

(Aus der neurologisch-psychiatrischen Universitätsklinik in Szeged
[Vorstand: Prof. Dr. D. Miskolczy].)

Über die Veränderung des Blut- und Liquordruckes bei Geisteskranken nach Histamingabe.

Von
Dr. B. von Joó.

(Eingegangen am 22. August 1936.)

Die Wirkung des Histamins auf die Kreislauforgane erscheint zur Zeit bis in die Einzelheiten geklärt. Ausgedehnte Untersuchungen wurden auch über die Hautreaktion ausgeführt, welche nach Histamindarreichung auftritt. Ferner weiß man, daß das Histamin die Drüsensekretion steigert. Es ist der energischste Förderer der Magensaftabsonderung und regt auch die transplantierte Magenschleimhaut zum Sezernieren an. Die glatte Muskulatur der meisten Organe reagiert auf Histamindosierung mit einer Kontraktion. Es ist bekannt, daß das Histamin unabhängig von den Nerven wirkt und daß sein Angriffspunkt in der Zelle selbst ist. Der durch größere Dosen auslösbare Histaminshock ist bei den einzelnen Tierarten verschieden. So führen größere Dosen beim Kaninchen und Meerschweinchen hauptsächlich einen Krampf der Bronchialmuskulatur herbei, während beim Menschen, Affen, Hunde, bei der Katze und Ratte die Wirkung auf die Capillaren im Vordergrund steht. Diese werden erweitert, ihre Durchlässigkeit erhöht und somit entsteht ein Ödem. Hier ist also der Histaminshock ein Kreislaufshock. Auf das Zentralnervensystem hat das Histamin eine narkotische Wirkung, die in Benommenheit und bei größeren Dosen in Bewußtseinsverlust in Erscheinung tritt. Ob und inwieweit hierfür ein Gehirnödem verantwortlich ist, entzieht sich unserer Kenntnis.

Forbes, Wolf und *Cobb* haben gezeigt, daß das Histamin eine Erweiterung der Gefäße des Zentralorgans — in erster Linie der Pia — hervorruft. *Weiß, Lennox* und *Cobb* fanden beim Menschen nach intravenöser Einverleibung von 0,07 mg Histamin eine Steigerung des Liquordruckes mit subjektiver Empfindung von Kopfdruck und Pulsieren. Biopsisch konnten eine Vorwölbung des Gehirns, eine Zunahme der Hirnpulsation und Hyperämie der Hirnoberfläche festgestellt werden, welche $\frac{1}{2}$ —3 Min. andauerten. *Weiß* und *Lennox* haben im weiteren festgestellt, daß die Hirngefäße histaminempfindlicher sind als die Hautgefäße des Armes, was daraus hervorgeht, daß eine Erhöhung des O₂-Gehaltes in der Vena jugularis interna mit geringeren Dosen erzielbar ist als in der Armvene. *Pickering* und *Heß* sahen nach intravenöser Injektion 0,1 mg

phosphorsauren Histamins eine Rötung des Gesichts, Sinken des systolischen und diastolischen Blutdrucks und plötzlichen Anstieg des lumbalen Liquordruckes. Diese Reaktion dauert $1\frac{1}{2}$ —3 Min. Nach der Injektion tritt nach etwa 60 Sek. Kopfschmerz auf; dieser erreicht seinen Höhepunkt nach weiteren 30 Sek., um dann allmählich abzunehmen und nach 6—10 Min. aufzuhören. Er beginnt in der Stirngegend und geht von dort occipitalwärts weiter. Da intrakranieller und lumbaler Druck in gleichem Maße ansteigen, schreiben die Autoren die Kopfschmerzen nicht einer Zerrung des Tentoriums zu, sondern einer Dehnung der cerebralen Arterien und der Hirnhäute. Es muß dabei auch an die Bedeutung der erhöhten Liquorsekretion gedacht werden. *Pickworth* zieht die Möglichkeit eines reversiblen Hirn- und Hirnhautödems in Betracht, da das Histamin den Proteingehalt des Blutes herabsetzt. Während sich die genannten Autoren darin einig sind, daß nach Histaminverabreichung der intrakranielle und lumbale Liquordruck erhöht wird, fanden *Loeper*, *Lemaire* und *Patel* bei Hunden ein Absinken des Liquordruckes auf Histamingabe; dieses erklären die Autoren aus einer Volumveränderung der venösen Geflechte des Gehirns und des Rückenmarks. *Sprockhoff* sah bei Hunden nach Histaminverabreichung einen beschleunigten Durchtritt von Säurefuchsin aus dem Blut in den Liquor. Hierbei sollen die Gefäße der Plexus und der Meningen eine Rolle spielen. Der Durchtritt von basischen Farbstoffen ins Gehirnparenchym wird durch das Histamin nicht immer beschleunigt.

Karády fand in eingehenden Untersuchungen, daß die intravenöse Injektion einer geringen Histamindosis (0,005 mg) beim Menschen eine individuell wechselnde, jedoch bei ein und demselben Individuum immer in gleicher Weise ablaufende Reaktion auslöst. Er unterscheidet 4 Typen dieser Reaktion. Beim ersten erfolgt 15—30 Sek. nach der Injektion ein Absinken des Blutdrucks um 25—50 mm Hg; nach Ablauf von 2—2½ Min. erreicht dieser wieder seine ursprüngliche Höhe. Beim zweiten Typ folgt auf das Absinken um 10—60 mm Hg, ein vorübergehender Anstieg um 40—120 mm Hg. Bei dem dritten Typ geht die Reaktion nur mit einer geringen Blutdrucksenkung (5—6 mm) einher, bei dem vierten Typ folgt auf das Sinken mittleren Grades ein Anstieg ungefähr gleicher Höhe. Am häufigsten kommt Typ I vor, seltener Typ II, noch seltener III und IV. Besonders wichtig ist die Kenntnis von Typ II, da wir aus den Untersuchungen von *Rusznayák*, *Karády* und *Szabó* wissen, daß dieser mit einer erhöhten Kollapsbereitschaft verbunden ist und das Auftreten postoperativer Kreislaufstörungen begünstigt. *Karády* und *Strobl* konnten nachweisen, daß die individuellen Reaktionsunterschiede während der Gravidität verschwinden und vom 4. Monat an ein neuer für die Gravidität charakteristischer Typ in Erscheinung tritt. Dieser hat die meiste Ähnlichkeit mit Typ I, mit dem Unterschied, daß der Ablauf beschleunigt ist.

Unsere Untersuchungen wurden an Individuen mit verschiedenen Geisteskrankheiten ausgeführt. In erster Linie haben wir gefragt, ob die biologische Umgestaltung des Organismus, mit welcher viele Geisteskrankheiten verbunden sind, die von *Karády* aufgestellten 4 Typen abändert. Gleichzeitige Messungen des Blut- und Liquordruckes sollten Zusammenhänge zwischen diesen beiden aufklären. Ferner prüften wir die Wirkung des intrazisternal verabreichten Histamins. Berücksichtigt haben wir auch die Dermographieerscheinungen, welche nach Histamineinverleibung auftraten.

Unsere Untersuchungen bewegten sich in dreierlei Richtungen. Bei einer Reihe von Kranken haben wir nach intravenöser Injektion nur den Blutdruck gemessen und das Verhalten der Dermographie sowie die subjektiven Begleiterscheinungen beachtet. Bei anderen Patienten haben wir ebenfalls nach intravenöser Gabe eine gleichzeitige Messung des Blut- und Liquordruckes vorgenommen. Schließlich haben wir gleiches nach intrazisternaler Einspritzung geprüft.

Wir haben uns an die von *Karády* angegebene Technik gehalten. Injiziert wurde 0,5 ccm einer 100fachen Verdünnung der *Richterschen* 1%igen Histaminlösung (0,005 mg Histamin). Der Blut- bzw. Liquordruck wurde in Abständen von 15 Sek. gemessen.

Wir haben uns bei 43 Kranken auf die Blutdruckmessung beschränkt. Von diesen litten 19 an progressiver Paralyse, 18 an Schizophrenie, je zwei an Manie und Idiotie und je einer an postencephalitischen Parkinsonismus bzw. chronischem Alkoholismus. Sämtliche Fälle lassen sich in die 4 Gruppen *Karádys* einfügen; ein abweichender Reaktionstyp wurde nicht beobachtet. Nach Typ I sprachen 14 Paralytiker, 15 Schizophrene sowie unsere Patienten mit Manie, Idiotie, Parkinsonismus und Alkoholismus an. Typ II fanden wir bei 3 Schizophrenen. Diese neigten besonders zu vorübergehenden Kreislaufstörungen, Schwindelanfällen und dgl. mehr, was im Hinblick auf die erwähnten Feststellungen von *Rusznýák*, *Karády* und *Szabó* von Wichtigkeit erscheint. Dem dritten Typ gehören 3, dem vierten 2 unserer Paralytiker an. Einen Zusammenhang zwischen Reaktionstyp und pyknischer oder leptosomer Konstitution konnten wir in unserem Krankenmaterial nicht nachweisen.

Unangenehme subjektive Erscheinungen kamen nur selten vor. Nur 2 unserer Kranken klagten über stärkere Kopfschmerzen und ausgesprochenes Hitzegefühl im Kopf und Gesicht, einer über unangenehmen Geschmack. Einige der Versuchspersonen berichteten über Klopfen im Schädel.

Beachtenswert sind die Beobachtungen über Dermographie. Wenn die Injektion unmittelbar nach dem Ablassen eines durch Hautreizung erzeugten dermatographischen Streifens erfolgte, so wurde dieser in den meisten Fällen 15–30 Min. nach der Einspritzung, d. h. zur Zeit des maximalen Absinkens des Blutdrucks erneut rot, bald darauf breiter

und oft flammenartig verzweigt. Gelegentlich breitete sich die Rötung auf die ganze Brusthaut aus und es trat in der gereizten Linie ein urtikaria-artiger Streifen auf. Gleichzeitig rötete sich auch das Gesicht in hohem Grade. Das Wiederauftreten der Dermographie währte 4—5 Min., die Gesichtsrötung 10—30 Sek.

Eine *gleichzeitige Messung des Blut- und Liquordruckes* haben wir bei 31 Fällen durchgeführt. Unter diesen befinden sich 17 Paralytiker, 11 Schizophrene, 2 Manische und 1 Idiot. 27 Kranke reagierten nach dem ersten, 4 nach dem zweiten Typ. Von den letzteren waren 3 Paralytiker und einer schizophr. Bei den 3 Paralytikern kamen im Krankheitsverlauf Schwindelanfälle und sonstige vasomotorische Störungen häufig vor. Der Blutdruck sank auch hier 15—30 Sek. nach der Injektion am tiefsten, sein Schwanken dauerte 1—2 Min. Dem Sinken des Blutdruckes schloß sich in jedem Fall ein baldiger Anstieg des lumbalen Liquordruckes an. Das Maximum hat der Liquordruck etwa 30—45 Sek. nach der Injektion erreicht, so daß der zeitliche Abstand zwischen Tiefpunkt des Blutdruckes und Höhepunkt des Liquordruckes 10—15 Sek. betrug. Eine graphische Darstellung ergibt einen schnellen Anstieg und Abfall des Liquordruckes. Letzterer erfolgt in den meisten Fällen in 5—10, höchstens 15 Sek.

Z. B. Frau V. N., progressive Paralyse, Ausgangswert des Liquordruckes 120 mm. Nach Histamininjektion in Abständen von je 15 Sek.: 135, 170, 195, 150, 130, 130, 125, 120 mm.

Nur bei einem Paralytiker blieb der Liquordruck 45 Sek. auf dem Höchstpunkt.

Wenn wir das Absinken des Blutdruckes und den Anstieg des Liquordruckes auf den Ausgangswert bezogen prozentuell ausdrücken und die für den Liquordruck gewonnene Zahl aus der der Blutdrucksenkung abziehen, so lassen sich unsere Fälle in 3 Gruppen einordnen. Bei der ersteren war die Erhöhung des Liquordruckes um mindestens 10% größer als das Sinken des Blutdruckes. Durchschnittlich beträgt dieser Unterschied 25—40%. Den maximalen Unterschied (72,6%) fanden wir bei einem unserer Paralytiker. Als Beispiel führe ich einige Fälle an.

Fall I. F. K., Schizophrenie. Blutdruck: Ausgangswert 120 mm Hg, Minimum 95 mm Hg, Unterschied 25 mm Hg = 20,8%. Liquordruck: Ausgangswert 145 mm, Maximum 210 mm, Unterschied 65 mm = 44,8%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 24%.

Fall 13. R. N., Progressive Paralyse. Blutdruck: Ausgangswert 160 mm Hg, Minimum 75 mm Hg, Unterschied 85 mm Hg = 53%. Liquordruck Ausgangswert 190 mm, Maximum 355 mm, Unterschied 165 mm = 86,8%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 33,8%.

Fall 21. R. B., Manie. Blutdruck: Ausgangswert 110 mm Hg, Minimum 80 mm Hg, Unterschied 30 mm Hg = 27%. Liquordruck: Ausgangswert 100 mm, Maximum 145 mm, Unterschied 45 mm = 45%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 18%.

Fall 29. Frau I. Sz. Progressive Paralyse. Blutdruck: Ausgangswert 140 mm Hg, Minimum 90 mm Hg, Unterschied 50 mm Hg = 35,7%. Liquordruck: Ausgangswert 120 mm, Maximum 250 mm, Unterschied 130 mm = 108,3%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 72,6%.

Bei der zweiten Gruppe war die Verhältniszahl der Liquordruckerhöhung höher als die der Blutdrucksenkung, jedoch ging der Unterschied nicht über 10% hinaus.

Fall 7. Frau I. S., Schizophrenie. Blutdruck: Ausgangswert 115 mm Hg, Minimum 70 mm Hg. Unterschied 45 mm Hg = 39%, Liquordruck: Ausgangswert 125 mm, Maximum 180 mm, Unterschied 55 mm = 44%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 5%.

Fall 17. Frau Gy. Cs., Progressive Paralyse. Blutdruck: Ausgangswert 110 mm Hg, Minimum 75 mm Hg, Unterschied 35 mm Hg = 31,8%. Liquordruck: Ausgangswert 125 mm, Maximum 175 mm, Unterschied 50 mm = 40%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 8,2%.

Fall 26. A. H., Idiotie. Blutdruck: Ausgangswert 145 mm Hg, Minimum 110 mm Hg, Unterschied 35 mm Hg = 24%. Liquordruck: Ausgangswert 180 mm, Maximum 205 mm, Unterschied 45 mm = 25%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen 1%.

Bei der dritten Gruppe war die relative Erhöhung des Liquordruckes geringer als die in Prozenten ausgedrückte Senkung des Blutdruckes; der Unterschiedswert hat somit ein negatives Vorzeichen.

Fall 6. E. A., Progressive Paralyse. Blutdruck: Ausgangswert 150 mm Hg, Minimum 90 mm Hg, Unterschied 60 mm Hg = 40%. Liquordruck: Ausgangswert 180 mm, Maximum 245 mm, Unterschied 65 mm = 36%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen — 4%.

Fall 25. I. S., Taboparalyse. Blutdruck: Ausgangswert 145 mm Hg, Minimum 80 mm Hg, Unterschied 75 mm Hg = 48%. Liquordruck: Ausgangswert 185 mm, Maximum 230 mm, Unterschied 45 mm = 24%.

Unterschied zwischen den beiden Druckveränderungen — 24%.

In die 1. Gruppe gehören 19, in die 2. 7, in die 3. 5 unserer Kranken. Ein Zusammenhang zwischen dem Reaktionstyp des Blutdruckes nach *Karády* und dem Wert der Liquordruckveränderung konnten wir nicht feststellen; 27 Kranken, die nach Typ I *Karádys* reagierten, mußten hinsichtlich der Liquorveränderung 16 in der ersten, 6 in der zweiten und 5 in der dritten Gruppe untergebracht werden. Von 4 Kranken, die dem zweiten Typ *Karádys* angehörten, waren 3 in die erste, 1 in die zweite Gruppe einzureihen.

Unsere Untersuchungen ergeben, daß der Grad der Erhöhung des Liquordruckes kein solcher Charakterzug des Individuums ist, wie der Reaktionstyp des Blutdruckes auf Histamin; seine Erklärung ist in anderen Momenten zu suchen. Bei jenen Fällen, bei welchen die Erhöhung des Liquordruckes relativ niedrig war, d. h. in den Fällen der zweiten und dritten Gruppe, handelte es sich um fortgeschrittene Stadien von Krankheitsprozessen, welche mit einer Gehirnatrophie einhergehen. So befanden sich sämtliche Fälle der dritten Gruppe im Endstadium der progressiven Paralyse mit schwerer Demenz. In die zweite Gruppe

gehören Kranke mit fortgeschrittener Paralyse, 3 Schizophrene, bei denen der Krankheitsbeginn 6—8 Jahre zurückliegt und 1 Idiot. Wenn die Zahl der untersuchten Fälle auch gering ist, so glauben wir doch schließen zu dürfen, daß die nur mäßige Erhöhung des Liquordruckes einer Vergrößerung der Liquorräume, d. h. einem Hydrocephalus ex vacuo, zuzuschreiben ist. Das Gegenstück bilden die Fälle inzipienter Paralyse oder Schizophrenie, bei denen die relative Erhöhung des Liquordruckes erheblich höhere Werte erreichte als die Blutdrucksenkung. Wir sind uns dessen bewußt, daß eine restlose Erklärung hierdurch nicht gegeben ist, sondern daß für den Grad der Liquordruckerhöhung die pathologischen Veränderungen der Gefäße sowie sonstige zur Zeit nicht bestimmbar biochemische Faktoren mitverantwortlich sind.

Der Anstieg des Liquordruckes erfolgte in sämtlichen Fällen später und hielt auch länger an als die Blutdrucksenkung. Hieraus dürfen wir schließen, daß die Liquordruckerhöhung in erster Linie durch das Absinken des Blutdruckes und dessen Folgen bedingt wird. Jedoch müssen für ihre Erklärung auch sonstige Faktoren der Histaminwirkung herangezogen werden. Das Absinken des peripheren Blutdruckes geht mit einer hochgradigen Füllung der Hirngefäße, hauptsächlich der Capillaren einher; diese sowie die Permeabilitätssteigerung des Endothels führen ein vorübergehendes Ödem des zentralnervösen Gewebes und seiner Häute herbei, wodurch die Liquorräume eingeengt und der Liquordruck gesteigert werden. Des weiteren kann die sekretionsfördernde Wirkung des Histamins vorübergehend auch die Liquorabsonderung begünstigen. Somit wird in einen verringerten Raum eine größere Liquormenge sezerniert. Durch eine solche Annahme läßt sich eine geringere Zunahme des Liquordruckes bei Kranken mit Hydrocephalus erklären.

Freytag und *Schilf* fanden im Tierexperiment, daß Kreislaufgifte (Adrenalin, Histamin, Acetylcholin) nach intracerebraler bzw. subduraler Einspritzung so schnell in den Blutkreislauf gelangen, daß ein zeitlicher Unterschied in ihrer Wirkung gegenüber dem intravenösen Darreichungsmodus nicht nachweisbar ist. Wir verabreichten 5 Kranken — 3 Schizophrenen und 2 Paralytikern — Histamin *intrazisternal* in gleicher Menge und Verdünnung wie wir es sonst intravenös injizierten. In sämtlichen Versuchen haben wir das Verhalten des Blut- und Liquordruckes 6 Min. lang verfolgt ohne irgendeine Veränderung feststellen zu können, während die Reaktion bei intravenöser Gabe innerhalb 3 Min. abläuft. Mithin können wir die Resultate von *Freytag* und *Schilf* für den Menschen nicht bestätigen.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, daß die Histaminwirkung nach intravenöser Gabe auch bei Geisteskranken nach den von *Karády* beschriebenen 4 Typen abläuft. Gleich *Rusznayák*, *Karády* und *Szabó* fanden wir, daß Individuen, die zum II. Typ gehören, zu Kreislaufstörungen neigen.

Auf die Blutdrucksenkung folgt stets eine Erhöhung des Liquordruckes, deren Grad mit der Größe der Liquorräume in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Anstieg des Liquordruckes beginnt 15—30 Sek. nach der Injektion und erreicht den Höhepunkt nach Ablauf weiterer 15 bis 30 Sek., um nachher wieder hinabzusinken. Die Gesamtdauer der Reaktion beträgt 2—2½ Min.

0,005 mg Histamin erzeugt beim Menschen bei intrazisternaler Verabreichung keine Veränderung des Blut- und Liquordruckes.

Literatur.

Feldberg u. Schilf: Zbl. Neur. **52**, 785. — *Forbes, Wolf u. Cobb*: Ref. Zbl. Neur. **55**, 455. — *Freytag u. Schilf*: Z. Neur. **139**, 35. — *Karády*: Orv. Hetil. (ung.) **1933**. — *Wien. klin. Wschr.* **1934**, 622. — *Karády és Strobl*: Orv. Hetil. (ung.) **1935**. — *Loeper, Lemaire et Patel*: Ref. Zbl. Neur. **57**, 68. — *Pickering u. Heß*: Ref. Zbl. Neur. **67**, 157. — *Rusznayák, Karády és Szabó*: Orv. Hetil. (ung.) **1934**. — *Dtsch. med. Wschr.* **1935**, 1111. — *Sprockhoff*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **137**, 227. — *Weiß, Lennox und Cobb*: Ref. Zbl. Neur. **54**, 349. — *Weiß u. Lennox*: Ref. Zbl. Neur. **62**, 745.