeutischen Beeinflussung des Erfrierungsschadens durch Antihistaminica im Sinne einer Verminderung des durch den Kälteschaden bedingten Gewebsdefektes. Wie die Beobachtungen von ZETLER, FROMMEL und PIQUET, Loos, LEWIS und ZIEMKE lassen unsere Ergebnisse erkennen, daß das Histamin für den Kälteschaden

mit ursächlich verantwortlich gemacht werden kann, dagegen konnten wir aber eindeutig nachweisen, daß nicht die unmittelbare Histaminwirkung allein, sondern die Stärke der direkten Gewebsschädigung ebenfalls ausschlaggebend ist für das Maß der Kälteschädigung.

Bei der hohen Spezifität der Antihistaminkörper haben wir unter Berücksichtigung der eigenen und der Ergebnisse von FROMMEL und PIQUET sowie ZETLER immer im Histamin den auslösenden Faktor für die Gefäßconstrictionen gesehen. Ob aber allein die Bindung von Histamin oder auch die permeabilitätsvermindernde Wirkung der Antihistaminica (HAAS) ausschlaggebend war beim positiven Antihistamin-effekt, ist durch unsere Versuche nicht zu entscheiden. Wir nehmen eine weitgehende Spezifität der Antihistaminica an, aus der wir auch Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Histamin schließen. Diese weitgehende Spezifität ist Voraussetzung für unsere Folgerungen. Daß Histamin am Kaninchenohr eine gefäßverengende Wirkung auf die Arteriolen und kleinen Gefäße hat, führt GADDUM mehrfach an.

Die Frage, welche Vorgänge letztlich die Freisetzung von Histamin bedingen, kann, wie schon ZETLER vermutete, wohl so geklärt werden:

Die durch die Erfrierung unmittelbar bedingte Ischämie (im Stadium der totalen Gefäßconstriction während der völligen Frierung des Areals) — jede Ischämie setzt bekanntlich Histamin in Freiheit (BARSOUM und SMIRK) — erzeugt im Areal Histamin, das wiederum zu den beobachteten Gefäßconstrictionen führt. Diese Gefäßconstrictionen würden einen hypothetisch angenommenen Erstickungsstoffwechsel (SIEGMUND) im Sinne eines ischämischen O<sub>2</sub>-Mangels verstärken und so je nach dem Grad der Gewebsschädigung und Stärke der hinzukommenden Ischämie (Gefäßconstrictionen), die ja wiederum von dem Ausmaß der Gewebs-schädigung und der durch sie bedingten Histaminmenge abhängig ist, einen mehr oder weniger großen Gewebsdefekt verursachen.

Die Richtigkeit dieser Annahme zeigt einmal die Vergrößerung des Gewebsdefektes durch zusätzliche Gefäßabklemmung bei geringerer Erfrierungsintensität und zum anderen das Gleichbleiben des Erfrierungsdefektes, d. h. seiner Größe trotz Antistinbehandlung bei starker Erfrierung, obwohl durch das Antistin die Durchblutung sichtbar verbessert war.

Die Versuche von PICHOTKA, LEWIS und LUFT bestätigen, wie schon erwähnt, weitgehend diese Auffassung. Sie sahen je nach Dauer der Hypoxie, z. B. nach 4—5 Std eine Mengenzunahme der nekrotischen Muskulatur nach der Erfrierung von 33 auf 45%.

Auf die Frage, ob die Erfrierung einen Erstickungsstoffwechsel bewirkt, wollen wir hier nicht eingehen. Unsere Beobachtungen lassen aber doch erkennen, daß die Durchblutung und damit auch die Sauer-stoffversorgung des geschädigten Gewebes wesentlich verändert war und

damit ein Erstickungsstoffwechsel wahrscheinlich ist. Daß die Histaminfreisetzung eine weitgehende  $O_2$ -Abgabeverminderung bedingt, hat ZETLER erneut betont (KLEIN und SPIEGEL).

#### Literatur.

- BARSOUM, G. S., and F. H. SMIRK: Clin. Sci. 2, 353 (1936). — BEIN, H. J., u. R. MEIER: Schweiz. med. Wschr. 1951, 446. — BERNSTEIN, ESSER u. LORENZ: Schweiz. med. Wschr. 1951, 452. — DONTENWILL, W., u. W.G. ROTTER: Virchows Arch. 322, 428 (1952). — FROMMEL et PIQUET: Arch. internat. Pharmacodyn. namie 72, 312 (1946); 73, 96 (1946). — GADDUM, J. H.: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Georg Thieme 1936. — KLEIN, O., u. E. SPIEGEL: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 183, 542 (1936). — Loos, H. O.: Dermat. Wschr. 1939, 1017. — PICHTOKA, J. LEWIS and U. C. LUFT: Texas Rep. Biol. a. Med. 9, 601 (1951). — SCHADE, H.: BETHES Handbuch der Physiologie, Bd. XVII/III, S. 417. Berlin 1927. — SCHNEIDER, M.: Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939 bis 1946, Bd. 57, Teil 1. — SIEGMUND, H.: Münch. med. Wschr. 1942, 827. — STAEMMLER, M.: Die Erfrierung. Leipzig 1944. — TITTEL, S.: Z. exper. Med. 113, 699 (1944). — ZETLER, G.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 214, 316 (1952). — ZIEMKE, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 106, 288 (1949).

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

---