

### 33. Prozesse des perioperativen Risikos aus der Sicht des Anaesthesisten \*

A. Doenicke<sup>1</sup> und W. Lorenz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anaesthesie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Bereich Poliklinik, Pettenkoflerstraße 8 a, D-8000 München 2

<sup>2</sup> Institut für theoretische Chirurgie, Zentrum für Operative Medizin I, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, D-3550 Marburg

#### Perioperative Risks From the View of the Anesthesiologist

**Summary.** Nearly all of the pharmaceutical preparations that are used for anesthesia can release histamine. H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor blockades are recommended for the following groups of patients at risk: 1) Patients who show hypersensitivity to i.v. administered medications and radiological contrast media. 2) Patients with risk factors in their case histories, e.g., atopy, previous cardiac and/or pulmonary damage, and an age of over 70 years. 3) Conditions with a pathological increase in the plasma histamine level. Such conditions include (a) polytrauma, chronic kidney insufficiency, patients under radium irradiation treatment; (b) the exploration phase during a surgical procedure, more frequent blood transfusions, extracorporeal circulation, and Palacos implantation. 4) Chymopapain for chemonucleolysis.

**Key words:** Histamine – Antihistamine – Risk groups.

**Zusammenfassung.** Nahezu alle Pharmaka, die zur Anaesthesie benutzt werden, können Histamin freisetzen. Für folgende Risikopatienten ist H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Receptorblockade zu empfehlen: 1. Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen i. v. applizierte Medikamente und Röntgenkontrastmittel aufweisen. 2. Patienten mit Risikofaktoren in der Anamnese z. B. Atopie, kardiale und/oder pulmonale Vorschädigungen und älter als 70 Jahre. 3. Situationen mit pathologisch erhöhtem Plasmahistamin. Hierzu gehören: a) Polytrauma, chronische Niereninsuffizienz, Patienten unter Radiumbestrahlung. b) Explorationsphase während des chirurgischen Eingriffes, vermehrte Bluttransfusionen, extracorporaler Kreislauf, Implantation von Palacos. 4. Chymopapain zur Chemonukleolyse.

**Schlüsselwörter:** Histamin – Antihistaminica – Risikogruppen.

Schwerwiegende Komplikationen während der Narkose oder im direkten Anschluß an die Anaesthesie, werden häufig dem Anaesthesisten zugeschrieben.

So ist es verständlich, wenn in den vergangenen 20 Jahren versucht wurde, die unerwarteten – d. h. plötzlich auftretenden Zwischenfälle – aufzuklären.

Die Erklärung „anaphylaktischer Schock“ fällt leicht, wenn der Anaesthesist cutane Reaktionen wie Flush, Erythem oder Quaddeln beobachten konnte. Sind diese nicht vorhanden, muß nach der Ursache gesucht werden; nur zu oft wird für den plötzlichen Tod in Narkose kein Grund gefunden.

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Lo 199/14-2)

In der Tagespresse erscheinen – wie vor zwei Jahren in München – Meldungen mit Balken-Überschriften „Sohn im Todesschlaf: Vater ohne Hoffnung“ und drei Tage später konnte man lesen: „Mann im Todesschlaf: Jetzt ermittelt der Staatsanwalt – verzweifelte Narkose-Ärztin will Unschuld beweisen.“

Diese Ereignisse sind nicht voraussehbar und doch könnten derartige Reaktionen, die nicht immer mit einem Herz-Kreislaufversagen bzw. Herzstillstand enden müssen, vermieden werden.

Die Meldungen in der Tagespresse wie „Tod in Narkose“ verunsichern die Patienten. Der Patient hat weniger Angst vor der Operation als vor der Narkose und so müssen wir nicht nur aufklären, dem Patienten die Unsicherheit, die Angst vor der Narkose nehmen, sondern entsprechend der Anamnese und den Vorerkrankungen jene Prämedikation wählen, die nach unseren heutigen Erkenntnissen die optimalste ist.

Im folgenden soll versucht werden, etwas Licht in das für viele Kollegen noch „dunkle sog. unerwartete Ereignis“ zu bringen.

Bei der anaphylaktischen Reaktion, d.h. der Bindung des Antigens an die fixierten IgE-Antikörper, werden aus den Mastzellen eine geradezu unbegrenzte Anzahl von Mediatoren freigesetzt [9, 10, 20]. Neben Histamin, Serotonin, Prostaglandinen, Thromboxan, Leukotrienen etc. sind viele dieser Mediatoren klinisch bis heute nicht nachgewiesen worden.

Je nach verabreichtem Pharmakon kann ein unterschiedliches Mediatorspektrum freigesetzt werden, dabei spielt aber Histamin immer eine nachweisbare, d.h. kausal eindeutige Rolle [12, 19, 20]. Histamin wird in den metachromatischen Granula der Mastzellen gespeichert. Während einer anaphylaktoiden Reaktion werden die Mastzellen degranuliert und Histamin freigesetzt.

### **Histaminliberation in der anaesthesiologischen Praxis**

Aus gemeinsamen Untersuchungen haben wir eine Reihe von Arzneimitteln, die in der Anaesthetie Verwendung finden, als potente Histaminliberatoren kennengelernt. Die Ergebnisse sind zum Teil an Probanden ohne allergische Anamnese, teils jedoch auch an Patienten erzielt worden [2, 3, 5, 12, 19, 21, 28].

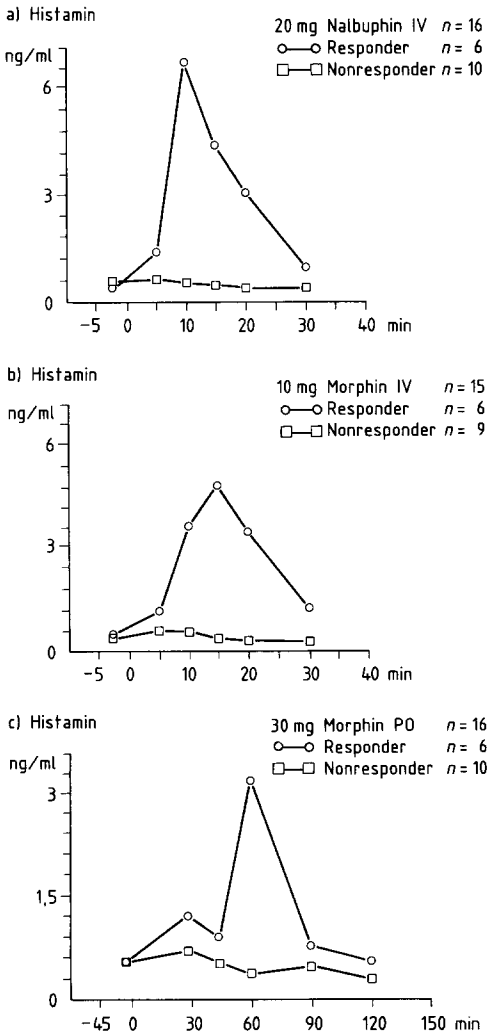
Schon vor 17 Jahren konnten wir in einer prospektiven Studie an Probanden eine Histaminfreisetzung nach *Thiopental* nachweisen, während zur damaligen Zeit nach Etomidat diese nicht nachweisbar war [3, 5, 12, 13, 18–20]. Vereinzelt konnten in den späteren Jahren anaphylaktoiden Reaktionen an Patienten auch nach Etomidat beobachtet werden [6, 7].

Von den Muskelrelaxantien dürfte das Curare neben Suxamethonium und neuerdings das Atracurium (in den USA und in England zugelassen) zu den stärksten Histaminliberatoren gehören [2, 12, 13, 21].

Es ist überflüssig, nochmals jene Ergebnisse aufzuzählen, die zur Eliminierung der Substanzen Propanidid, Althesin und „Haemaccel alt“ geführt haben, denn eine gesicherte Histaminfreisetzung mit Todesfolge hat die Hersteller veranlaßt, ihre Pharmaka aus dem klinischen Alltag zurückzuziehen.

Obwohl Sertürner 1817 [27] bei seinem Selbstversuch und bei Beobachtungen an jungen Probanden nach Morphin klinische Symptome ähnlich einer anaphylaktoiden Reaktion beobachtete, hat diese Substanz bis zur heutigen Zeit immer wieder eine Renaissance erlebt. In den letzten Jahren haben Moss et al. und Philbin et al. nach  $1 \text{ mg/kg}^{-1}$  Morphin bei Patienten eine gesicherte Histaminfreisetzung [21, 23, 25] gemessen, die mit einer deutlichen Blutdruckabnahme einherging.

Aber auch  $0,15 \text{ mg/kg}^{-1}$  Morphin führte zu cutanen anaphylaktoiden Reaktionen und zu einem Histaminanstieg im Plasma über  $1 \text{ ng/ml}$  (Abb. 1) [28]. Da Morphin nach wie vor zur Prämedikation gerne benützt wird, dürften unsere Ergebnisse von Interesse sein. 60 min nach oraler Applikation von Morphin kam es zu einem gesicherten Histaminanstieg, der entsprechend der klinischen Praxis etwa in die Anaesthetie-Einleitungsphase



**Abb. 1.** Histaminkonzentrationen nach Nalbuphin, Morphin i.v. und Morphin oral. Die Probanden wurden in "Responder" (Plasmahistamin  $> 1$  ng/ml) und "Nonresponder" (Plasmahistamin  $< 1$  ng/ml) eingeteilt

fallen würde, wenn wie üblich eine Stunde vor Anaesthetiebeginn die Prämedikation von der Schwester auf der Station gegeben wird. Eine derartige Histaminfreisetzung kann während der Einleitungsphase zu unerwarteten Komplikationen führen.

### Patienten mit erhöhtem Histamingehalt

Kommen wir zu jenen Patienten, die präoperativ erhöhte Histaminspiegel haben und bei denen sich über eine vermehrte Histaminfreisetzung während der Anaesthetie gefährliche Blutdruckkrisen ereignen können. Die ersten Erfahrungen mit einem derartigen Patienten, der einen erhöhten Histaminspiegel hatte, stammen aus dem Jahr 1969.

Der Patient kam nach einem schweren Verkehrsunfall mit einer Oberschenkel- und einer offenen Unterschenkelfraktur (die Tibia war zertrümmert) zu einer ca. 4 bis 5 h dauernden Operation. Die Oberschenkelfraktur wurde in Allgemeinnarkose versorgt. Der Narkoseverlauf war komplikationslos. 14 Tage später war eine erneute Allgemeinnarkose zum Abtragen von Nekrosen notwendig. Prämedikation und Anaesthetie waren der ersten Narkose identisch. Sofort nach der Einleitung mit Propanidid kam es zum Kreislaufstill-

stand, der beherrscht werden konnte, cutane Reaktionen konnten nicht beobachtet werden. Weitere Operationen waren in den darauffolgenden Wochen notwendig und es kam zu Beginn der dritten Narkose (9. 9. 1969) wieder zu einem Kreislaufstillstand. Da wir vor der dritten Narkose Blut zur Histaminbestimmung und auch nach der Propanididinjektion weitere Blutproben abgenommen hatten, konnte die Ursache der Komplikation aufgeklärt werden.

Die Plasmahistaminwerte vor Anaesthetiebeginn waren mit 9 ng/ml pathologisch erhöht, Normalwerte liegen zwischen 0,3 und 0,6 ng/ml. Nach Propanidid stieg das Histamin über 26 und zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes auf 100 ng/ml an.

Warum besaß der Patient nach dem Unfall so extrem hohe Histaminausgangswerte?

Patienten mit ausgedehnten Nekrosen und entzündlichen Prozessen, mit septischen Herden oder malignen Tumoren, Patienten nach Röntgenbestrahlungen insbesondere mit Radiumeinlagen, besitzen nach unseren Erfahrungen einen erhöhten Histamingehalt. Es hatten sich anaphylaktoide Reaktionen mit Todesfolge vorwiegend bei diesem Patientengut ereignet, wenn zur Einleitung der Anaesthetie ein potenter Histaminliberator, z. B. Propanidid gegeben wurde.

### Weitere Risiken in der perioperativen Phase

Daß der Histamingehalt in Blutkonserven bei Transfusionen eine entscheidende Rolle spielt, konnte erstmals Harke [11] nachweisen: Im Konservenblut kommt es mit zunehmender Lagerung infolge einer Einschränkung der Zellfunktion zu einer übermäßigen Freisetzung verschiedenster Mediatoren und Enzyme.

Nach Transfusion herkömmlicher Blutkonserven ist eine vermehrte Histamin- und Serotonin-Einwirkung auf die Endothelien der pulmonalen Capillarstrombahn unvermeidbar und demzufolge wird eine signifikante Störung des Gasstoffwechsels und der kardiopulmonalen Hämodynamik nachweisbar [11]. Mit der Transfusion über einen Filter konnte bei Patienten ein deutlich höherer Histaminspiegel gemessen werden als in der Blutkonserven [14, 24]. Bei Massivtransfusionen, insbesondere mit älterem Konservenblut, ist eine Steigerung des Risikos vorhanden, da die Gefahr einer vermehrten Histaminwirkung besteht.

Zu einer weiteren Komplikation mit tödlichem Ausgang kann es beim Einlegen von Palacos kommen. Bei einem tödlichen Zwischenfall nach Palacos konnte ein erhöhter Histaminspiegel gemessen werden [2]. Nach Tryba [30], der in einer prospektiven Studie Patienten mit  $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptorenblocker prämediziert hatte, kam es nach Palacos-Einlage bei keinem dieser Patienten zu einer Blutdruckveränderung im Gegensatz zu jener Patientengruppe, die keine Prämedikation erhielt. Hier mußte die Studie sogar abgebrochen werden, erhöhte Plasmahistaminwerte standen in der Placebogruppe in guter Korrelation zum Blutdruckabfall.

Watkins und Thornton [31] haben speziell die Aktivierung des Komplementsystems in der perioperativen Phase herausgehoben, sie führen zur Aktivierung der Gerinnungs- oder fibrinolytischen Kaskader der Blutcoagulations-Mechanismen. Hierdurch können in der prä- und postoperativen Periode Koagulationsprobleme auftreten.

### Histamin- $H_1$ + $H_2$ -Receptorantagonisten: Prophylaxe

Über die Effizienz einer Prophylaxe mit  $H_1$ - und  $H_2$ -Receptorantagonisten liegen wie in der erwähnten Studie von Tryba seit 1977 zahlreiche positive Berichte vor [4, 12, 14–17, 23, 26, 29, 30].

Um eine echte Receptorblockade zu erhalten, sollten die Antihistaminica, z. B. Fenistil 0,1 mg/kg KG, Tagamet 5 mg/kg KG oder Zantic 1,25 mg/kg KW mindestens 10 bis 15 min vor Beginn der Anaesthetie gegeben werden. Der Applikationsmodus muß nach eigenen Erfahrungen sehr langsam erfolgen, mindestens pro Medikament 2 min lang, am besten beide zusammen in einer Infusion, die ungefähr 5 min laufen sollte. Wird ein Inter-

vall von mindestens 10 min nicht eingehalten, so kann es geschehen, daß die Rezeptoren noch nicht besetzt sind und die in der Literatur beobachteten Nebenwirkungen eintreten, als ob keine Prämedikation gegeben worden sei.

Die Diagnose „allergische bzw. anaphylaktoide Reaktion“ allein aus einer klinischen Symptomatik zu stellen, kann nicht immer gelingen. Mit einigen Beispielen aus einer gemeinsamen Studie (unveröffentlicht) ist dies gut zu belegen.

*Beispiel 1:* Bei einer 25jährigen Patientin kam es nach i. v. Applikation eines Relaxans zu cutanen Reaktionen mit Rötung, flüchtigem Erythem, langanhaltender starker Quaddelbildung, jedoch keine Histaminfreisetzung im Plasma.

*Beispiel 2:* Massive Histaminfreisetzung (53jähriger Patient). 2 min nach dem Muskelrelaxans starker Blutdruckabfall, jedoch keine cutanen Reaktionen.

*Beispiel 3:* Massive Histaminfreisetzung bei einem 25 Jahre alten Patienten. Tachycardie, kein Blutdruckabfall, anhaltende Rötung, ausgedehntes Erythem nach dem Muskelrelaxans waren die Begleitsymptome.

*Im Fall 1:* Cutane Symptomatik, keine Histaminfreisetzung.

*Im Fall 2:* Keine cutane Symptomatik, jedoch massive Histaminfreisetzung mit Blutdruckabfall.

*Im Fall 3:* Cutane Symptomatik, massive Histaminfreisetzung und Tachykardie.

Allein aus der Klinik kann somit die richtige Diagnose nicht erstellt werden, denn im Fall 2 war außer dem Blutdruckabfall kein Hinweis auf ein anaphylaktoides Geschehen zu erkennen.

Alle drei Patienten hatten keine Prophylaxe mit  $H_1$ - und  $H_2$ -Receptorantagonisten.

In der Gesamtstudie (40 Patienten) (Tabelle 1) kam es in der Placebogruppe, d. h. ohne Prämedikation mit Antihistaminica bei 11 = 55% der Patienten zu einer Histaminfreisetzung. 6 Patienten hatten gleichzeitig cutane Symptome. Andererseits wurden bei 6 Patienten cutane Reaktionen beobachtet ohne Histaminfreisetzung. 12 Patienten reagierten mit einem Blutdruckabfall.

Die Effizienz einer Prophylaxe mit  $H_1$ - und  $H_2$ -Receptorantagonisten wurde mit der zweiten Gruppe (20 Patienten) vor allem in dem starken Rückgang einer Histaminfreisetzung deutlich, denn nur 4 Patienten = 20% reagierten mit einem mäßigen Histaminanstieg einmal mit cutanen Symptomen. 3 Patienten hatten eine vorübergehende Hypotension. (Alle 40 Patienten gehörten den ASA-Gruppen I oder II ohne Allergieranamnese an, das Durchschnittsalter lag bei 39 Jahren.)

Im Hinblick auf unser heutiges Thema wurde in Marburg ein bemerkenswertes Ergebnis erstellt, denn von 23 Patienten mit Herz-Kreislaufversagen in der perioperativen Phase wurde bei 14 Patienten ein erhöhtes Plasmahistamin gemessen, nur die Hälfte der Patienten zeigte Hauterscheinungen [1].

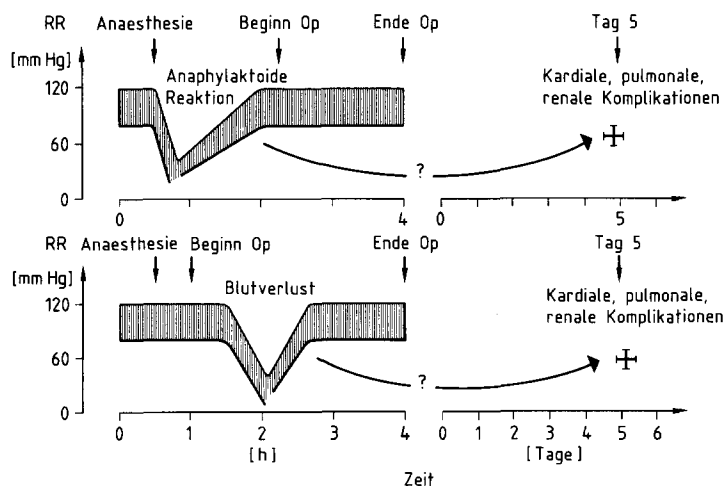
| München: Placebo-Gruppe<br><i>n</i> = 20 | Verum-Gruppe<br><i>n</i> = 20 |
|--|-------------------------------|
| Alter: zw. 19 u. 56 J., Ø 39,4           | zw. 23 u. 72 J., Ø 39         |
| Prämedik.: NaCl (50 ml)                  | $H_1$ + $H_2$ (50 ml)         |
| Hist. Freistz. <i>n</i> = 11 (55%)       | <i>n</i> = 4 (20%)            |
| Ø Anstieg auf 1,14 ng/ml                 | 0,76 ng/ml                    |
| cutane Reaktionen: <i>n</i> = 12         | <i>n</i> = 9                  |
|  | <i>n</i> = 8 keine Hist. ↑    |

**Tabelle 1.** In einer randomisierten Studie bei insgesamt 40 Patienten zeigten jene Patienten ohne Prämedikation einen wesentlich stärkeren Histaminanstieg als die Patienten mit Prämedikation.  $H_1$  Dimetindenmaleat – 0,2 mg/kg KG;  $H_2$  Ranitidin – 1,25 mg/kg KG

Marburg: 23 Patienten mit Herz-Kreislaufversagen  
14 Patienten: erhöhtes Plasmahistamin  
(nur die Hälfte der Patienten zeigten cutane Reaktionen)

**Tabelle 2.** Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach verschiedenen Symptomen bei Patienten unter und über 60 Jahren. Anaphylaktoide Reaktionen wurden sowohl bei der Einleitung als auch intraoperativ mit insgesamt nur 0,57% beobachtet (aus [22])

| Herz- und Kreislauf-Komplikationen | Bei Einleitung |           | Intraoperativ |             | Im Aufwachraum |            | Auf Station |            |
|------------------------------------|----------------|-----------|---------------|-------------|----------------|------------|-------------|------------|
|                                    | ≥ 60           | < 60      | ≥ 60          | < 60        | ≥ 60           | < 60       | ≥ 60        | < 60       |
| Hypotension                        | 18 ± 3,43%     | 8 ± 1,60% | 76 ± 14,50%   | 34 ± 6,84%  | 17 ± 3,24%     | 7 ± 1,40%  | 10 ± 1,89%  | 9 ± 1,81%  |
| Hypertension                       | 28 ± 5,34%     | 8 ± 1,60% | 64 ± 12,21%   | 30 ± 6,03%  | 69 ± 13,16%    | 22 ± 4,42% | 46 ± 8,77%  | 14 ± 2,81% |
| Bradykardie                        | 2 ± 0,38%      | —         | 40 ± 7,63%    | 16 ± 3,21%  | 7 ± 1,33%      | 2 ± 0,42%  | 4 ± 0,76%   | 1 ± 0,20%  |
| Tachykardie                        | 2 ± 0,38%      | 3 ± 0,60% | 40 ± 7,63%    | 60 ± 12,07% | 14 ± 2,67%     | 13 ± 2,60% | 25 ± 4,77%  | 12 ± 2,41% |
| Arrhythmie                         | —              | 1 ± 0,20% | 20 ± 3,81%    | 9 ± 1,81%   | 6 ± 1,14%      | 2 ± 0,42%  | 20 ± 3,81%  | 6 ± 1,20%  |
| Extrasystolie                      | 3 ± 0,57%      | —         | 41 ± 7,82%    | 20 ± 4,01%  | 18 ± 3,42%     | 4 ± 0,80%  | 19 ± 3,62%  | 8 ± 1,60%  |
| HK-Stillstand                      | —              | —         | 1 ± 0,19%     | 1 ± 0,20%   | 1 ± 0,19%      | —          | 27 ± 5,15%  | 13 ± 2,61% |
| Herzinfarkt                        | —              | —         | —             | —           | 1 ± 0,19%      | —          | 2 ± 0,38%   | —          |
| Lungenödem                         | —              | —         | —             | —           | 1 ± 0,19%      | —          | 13 ± 2,48%  | 3 ± 0,60%  |
| Lungenembolie                      | —              | —         | —             | —           | —              | —          | 6 ± 1,14%   | 2 ± 0,40%  |
| Andere Komplikationen              | Bei Einleitung |           | Intraoperativ |             | Im Aufwachraum |            | Auf Station |            |
|                                    | ≥ 60           | < 60      | ≥ 60          | < 60        | ≥ 60           | < 60       | ≥ 60        | < 60       |
| Allergische Reaktion               | —              | —         | —             | —           | —              | —          | —           | —          |
| Anaphylaktische Reaktion           | 1 ± 0,19%      | —         | 2 ± 0,38%     | —           | —              | —          | —           | —          |



**Abb. 2.** Indirekte oder verspätete Wirkungen einer Histaminfreisetzung während der Anaesthetie oder während des chirurgischen Eingriffs: Thromboembolie; Herzrhythmen, hypoxischer Herzstillstand; coronarer Spasmus, Myokardinfarkt; Respiratorische Insuffizienz (ARDS, Säureatmung); Blutendes oder perforiertes Streßulcus

Aus diesen beiden Studien ist zu folgern, daß hypotone Kreislaufreaktionen und Herzrhythmusstörung in der perioperativen Phase häufiger mit einer Histaminfreisetzung einhergehen als bisher vermutet wurde. Die richtige Diagnose kann jedoch nicht schlüssig erstellt werden, da eine Histaminbestimmung routinemäßig unmöglich ist.

So muß man auch eine Untersuchung von Osswald et al. [22] mit dem Mannheimer Krankengut und der kritischen Aufschlüsselung der Komplikationen bei Patienten über 60 Jahren neu überdenken. Die geringen anaphylaktoide-allergischen Reaktionen mit 0,57% (Tabelle 2) und die relativ hohen Herz-Kreislaufkomplikationen mit fast 18% Hypotensionen bei über 60jährigen Patienten schließen mit Sicherheit die hohe Dunkelziffer einer Histaminfreisetzung ein, so daß die 0,57% anaphylaktoide Reaktionen wesentlich höher angesetzt werden müssen.

„Betrachtet man in der Altersgruppe über 60 Jahren noch den Einfluß der Herz-Kreislaufkomplikationen auf die Mortalität, so zeigte sich, daß von 311 Patienten postoperativ 28 Patienten = 9% verstarben. Bei 71 Patienten mit pulmonalen Komplikationen verstarben 15 Patienten = 21%“ (Osswald et al. [22]). Hierzu paßt sehr gut die schematische Darstellung mit postoperativen Komplikationen, die letztendlich in Hypotensionen oder Arrhythmien ihren Ursprung haben (Abb. 2).

Mit den klinisch-experimentellen Ergebnissen der Histaminfreisetzungsstudie (München und Marburg) sowie aus der klinischen Übersicht von Osswald et al. (Mannheim) wird deutlich, daß perioperativ Hypotensionen und pulmonale Komplikationen in hohem Prozentsatz mit einer Histaminfreisetzung einhergehen müssen. Diese Komplikationen können nach unseren Erfahrungen durch eine Prophylaxe mit Antihistaminica verringert, vielleicht sogar eliminiert werden.

Anhand der Beispiele aus den letzten Studien muß das uns gestellte Thema auch aus Gründen der Sicherheit für unsere Patienten, insbesondere jener Patienten im höheren Lebensalter mit einem eindeutigen Plädoyer zur Prämedikation von Antihistaminika beantwortet werden.

Dies ist *ein* Weg, das Risiko zu verringern, *ein* Weg, der leicht zu beschreiten ist und wie gezeigt werden konnte, Erfolge hat. Die Prozesse einer Katecholaminfreisetzung während der Anaesthetie wären ein weiteres Kapitel, das es zu behandeln gilt [8] – mir erscheint es jedoch bei der heutigen Fragestellung zweitrangig.

## Schlußfolgerung

Trotz des gesicherten Nachweises vieler Mediatoren (wie Serotonin, Acetylcholin, „slow reacting substance“) spielt Histamin als kausaler Faktor bei den schweren allergischen

Zwischenfällen die Rolle des prädominanten Mediators. Daher gewinnen die Antihistaminica zur Prämedikation in der Anaesthetik zur Prophylaxe von anaphylaktoiden Reaktionen immer mehr an Bedeutung.

Patienten mit einer nachgewiesenen Allergie in der Anamnese müssen nicht unbedingt auf ein Histamin-freisetzendes Pharmakon reagieren, insbesondere, wenn andere Mediatoren, z. B. beim Asthma eine dominierende Rolle spielen (Leukotriene, Prostaglandine, slow reacting substance, Serotonin). Dennoch sollte aus Gründen der Sicherheit auch bei dieser Patientengruppe immer eine H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Receptorantagonisten-Prophylaxe vorgenommen werden. Geringe Histaminfreisetzungen können die genannten Mediatoren in ihrer Intensität verstärken.

Nahezu alle Pharmaka, die zur Anaesthetik benutzt werden, sowie eine Reihe chirurgischer Maßnahmen können Histamin freisetzen. Es ist daher ratsam, die H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Receptorblockade (Fenistil<sup>®</sup>, Tagamet<sup>®</sup> oder Ranitidin oder Zantic<sup>®</sup>) für folgende Risikopatienten zu empfehlen:

1. Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen i. v. applizierte Medikamente und Röntgenkontrastmittel aufweisen,
2. Patienten, die Risikofaktoren in der Anamnese haben wie z. B. Atopie (Heuschnupfen, Asthma, Nahrungsmittelallergie) sowie kardiale und/oder pulmonale Vorschädigungen, insbesondere Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Herzinfarkt und die älter als 70 Jahre sind.
3. Außerdem gibt es Situationen mit pathologisch erhöhten Plasmahistaminspiegeln. Hierzu gehören:
  - a) das Polytrauma, die chronische Niereninsuffizienz, Patienten unter Radiumbestrahlung
  - b) die Explorationsphase während des chirurgischen Eingriffes, vermehrte Bluttransfusionen (Konserven älteren Datums), extracorporaler Kreislauf, Implantation von Knochenzement (Palacos)
4. Chymopapain zur Chemonucleolyse.

Die Prophylaxe mit H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Receptorantagonisten erweist sich als unproblematisch und effektiv; sie schließt eine Lücke zwischen perioperativem Risiko und dem Ziel, eine histaminfreie Anaesthetik und Chirurgie zu erreichen.

## Literatur

1. Dietz W, Lennartz H, Köpf J, Schmal A, Kaiser U, Lorenz W (1987) Lebensbedrohliche anaphylaktoiden Reaktionen im perioperativen Zeitraum: Blockade durch Histamin H<sub>1</sub>- + H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Methylprednisolon? (im Druck)
2. Doenicke A, Ennis M, Lorenz W (1985) Histamin release in anesthesia and surgery: a systematic approach to risk in the perioperative period. In: Sage DJ (ed) Anaphylactoid reactions in anesthesia. Little Brown, Boston (Int Anesthesiology Clinics 23:41)
3. Doenicke A, Lorenz W (1970) Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen bei i. v. Narkosen. Biochemische und klinische Aspekte. Anaesthesist 19:413
4. Doenicke A, Lorenz W (1982) Histamine release in anaesthesia and surgery. Premedication with H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor antagonists: indications, benefits and possible problems. Klin Wochenschr 60:1039
5. Doenicke A, Lorenz W, Beigl R, Bezecny H, Uhlig G, Praetorius B, Mann G (1973) Histamin release after i. v. application of shortacting hypnotics. A comparison of etomidate, althesin CT 134 and propanidid. Br J Anaesth 45:1097
6. Doenicke A, Lorenz W, Dittmann J, Hug P (1980) Histaminfreisetzung nach Diazepam/Lormetazepam in Kombination mit Etomidat. In: Doenicke A, Ott H (Hrsg) Lormetazepam. Springer, Berlin Heidelberg New York (Anaesthesiol Wiederbeleb 133:11.1)
7. Doenicke A, Lorenz W, Hug P (1978) Histamine et etomidate. Ann Anesth Fr 19:207
8. Doenicke A, Lorenz W, Suttmann H, Duka Th, Bretz Ch, Schmal A (1985) Histaminfreisetzung und Katecholamine. In: Doenicke A, Lorenz W (Hrsg) Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Sertürner Workshop 5:25)

9. Dukor P, Kallos P, Schlumberger HD, West GB (1980) Introduction. In: PAR. Pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals. Karger, Basel, Vol 1:9
10. Gell PGH, Coombs RRA (1975) Clinical aspects of immunology. Blackwell, Oxford, p 1754
11. Harke H (1985) Der Histamingehalt in Blutkonserven. In: Doenicke A, Lorenz W (Hrsg) Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Sertürner Workshop 5:39)
12. Lorenz W, Doenicke A (1978) Histamine release in clinical conditions. Mt Sinai J Med 45:357
13. Lorenz W, Doenicke A (1978) Anaphylactoid reactions and histamine release by intravenous drugs used in surgery and anaesthesia. In: Watkins J, Ward AM (eds) Adverse response to intravenous drugs. Academic Press, London, p 83
14. Lorenz W, Doenicke A (1985) H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-blockade: a prophylactic principle in anaesthesia and surgery against histamine-release responses of any degree of severity. N Engl J Allergy Proc part I 6:37, part II 6:174
15. Lorenz W, Doenicke A (1986) Histaminfreisetzung als perioperative Risiko-Prophylaxemaßnahmen. Editorial. Dtsch Ärztebl 83:952
16. Lorenz W, Doenicke A, Dittmann I, Hug P, Schwarz B (1977) Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen: Verhinderung dieser Nebenwirkung von Haemaccel durch Prämedikation mit H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten. Anaesthesist 26:644
17. Lorenz W, Doenicke A, Schöning B, Mamorski J, Weber D, Hinterlang E, Schwarz B, Neugebauer E (1980) H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>-receptor antagonists for premedication in anaesthesia and surgery: a critical view based on randomized clinical trials with haemaccel and various antiallergic drugs. Agents Actions 10:114
18. Lorenz W, Doenicke A, Schöning B, Neugebauer E (1980) The role of histamine in adverse reactions to intravenous agents. In: Thornton A (ed) Adverse reactions of anaesthetic drugs. Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, p 169
19. Lorenz W, Doenicke A, Schöning B, Ohmann CH, Grote B, Neugebauer E (1982) Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery: Studies in the conscious human subject. Klin Wochenschr 60:896
20. Lorenz W, Röher HD, Doenicke A, Ohmann O (1984) Histamine release in anaesthesia and surgery: a new method to evaluate its clinical significance with several types of causal relationship. Clin Anaesthesiol 2:403
21. Moss J, Rosow CE (1983) Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. Anesthesiology 59:330
22. Osswald PM, Meier C, Schmegg B, Hartung HJ (1987) Komplikationen der Anaesthesie bei Patienten im höheren Lebensalter. Anaesthesist 36:292
23. Philbin DM, Moss J, Akins CW, Rosow CE, Kono K, Schneider RC, Ver-Lee TR, Savarese JJ (1981) The use of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-histamine blockers with high dose morphine anesthesia: a double blind study. Anesthesiology 55:292
24. Röher HD, Lorenz W, Lennartz H, Kusche J, Dietz W, Gerdes B, Parkin JV (1982) Plasma histamine levels in patients in the course of several standard operations: influence of anaesthesia, surgical trauma and blood transfusion. Klin Wochenschr 60:926
25. Rosow CW, Moss J, Philbin DMD, Savarese JJ (1982) Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 56:93
26. Schöning B, Lorenz W, Doenicke A (1982) Prophylaxis of anaphylactoid reactions to a polypeptidal plasma substitute by H<sub>1</sub>- plus H<sub>2</sub>-receptor antagonists: synopsis of three randomized controlled trials. Klin Wochenschr 60:1048
27. Sertürner FWA (1817) Über das Morphinum, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure als Hauptbestandteil des Opiums. Annalen der Physik 55:56
28. Suttman H, Doenicke A, Lorenz W, Ennis M, Müller OA, Dorow R, Ackenheil M (1986) Is perioperative stress a real surgical phenomenon or merely a drug-induced effect? A study comparing the actions of nalbuphine and morphine on subjective factors and endocrinological parameters in volunteers. Theor Surg 1:119
29. Thornton JA, Lorenz W (1983) Histamine and antihistamine in anaesthesia and surgery. Report of a symposium. Anaesthesia 38:373
30. Tryba M (persönliche Mitteilung)
31. Watkins J, Thornton JA (1982) Immunological and non-immunological mechanisms involved in adverse reactions to drugs. Klin Wochenschr 60:958