

Histaminliberierung in Gl. submaxillaris und Pankreas durch Parasympathicomimetica, Peptidhormone, Histamin und Mepyramin*

W. LORENZ, G. HAUBENSAK, M. HUTZEL und E. WERLE

Klinisch-Chemisches Institut an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WERLE)

Eingegangen am 1. Februar 1968

Histamine Release in Submaxillary Gland and Pancreas by Parasympathicomimetic Drugs, Peptide Hormones, Histamine and Mepyramine

Summary. 1. Some parameters of salivary secretion (latency, volume of saliva, duration of salivation and concentration and amount of histamine in the submaxillary gland and saliva) were determined after i.a. administration of pilocarpine, physostigmine, carbachol, acetylcholine, histamine and mepyramine to dogs. Dose-response relationships after i.a. and i.v. administration are presented.

2. After the injection of pilocarpine the volume of saliva is directly proportional to the amount of histamine in the submaxillary gland and, in the same dog, to the amount of histamine in the saliva. A correlation was found between the amount of histamine in saliva and the increase of activity of the specific histidine decarboxylase in the gland (adaptative formation of histamine).

3. In experiments in which attempts were made to exhaust the gland by numerous injections of pilocarpine the initial intensity of the response was diminished by only 13% after many hours, whereas the time of latency was prolonged and the duration of response was, in parallel with the histamine amount of the saliva, strongly diminished.

4. After the injections of physostigmine, the volume of saliva is directly proportional to the amount of histamine in the saliva, not only in the same dog, but also between different dogs. The latency of the response and the secretion curve contradict a direct action of physostigmine at the secreting cell.

5. In contrast to other antihistamine drugs which inhibit the salivation induced by parasympathetic drugs and histamine, mepyramine causes a large release of histamine and stimulation of salivary secretion, which could be inhibited by the former antihistamine drugs.

6. Histamine induced salivation is strongly augmented by prestimulation of the submaxillary gland with pilocarpine, carbachol, physostigmine, nicotine, and by treatment with aminoguanidine. Aminoguanidine (5 mg/kg) itself stimulates salivation. After i.a., but not after i.v. administration of histamine, the release of histamine into the saliva is increased. Injected histamine is partly stored by "glandotrop" histamine pools (pools, from which histamine is released in order to stimulate directly elements in the same gland) and can be released by pilocarpine,

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für ihre Unterstützung.

acetylcholine, and physostigmine. Only histamine which is released from stores is involved in the stimulation of secretion.

7. The pancreatic juice obtained by stimulation by secretin and pilocarpine, but not by pancreocymine, contains histamine in a high concentration which is constant during the whole secretion period. Histamine itself stimulates pancreatic secretion.

8. A model showing how histamine mediates parasympathetic stimulation of the submaxillary gland is discussed: acetylcholine from parasympathetic nerve endings releases histamine from the "glandotrop" histamine stores. Histamine then stimulates glandular elements.

Key-Words: Histamine Release — Stimulation of Secretion in the Submaxillary Gland and Pancreas — Parasympathicomimetic Drugs — Peptide Hormones — Histamine — Mepyramine.

Zusammenfassung. 1. Bei Hunden wurden Durchschnittswerte verschiedener Sekretionsparameter (Latenzzeit, Speichelvolumina, Sekretionsdauer, Histaminkonzentration und -menge in der Gl. submaxillaris und im Speichel) nach i.a. Verabreichung von Pilocarpin, Physostigmin, Carbachol, Acetylcholin, Histamin und Mepyramin ermittelt. Sekretionsverlaufskurven und Dosis-Wirkungskurven nach i.a. und i.v. Verabreichung werden wiedergegeben.

2. Nach Pilocarpingabe ist das Speichelgesamtvolumen der Histaminmenge in der Drüse sowie bei ein und demselben Tier der im Speichel ausgeschiedenen Histaminmenge proportional.

Zwischen der Histaminfreisetzung in den Speichel und der Zunahme der Aktivität der spezifischen Histidindecarboxylase in der Gl. submaxillaris besteht direkte Proportionalität.

3. Bei Erschöpfungsversuchen durch aufeinanderfolgende Pilocarpininjektionen ist die Stärke der Reizantwort über viele Stunden kaum vermindert, während die Latenzzeit zunimmt, die Dauer der Reizantwort parallel zur Histaminmenge im Speichel abnimmt.

4. Nach Physostigminreiz ist das Speichelgesamtvolumen der Histaminmenge im Speichel direkt proportional. Latenzzeit und Sekretionsverlauf sprechen gegen einen direkten Angriff von Physostigmin an der sezernierenden Zelle.

5. Im Gegensatz zu allen anderen Antihistaminica, die die parasympathisch- und histamininduzierte Salivation vollständig und spezifisch hemmen, wirkt Mepyramin als starker Histaminliberator und Sekretionsstimulator, hemmbar durch alle anderen geprüften Antihistaminica.

6. Durch Vorstimulierung mit Pilocarpin, Carbachol, Physostigmin, Nicotin sowie durch Aminoguanidin wird die histamininduzierte Salivation wesentlich verstärkt. Aminoguanidin, allein verabreicht, verursacht Salivation.

Nach i.a., nicht nach i.v. Verabreichung von Histamin wird dieses vermehrt im Speichel ausgeschieden, zum Teil wird es in die glandotropen Histaminspeicher aufgenommen, aus denen es durch Pilocarpin, Acetylcholin und Physostigmin wieder freigesetzt werden kann. Nur das aus dem Speicher freigesetzte Histamin nimmt funktionell an der Sekretionsstimulierung teil.

7. Der durch Secretin und Pilocarpin, nicht aber der durch Pankreocymin induzierte Pankreassaft enthält Histamin in relativ hoher, während einer ganzen Sekretionsperiode konstanter Konzentration. Histamin selbst löst eine gut reproduzierbare Pankreassaftsekretion aus.

8. Ein Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation wird zur Diskussion gestellt: Danach setzt das Acetylcholin der parasympathischen Nervenendigungen Histamin aus dem glandotropen Hist-

aminspeicher frei, das seinerseits als Überträgerstoff die verschiedenen Drüsen-elemente stimuliert.

Schlüsselwörter: Histaminliberierung — Speichel- und Pankreassaftstimulierung — Parasympathicomimetica — Peptidhormone — Histamin — Mepyramin.

In den letzten Jahren hat die Hypothese einer Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation eine wesentliche Fundierung erfahren (WERLE u. LORENZ, 1964; ERJAVEC et al., 1965; WERLE u. LORENZ, 1966; BRODIE et al., 1966; JOHNSON et al., 1966; LORENZ et al., 1967a, b, c; ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1968a, b, c; LORENZ u. PFLÉGER, 1968). Histamin kommt 1. in der Gl. submaxillaris in relativ hoher Konzentration vor, wird 2. in ihr durch eine induzierbare Histidindecaboxylase gebildet und durch Diaminoxidase abgebaut, 3. durch Parasympathicomimetica in der Drüse freigesetzt, und 4. wird die parasympathisch induzierte Salivation durch Antihistaminica spezifisch gehemmt (LORENZ et al., 1967c; LORENZ u. PFLÉGER, 1968).

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Parameter der histamin-, parasympathisch- und mepyramininduzierten Salivation der Gl. submaxillaris des Hundes bestimmt und geprüft, ob Beziehungen dieser Größen zur Histaminliberierung in den Speichel und zur Histaminbildung in der Drüse bestehen. Ferner wird der Histamingehalt des Pankreassaftes nach verschiedenartiger Stimulierung der Drüse bestimmt. Schließlich werden die bisherigen Ergebnisse über Histamin und Salivation zu einer Modellvorstellung der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation zusammengefaßt.

Methodik

a) *Versuchstiere.* Die Sekretionsstudien wurden an etwa 40 männlichen, 1 bis 7 Jahre alten und 14–44 kg schweren Schäferhundbastarden durchgeführt. Die Tiere wurden in oberflächlicher Pernoconnarkose intubiert und mit einer Starling-Pumpe künstlich beatmet. Rheomacrodex® wurde infundiert, der Urin über einen Blasenkatheeter gesammelt, der Blutdruck mit einem Quecksilbermanometer in der A. carotis communis gemessen.

b) *Verwendete Pharmaka.* Histamindihydrochlorid (Fluka), Acetylcholin „Roche“ (Hoffmann-LaRoche), Carbaminoylcholinchlorid (Carbachol, Doryl®; Merck, Darmstadt), Secretin und Pankreocymen (Boots Pure Drugs Co., Ltd., Nottingham), Physostigminum salicylicum, Pilocarpinum hydrochloricum (offizinelle Lösungen). Für die Überlassung von Mepyramin (Neobridal®) danken wir den Farbenfabriken Bayer.

c) *Speichel- und Pankreassaftgewinnung, Applikation der Stimulantien und Histaminbestimmung.* Speichel und Pankreassaft wurden durch Katheterisierung des Ductus Whartoni (WERLE u. LORENZ, 1966) bzw. des Ductus Santonini unmittelbar vor der Papilla duodeni accessoria gewonnen. Ein Ductus pancreaticus maior und weitere akzessorische Pankreasgänge wurden unterbunden, die Galle durch Katheterisierung des Ductus choledochus abgeleitet, der Magen am Pylorus durch eine Ligatur verschlossen. Die Sialagoga wurden in die A. maxillaris externa

(LORENZ et al., 1968 b) oder in die V. femoralis, die Stimulantien der Pankreassekretion nach derselben Methode in die A. pancreaticoduodenalis injiziert, Histamin wurde spektrofluorometrisch nach SHORE et al. (1959) bestimmt. (Modifikation für den Speichel: WERLE u. LORENZ, 1966; Modifikation für die Drüse: BURKHALTER, 1962). Die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase wurde nach LORENZ et al. (1968 b) bestimmt.

d) *Definitionen*. *Latenzzeit*: Zeitdauer zwischen Injektionsende und Beginn des Speichelflusses; *5- bzw. 10 min-Volumen*: Speichelvolumen während der ersten 5—10 min nach Sekretionsbeginn; *Speichelgesamtvolumen*: Speichelvolumen einer Sekretionsperiode; *Sekretionsperiode*: völliges Sistieren des Speichelflusses, nach Reizung durch Pilocarpin der Zeitpunkt, zu dem die Sekretion auf eine oft mehrere Stunden anhaltende minimale, praktisch gleichbleibende Nachsekretion von etwa 5% der Anfangsflußgeschwindigkeit abfällt. Es tritt keine kumulative Wirkung des Pilocarpins bei wiederholter Injektion auf. Die Standardabweichung des Speichelgesamtvolumens bei 7 bis 8 aufeinanderfolgenden Sekretionsperioden beträgt nur 3,4%.

Ergebnisse

1. Die pilocarpininduzierte Salivation

a) *Durchschnittswerte* (Tab.1). Die durch i.a. Pilocarpingabe induzierte Salivation ist gekennzeichnet durch kurze Latenzzeit, großes Speichelvolumen sowie durch lange Sekretionsdauer und lange Nachsekretion.

b) *Beziehungen zwischen Speichelgesamtvolumen, Histaminfreisetzung und -bildung bei der Gl. submaxillaris*. *Korrelationen* bestehen zwischen Speichelgesamtvolumen, Drüsen- und Körpergewicht (Abb. 1a—c). Das Speichelgesamtvolumen ist wie das Drüsengewicht (Abb. 1d) auch der Histaminmenge der Drüse direkt proportional (Abb. 1e). Das Volumen des sezernierten Speichels und die Menge des in ihm freigesetzten Histamins verlaufen nach Pilocarpin parallel (WERLE u. LORENZ, 1966); doch ist dabei die Histaminkonzentration im Speichel von Tier zu Tier so verschieden, daß keinesfalls Tiere mit einem großen Speichelgesamtvolumen auch eine große Histaminmenge im Speichel ausscheiden (Abb. 1f).

Zwischen der Histaminmenge im Speichel und der Zunahme der Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase der Drüse (Tab.2) besteht direkte Proportionalität. Die Histaminbildung erfolgt somit *adaptativ*. Sie ist die Ursache dafür, daß die Histaminmenge der Drüse trotz Histaminfreisetzung nicht abnimmt (Tab.2).

Keine Korrelationen bestehen zwischen Speichelgesamtvolumen und Latenzzeit, Sekretionsdauer und Histamingehalt von Drüse und Speichel verschiedener Tiere. Keine Beziehungen bestehen auch zwischen Histamingehalt und -menge der Drüse und diesen Größen im Speichel. Aus Drüsen mit hohem Histamingehalt wird also nicht mehr Histamin in den Speichel freigesetzt als aus Drüsen mit geringem Histamingehalt (Tab.2).

Tabelle 1. Durchschnittswerte verschiedener Sekretionsparameter der parasymphatisch-, histamin- und mepyramininduzierten Salivation

Parameter	Pilocarpin (40 µg/kg) <i>n</i> = 20	Physostigmin (40 µg/kg) <i>n</i> = 7	Carbachol (2,5 µg/kg) <i>n</i> = 3	Acetylcholin (40 µg/kg) <i>n</i> = 3	Mepyramin (4 mg/kg) <i>n</i> = 3	Histamin (40 µg/kg) <i>n</i> = 6
Latenzzeit (sec)	3,5 ± 0,2	23 ± 5	2 - 3	1 - 2	10 ± 2	9 ± 2
Speichelgesamt- volumen (ml)	20,5 ± 2,3	4,5 ± 1,0	4,3 ± 2,0	2,4 ± 0,1	11,0 ± 1,7	2,6 ± 0,5
5 min-Volumen (ml)	7,0 ± 1,3	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	—	7,0 ± 0,8	1,6 ± 0,3
Sekretionsdauer (min)	36,0 ± 3	30 ± 4	20 ± 0,5	3 ± 1	20 ± 1	15 ± 3
Histamingehalt des Speichels (µg/ml)	0,059 ± 0,01	0,12 ± 0,03	0,08 ^a	0,01 ^a	0,16 ± 0,04	0,60 ± 0,39
Histaminmenge des Speichels (µg/Sekret.)	1,04 ± 0,18	0,62 ± 0,012	0,53 ^a	0,04 ^a	1,5 ± 0,2	1,90 ± 1,2
Histamingehalt der Drüse (µg/g)	15,2 ± 1,2	13,9 ± 1,2	14,0 ± 2,6	15,7 ± 0,4	16,5 ± 0,5	16,3 ± 1,1
Gewicht der Drüse (g)	7,8 ± 0,6	7,5 ± 1,0	10,4 ± 2,5	10,5 ± 1,5	12,0 ± 1	9,0 ± 1,2

I.a.-Injektion; $\bar{x} \pm \sigma$; ^a der Histamingehalt wurde in mehreren Proben bei einem Versuchstier bestimmt; *n* = Anzahl der Versuchstiere, an denen jeweils für die Dauer von 6—10 Sekretionsperioden stimuliert wurde.

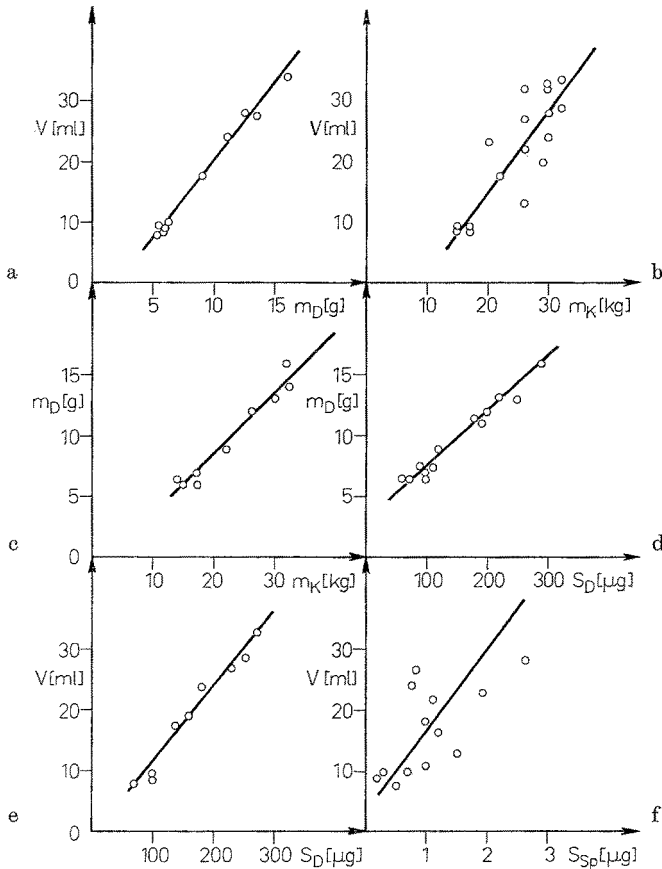


Abb. 1. Beziehungen zwischen Speichelgesamtvolumen, Körper- und Drüsengewicht und Histamingesamtmenge in Drüse und Speichel nach Pilocarpin. Intraarterielle Injektion von 40 μ g/kg. Bei Gesamtvolumina und Histaminmengen im Speichel entspricht jeder Punkt einem \bar{x} aus 6–10 Bestimmungen an ein und demselben Tier. Beziehungen bei 1a Speichelgesamtvolumen (V) und Drüsengewicht (m_D); 1b Speichelgesamtvolumen (V) und Körpergewicht (m_K), $r = 0,85$, $z > 3\sigma$; 1c Drüsengewicht (m_D) und Körpergewicht (m_K), $r = 0,97$, $z > 3\sigma$; 1d Drüsengewicht (m_D) und Histamingesamtmenge der Drüse (S_D); 1e Speichelgesamtvolumen (V) und Histamingesamtmenge der Drüse (S_D); 1f Speichelgesamtvolumen und Histamingesamtmenge im Speichel/Sekretion (S_{Sp}), $r = 0,44$ $z < 3\sigma$, d. h. keine Proportionalität. Sonstiges siehe Text

c) *Sekretionsverlauf.* Die Speichelfußgeschwindigkeit (Abb.2) ist nur während der ersten 5 min konstant und nimmt dann, im Gegensatz zu den Verhältnissen nach Injektion von Physostigmin, Carbachol und Acetylcholin (Abb. 6), kontinuierlich über *lange Zeit* hin ab. Nach einer Vielzahl aufeinanderfolgender Reizungen nimmt die Latenzzeit zu, die Sekretions-

Tabelle 2. *Beziehung zwischen Histaminmenge im Speichel und Zunahme der Histaminbildung in der Gl. submaxillaris nach Pilocarpinreizung*

Histaminbildung ($\mu\text{g}/\text{Drüse und min}$)		Zunahme der Histaminbildung ($\mu\text{g}/\text{Drüse und min}$)	Histaminmenge im Speichel ($\mu\text{g}/\text{Sekretion}$)	Histaminmenge der Drüse (μg)	
vorher	nachher			vorher	nachher
0,24	0,56	0,32	0,33	194	190
0,35	0,70	0,35	0,64	101	101
0,40	0,72	0,32	0,72	116	102
0,10	0,63	0,53	0,86	66	73
0,50	1,50	1,00	2,70	248	242
0,10	1,30	1,20	2,80	257	289

Die Werte vor der Pilocarpinreizung (vorher) stammen von Drüsen, die vor der Reizung entfernt wurden. Die kontralaterale Drüse wurde nach sechs Pilocarpinreizungen entnommen. — Sonstiges, siehe Methodik!

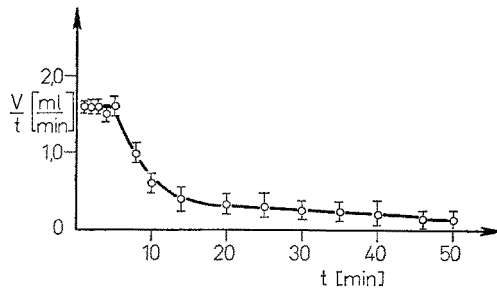


Abb. 2. Sekretionsverlauf der pilocarpininduzierten Salivation. Intraarterielle Injektion von $40 \mu\text{g}/\text{kg}$, $\bar{x} \pm \sigma$. V/t = Speichelfußgeschwindigkeit. Sonstiges siehe Text

volumina (in unterschiedlicher Weise) und die Sekretionsdauer nehmen *ab*; die Histaminkonzentration im Speichel bleibt dagegen *konstant* (Abb. 3). Die „Ermüdung“ der Drüse zeigt sich also zuerst in der Verlängerung der Latenzzeit und in der *Dauer* der Reizantwort; die initiale *Stärke* der Reizantwort ist lange Zeit kaum vermindert; die Speichelfußgeschwindigkeit während der ersten 10 min nimmt bis zur 14. Injektion nur um 13% *ab* (Abb. 3).

Da nach 12 Sekretionsperioden der Histamingehalt in den Nicht-Mastzellspeichern der Gl. submaxillaris trotz erhöhter Fähigkeit der Drüse zur Histaminbildung zu 70–80% *abnimmt* (LORENZ et al., 1968 b), reicht das neugebildete Histamin möglicherweise nur für eine kürzere Sekretionsdauer aus, und die Latenzzeit ist verlängert, weil Histamin im Nicht-Mastzellspeicher nicht mehr so schnell nachgeliefert werden kann; möglicherweise wegen Substrateschöpfung im Speicher.

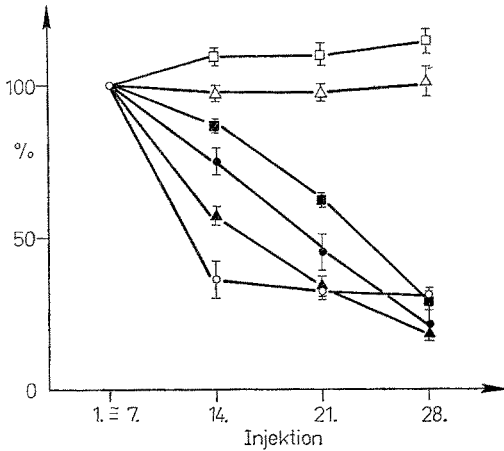


Abb. 3

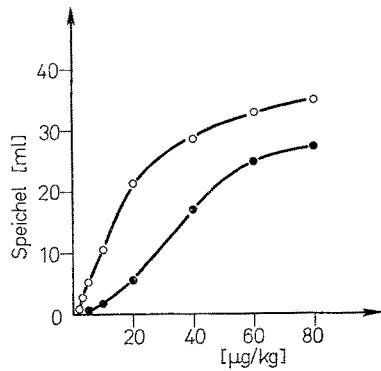


Abb. 4

Abb. 3. Verhalten von Latenzzeit, Histaminkonzentration im Speichel, Sekretionsdauer und verschiedener Speichelvolumina in Versuchen zur Erschöpfung der pilocarpininduzierten Salivation. Intraarterielle Injektion von $40 \mu\text{g}/\text{kg}$, $\bar{x} \pm \sigma$. Die Mittelwerte der 1.—7. Sekretionsperiode wurden gleich 100% gesetzt, Absolutwerte in Klammern. \square — \square Latenzzeit (7 sec); \bullet — \bullet 5 min-Volumen (9,0 ml); \blacktriangle — \blacktriangle Gesamtvolumen (19,0 ml); \circ — \circ Sekretionsdauer (35 min); \triangle — \triangle Histaminkonzentration im Speichel ($0,09 \mu\text{g}/\text{ml}$); \blacksquare — \blacksquare 10 min-Volumen (14,5 ml). Sonstiges siehe Text

Abb. 4. Dosis-Wirkungskurven der pilocarpininduzierten Salivation. Intraarterielle (\circ — \circ) und i.v. (\bullet — \bullet) Injektion, \bar{x} aus je vier Versuchsreihen. Sonstiges siehe Text

d) Vergleich der Sekretionsparameter nach i.a. und i.v. Verabreichung. Nach i.a. Verabreichung entspricht die Dosis-Wirkungskurve für das Speichelgesamtvolumen einer Exponentialfunktion, nach i.v. Verabreichung zeigt sie einen S-förmigen Verlauf (Abb. 4). Die Schwellendosis ist nach i.v. Gabe etwa 5—10mal so hoch wie nach i.a. Verabreichung, die Latenzzeit ist wesentlich verlängert. Das hängt teilweise damit zusammen, daß die Latenzzeit dosisabhängig ist. Die Histaminkonzentration im Speichel unterscheidet sich bei i.a. und i.v. Verabreichung nicht ($0,059 \pm 0,015$ bzw. $0,067 \pm 0,014 \mu\text{g}/\text{ml}$).

2. Die physostigmin-, carbachol- und acetylcholininduzierte Salivation

a) Durchschnittswerte (Tab. 1). Die durch i.a. Verabreichung von Physostigmin induzierte Salivation ist charakterisiert durch lange Latenzzeit, mittleres Sekretionsvolumen, lange Sekretionsdauer ohne Nachsekretion und relativ hohe Histaminkonzentration im Speichel. Die lange Latenzzeit und der Sekretionsverlauf (Abb. 6) sprechen gegen einen

unmittelbaren Angriff des Physostigmins (siehe dagegen Literatur bei RAUCH, 1959).

Die *carbacholinduzierte* Salivation ist ausgezeichnet durch kurze Latenzzeit, mittleres Speichelvolumen und kurze bis mittlere Sekretionsdauer, die *acetylcholininduzierte* durch sehr kurze Latenzzeit, geringes Speichelvolumen und kurze Sekretionsdauer. Der Histamingehalt im Speichel liegt im Bereich der Streubreite des Gehaltes im Pilocarpin-speichel.

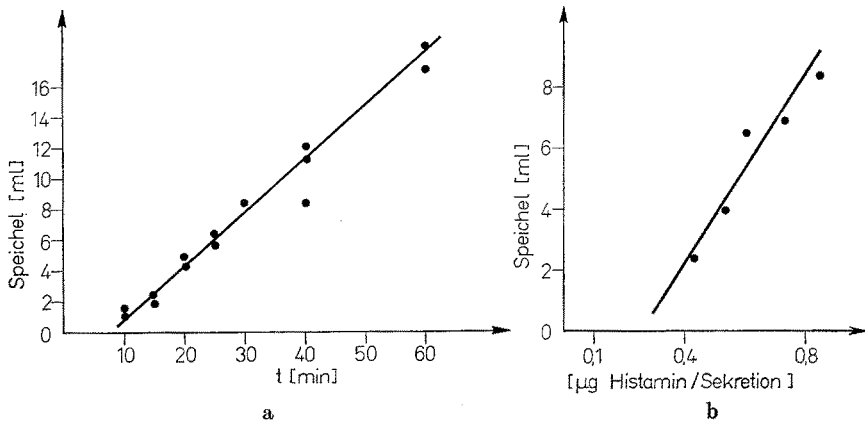


Abb.5. Beziehung zwischen Speichelvolumen, Sekretionsdauer (a) und Histamingesamtmenge (b) im Speichel nach Physostigminreiz. Intraarterielle Injektion von 40 μ g/kg. Jeder Punkt ist \bar{x} aus zwei bis drei Bestimmungen an ein und demselben Tier. Sonstiges siehe Text

b) *Beziehungen zwischen Histaminfreisetzung und Sekretionsstimulierung nach Physostigmin.* Nach Physostigmin sind Speichelvolumen und Sekretionsdauer (Abb.5a) sowie Speichelgesamtvolumen und Histamingesamtmenge auch im Speichel verschiedener Tiere zueinander direkt proportional (Abb.5b) — Vgl. dagegen Pilocarpin (Abb.1f). Bei ein- und demselben Versuchstier bleibt der Histamingehalt des Speichels wie nach Pilocarpinreiz (WERLE u. LORENZ, 1966; LORENZ et al., 1967c, siehe oben) während einer oder vieler aufeinanderfolgender Sekretionsperioden *konstant*. Die Korrelationen von Speichelvolumina und Histaminmengen im Speichel nach Pilocarpin und Physostigmin weisen auf eine enge Beziehung zwischen Histaminfreisetzung und Speichelstimulierung durch diese Substanzen hin.

c) *Sekretionsablauf und Dosis-Wirkungsbeziehungen* (Abb.6, 7). Nach Physostigmin wird der Speichelfluß während der ersten 5 min zunehmend beschleunigt, offensichtlich deshalb, weil sich Acetylcholin erst anhäufen muß, bevor eine maximale Sekretion erreicht werden kann.

Während nach Acetylcholin der Speichelfluß bereits nach 2 min sistiert, bleibt nach Carbachol die Speichelflußgeschwindigkeit bis zu einer $\frac{1}{2}$ Std, meist aber wesentlich kürzer konstant.

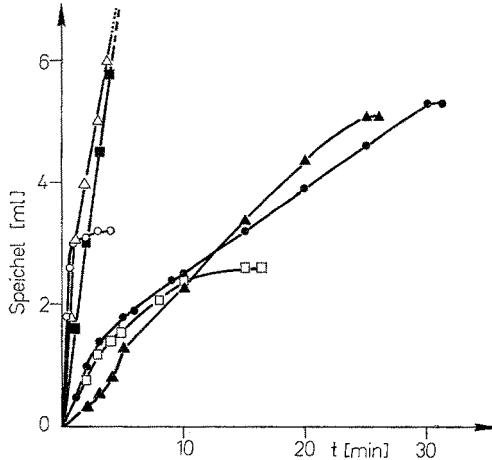


Abb. 6. Sekretionsverlauf nach Stimulierung der Gl. submaxillaris durch Acetylcholin, Physostigmin, Carbachol, Histamin, Mepyramin und Pilocarpin. Intraarterielle Injektion, \bar{x} aus 10–15 Sekretionsverläufen ($\sigma < 10\%$). ○---○ Acetylcholin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$); \triangle --- \triangle Mepyramin (4 mg/kg); \square --- \square Pilocarpin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$); ●---● Carbachol (5 mg/kg), \square --- \square Histamin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$); \blacktriangle --- \blacktriangle Physostigmin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Sonstiges siehe Text

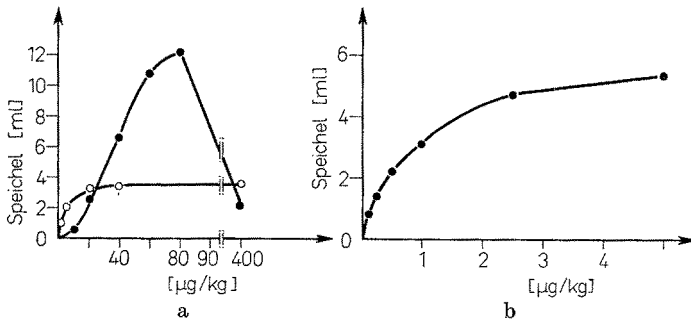


Abb. 7. Dosis-Wirkungskurven der acetylcholin-, physostigmin- und carbacholinduzierten Salivation. Intraarterielle Injektion, \bar{x} aus Versuchsreihen an 3 verschiedenen Tieren. a ○---○ Acetylcholin; ●---● Physostigmin; b Carbachol. Sonstiges siehe Text

Während das Fünffache der maximalen Physostigmindosis bereits eine starke Verringerung der Sekretion bewirkt (Abb. 7a), wird sie selbst durch das Zwanzigfache der maximalen Acetylcholidosis nicht gehemmt (Carbachol vgl. Abb. 7b).

3. Die histamin- und mepyramininduzierte Salivation

a) *Durchschnittswerte* (Tab.1). Auch nach i.a., nicht nur nach i.v. Histamingabe unterliegen die Sekretionsparameter einer sehr großen Streubreite. Im Durchschnitt ist die Latenzzeit relativ *lang*, das Speichelgesamt volumen gering, der Histamingehalt im Speichel dagegen hoch. Exogenes Histamin löst bei der „ruhenden“ Drüse meist eine Sekretion von nur wenigen Tropfen aus; möglicherweise wird vorgebildeter Speichel nur ausgepreßt (siehe auch WERLE u. LORENZ, 1966; ERJAVEC et al., 1967; EMMELIN, 1966). Nach Ablauf einer parasympathisch induzierten Salivation ruft Histamin jedoch in den meisten Fällen eine beträchtliche Sekretion hervor, insbesondere nach Physostigmin, Carbachol (siehe auch ERJAVEC et al., 1967) und nach Chordareizung (STAVRAKY, 1933); weniger ausgeprägt ist die Sekretion nach Pilocarpin, aber auch nach i.a. Verabreichung von Bradykinin (WERLE u. LORENZ, 1966) und Nicotin (4 bis 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$), das allein eine Sekretion von nur wenigen Tropfen hervorruft. Die „Sensibilisierung“ der Drüse gegenüber Histamin ist also *nicht* für Parasympathicomimetica spezifisch.

Die *mepyramininduzierte* Salivation ist gekennzeichnet durch eine relativ lange Latenzzeit, großes Speichelgesamt volumen, großes 5 min-Volumen und lange Sekretionsdauer. Histamingehalt und -menge im Speichel sind hoch. Mepyramin ist bekannt als starkes und sehr spezifisches Antihistaminicum. Überraschenderweise wirkt es in der Gl. submaxillaris des Hundes als starker *Histaminliberator* und Speichellocker. Nachdem MOTA (1966) bereits beim Hund eine Histaminliberierung durch Mepyramin aus Mastzellen beobachtete, nehmen wir an, daß dieses durch Mepyramin aus Mastzellen freigesetzte Histamin die Speichelsekretion auslöst.

Mepyramin setzte bei ein- und demselben Versuchstier 0,12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, d. h. viermal so viel Histamin frei wie Pilocarpin und bewirkte neben Acetylcholin und Pilocarpin die höchste Speichelfußgeschwindigkeit (Abb.6, 8a). Mepyramin unterscheidet sich damit von allen anderen untersuchten Antihistaminica, auch von denen mit sehr geringer parasympathicolytischer Wirkung (LORENZ et al., 1967 c; LORENZ u. PFLEGER 1968), da diese die histamin- und parasympathisch-, ja sogar die mepyramininduzierte Salivation *hemmen*. Dosis-Wirkungskurven für Mepyramin und Histamin siehe Abb. 8b, c.

b) *Beziehung zwischen Histaminfreisetzung und Speichelstimulierung nach Histamin- und Mepyraminreiz*. Der Histamingehalt des Speichels ist nach i.v. Histaminverabreichung selbst bei Dosen von 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nicht höher als nach parasympathischer Reizung (WERLE u. LORENZ, 1966), wohl aber nach i.a. Verabreichung von Histamin (Tab.1). Da man aber nach parasympathischer Vorstimulierung auch durch i.v. Verabreichung

von Histamin eine starke Speichelsekretion stimulieren kann (WERLE u. LORENZ, 1966), scheint das nach i.a. Verabreichung *vermehrt* ausgeschiedene Histamin an der histamininduzierten Salivation funktionell *nicht* beteiligt zu sein.

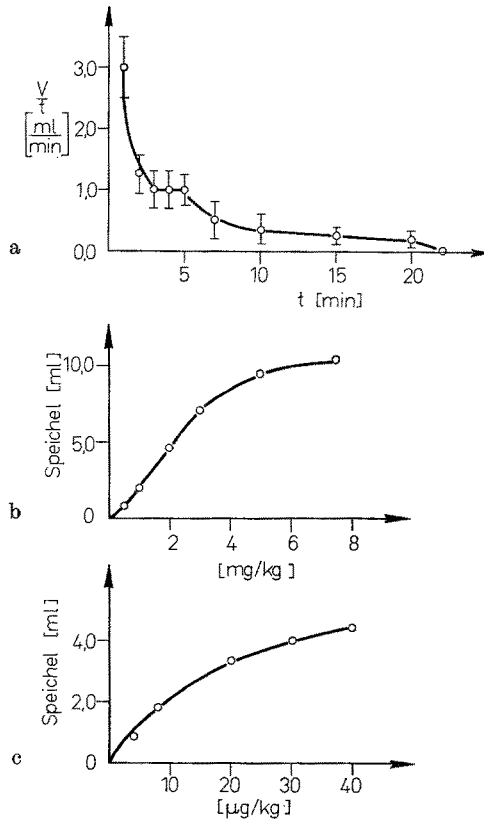


Abb. 8. Sekretionsverlauf und Dosis-Wirkungskurven der mepyramin- und histamininduzierten Salivation. Intraarterielle Injektion, \bar{x} aus vier Versuchsreihen. a Sekretionsverlauf nach Mepyramin (4 mg/kg), V/t = Speichelfußgeschwindigkeit; b Dosis-Wirkungskurve für Mepyramin; c für Histamin (nach parasymphathischer Vorstimulierung). Sonstiges siehe Text

Nach vorangehender Histamin- und Mepyraminreizung wird Histamin bei der parasymphathisch induzierten Salivation ebenfalls vermehrt im Speichel ausgeschieden (Tab. 3). Die Histaminkonzentration betrug z.B. im Pilocarpinspeichel nach vorangehender histamininduzierter Salivation 0,13 $\mu g/ml$ in den ersten 4 ml, 0,05 $\mu g/ml$ in den zweiten, in den dritten und vierten 0,03 $\mu g/ml$; diese letztere Konzentration ist identisch mit der des Pilocarpinspeichels *vor* der histamininduzierten Salivation.

Tabelle 3. *Histamingehalt des Speichels nach Pilocarpin- und Physostigminreiz vor und nach einer histamin- und mepyramininduzierten Salivation*

i.a. Injektion	Histamingehalt $n = 5$	i.a. Injektion	Histamingehalt $n = 1$	i.a. Injektion	Histamingehalt $n = 2$
1. Pilocarpin	$0,05 \pm 0,01$	Pilocarpin	0,06	Physostigmin	0,08
2. Histamin	$0,50 \pm 0,20$	Mepyramin	0,12	Histamin	0,90
3. Pilocarpin	$0,24 \pm 0,08$	Pilocarpin	0,10	Physostigmin	0,17
4. Pilocarpin	$0,06 \pm 0,02$	Pilocarpin	0,08	Physostigmin	0,08

Stimulierung der Drüse durch i.a. Verabreichung von Pilocarpin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$), Physostigmin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$), Histamin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und Mepyramin (4 mg/kg). Histamingehalt des Speichels in $\mu\text{g}/\text{ml}$ Speichel; n = Anzahl der Versuchstiere. — Sonstiges, siehe Methodik!

Da die Physostigmin-, die Acetylcholin- und auch die Pilocarpinsekretion nach vorhergehender Histaminreizung bis zu 50% verstärkt sind und Histamininfusion und Chordareizung sich bekanntermaßen superponieren (MACKEY, 1927), darf man annehmen, daß das durch Pilocarpin und Physostigmin vermehrt in den Speichel freigesetzte Histamin funktionell an der Sekretion teilgenommen hat. Dieses Histamin kann durch 48/80 nicht freigesetzt werden (BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1968b), wohl aber durch parasympathischen Reiz. Das i.a. verabreichte Histamin wird also in die Nicht-Mastzellspeicher aufgenommen. Da Histamin meist *nur* nach Vorstimulierung und in Zusammenhang mit der Freisetzung durch parasympathische Mechanismen wirkt, darf man annehmen, daß Histamin im wesentlichen nur dann wirken kann, *wenn es zuvor in Nicht-Mastzellspeicher aufgenommen wurde*. Die Ursache hierfür dürfte in der hohen Aktivität der Diaminoxidase (LORENZ et al., 1968a, im Druck b) der Gl. submaxillaris liegen (siehe unten). Auch die relativ lange Latenzzeit der histamininduzierten Salivation spricht für eine Wirkung von Histamin über den Speicher und gegen eine Sofortwirkung am Receptor.

Tabelle 4. *Beziehung zwischen Speichelvolumen und Histaminmenge im Speichel nach verschiedenen Stimulatoren*

Stimulatoren	Speichelgesamt- volumen	Histaminmenge im Speichel
Pilocarpin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	20,5	1,04
Mepyramin (4 mg/kg)	11,0	1,50
Physostigmin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	4,5	0,62
Carbachol (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	4,3	0,53
Acetylcholin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	2,4	0,08
Histamin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	2,6	1,90

Gegenüberstellung von Werten aus Tab.1, Speichelgesamtvolumen in ml, Histaminmenge in $\mu\text{g}/\text{Sekretion}$.

Die Speichelgesamtvolumina nach Mepyramin, Physostigmin, Carbachol und Acetylcholin sind den Histaminmengen im Speichel direkt proportional (Tab.4). Pilocarpin und Histamin bilden eine Ausnahme: Histamin, weil es teilweise ausgeschieden wird, ohne am Sekretionsvorgang teilzunehmen (siehe oben), Pilocarpin möglicherweise aufgrund seiner Imidazolkomponente, durch die auch eine direkte histaminartige Wirkung in Betracht kommt (siehe auch RAUCH, 1959).

Tabelle 5. *Pankreassaftsekretion nach i.a. Injektion von Secretin, Pankreocymmin, Pilocarpin und Histamin*

n = Anzahl der Versuche; jeweils 3 Versuchstiere pro Substanz.

$\bar{x} \pm \sigma$	Secretin (1 E/kg) $\bar{x} \pm \sigma$ $n = 6$	Pankreocymmin (1 E/kg) $\bar{x} \pm \sigma$ $n = 4$	Pilocarpin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) $\bar{x} \pm \sigma$ $n = 7$	Histamin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) $\bar{x} \pm \sigma$ $n = 11$
Gesamtvolumen	12,4 \pm 1,1	3,4 \pm 0,3	2,1 \pm 0,3	2,0 \pm 0,2
Sekretionsdauer	26 \pm 3	10 \pm 1	15 \pm 2	20 \pm 2
Histamingehalt im Saft	0,07 \pm 0,01	0,05 \pm 0,02	0,28 \pm 0,16	0,34 \pm 0,20

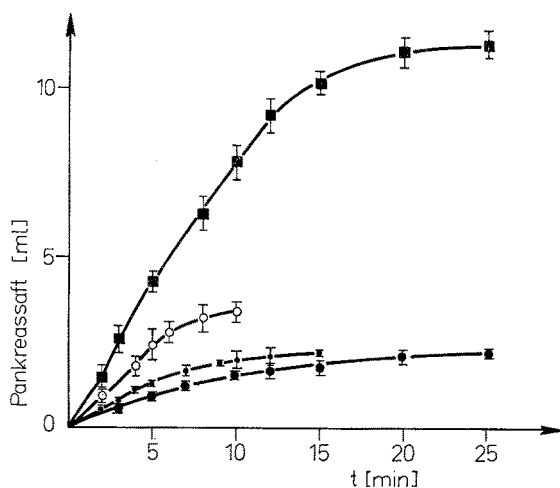


Abb. 9. Verlauf der Pankreassekretion nach Secretin, Pankreocymmin, Pilocarpin und Histamin. Intraarterielle Injektion, $\bar{x} \pm \sigma$. ■---■ Secretin (1 E/kg); ○---○ Pankreocymmin (1 E/kg); ·---· Pilocarpin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$); ●---● Histamin (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Sonstiges siehe Text

4. Die secretin-, pankreocymmin-, pilocarpin- und histamininduzierte Sekretion des exokrinen Pankreas

a) *Durchschnittswerte* (Tab.5). Die durch i.a. Secretingabe induzierte Pankreassaftsekretion ist gekennzeichnet durch ein großes Saftvolumen

und lange Sekretionsdauer; die durch Pankreocym, Pilocarpin und Histamin induzierte Pankreassaftsekretion durch geringes Volumen und relativ kurze Dauer. Während die Sekretion nach Sekretin und Pankreocymin relativ rasch abklingt, sistiert sie nach Histamin und Pilocarpin langsam (Abb. 9).

b) *Histaminfreisetzung in den Pankreassaft durch Pankreasstimulatoren.* Nach Secretininjektion ist der Histamingehalt des Pankreassaftes etwa ebenso hoch wie der des Speichels nach Pilocarpingabe; nach Pankreocymin ist er relativ niedrig, nach Pilocarpin- und Histaminreiz sehr *hoch* (bei Pilocarpin 4–5mal so hoch wie im Speichel). Die Pankreassaftsekretion ist, im Gegensatz zur Speichelsekretion, durch Histamin ohne Vorstimulierung auslösbar; die untersuchten Parameter weisen eine geringe Streubreite auf. Nach Secretin bleibt die Histaminkonzentration im Saft während einer Sekretionsperiode konstant. Die große Latenzzeit von 30–40 sec der i.a. durch Secretin induzierten Pankreassaftsekretion weist auf einen zeitfordernden Prozeß hin. Möglicherweise wirkt auch Secretin über Histaminfreisetzung.

Diskussion

Da die Befunde zweier verschiedener Arbeitskreise über die Rolle des Histamins bei der Sekretion in der Gl. submaxillaris des Hundes einerseits (WERLE u. LORENZ, 1964; WERLE u. LORENZ, 1966; LORENZ et al., 1967 a, b, c; LORENZ et al., 1968 a, b; LORENZ u. PFLEGER, 1968) und der Katze andererseits (ERJAVEC et al., 1965; JOHNSON et al., 1966; BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967) gut übereinstimmen, wird im folgenden ein Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation zur Diskussion gestellt:

1. Lokalisation von Histamin

Histamin in der Gl. submaxillaris findet sich bei der Ratte zu 20% (BRODIE et al., 1966), beim Hund zu 50% (LORENZ et al., 1968 b) und bei der Katze zu fast 100% (BRODIE et al., 1966) in den Nicht-Mastzellspeichern. Diese entsprechen wahrscheinlich dem APUC-System, in dem Histamin mit Serotonin und anderen biogenen Aminen gespeichert ist (APUC = Amine Precursor Uptake Cell) (PEARSE, 1967; BOOZ et al., 1967; SOLICIA et al., 1967; FERGUSON et al., 1966; HÅKANSON u. OWMAN, 1967; THUNBERG, 1967). In der Gl. submaxillaris des Menschen wurden Zellen dieses Systems im interlobulären Bindegewebe, an der Basalmembran der Acini und des Gangsystems angetroffen (BOOZ et al., 1967). Mit gewisser Wahrscheinlichkeit entsprechen sie möglicherweise auch einem subcellulären Bereich der sezernierenden Zelle (WERLE u. LORENZ, 1966) oder Synapsenbläschen der parasympathischen Nervenendigungen (KATAOKA u. DE ROBERTIS, 1967). Histamin wird aus diesem Speicher, den wir als „*glandotropen Histaminspeicher*“ bezeichnen, weil Histamin,

aus ihm freigesetzt, direkt auf die Elemente derselben Drüse wirkt, durch parasympathischen Reiz freigesetzt (WERLE u. LORENZ, 1964; WERLE u. LORENZ, 1966; BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1968b).

2. Bildung und Umsatz von Histamin

Nach Pilocarpin und nach Chordareizung nimmt die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase um 200–300%₀ zu (ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1968b). Das Enzym findet sich nicht in den Mastzellen, sondern im APUC-System (THUNBERG, 1967; AURES, 1967). Die Aktivitätssteigerung des Enzyms ist der Histaminfreisetzung in den Speichel proportional, die Histaminbildung ist also *adaptativ*. In allen bisher untersuchten parenchymatösen Organen war das Enzym induzierbar (SCHAYER, 1966; KAHLSON, 1964; EPPS u. SNYDER, 1967). In der Gl. submaxillaris und in der Gl. parotis der Ratte wird die Aktivitätszunahme durch Gabe von Puromycin und Cycloheximid verhindert (LORENZ et al., im Druck a).

Der *Umsatz* von Histamin erfolgt in der Gl. submaxillaris von Mensch, Hund, Schwein und Rind durch eine sehr aktive Diaminoxidase (LORENZ et al., 1968a, im Druck b). Beim Affen nachgewiesen wurde Histaminmethyltransferase (AXELROD et al., 1961). Die hohe Aktivität der Diaminoxidase in der Gl. submaxillaris des Hundes dürfte für die relativ geringe Wirkung von exogen der Drüse zugeführtem Histamin verantwortlich sein. Die Histaminwirkung wird denn auch durch den Diaminoxidase-Hemmer Aminoguanidin (5 mg/kg) wesentlich verstärkt. (LORENZ et al., unveröffentlicht). Aminoguanidin verursacht allerdings selbst eine beträchtliche Salivation (LORENZ et al., unveröffentlicht).

Im Magengewebe der meisten Arten kommt die Diaminoxidase in sehr geringer Konzentration vor (LORENZ u. PFLÉGER, 1968), so daß hier exogenes Histamin stark wirksam ist. I.v. Diaminoxidase-Infusion hebt die Wirkung von Histamin, Gastrin und aller Parasympathicomimetica auf die Magensaft- und -säureproduktion sofort auf (GROSSMAN u. ROBERTSON, 1948; HAVERBACK et al., 1965). Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß das Enzym in die Zellen rasch eindringt, wohl aber, daß es sich rasch im *interstitiellen* Raum verteilt. Weiterhin spricht für die intercelluläre Lokalisation von Diaminoxidase, daß aus Speichern freigesetztes Histamin stark, exogen zugeführtes aber kaum wirksam ist.

3. Histaminspeicherung und -freisetzung und Wirkung der Antihistaminica

In Speicheldrüsen und Magengewebe von Hund (LORENZ et al., 1968b), Katze und Ratte (BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967; BEAVEN et al., 1967) wird Histamin in Speicher aufgenommen, die durch parasympathischen Reiz, nicht aber durch 48/80, entleert werden können

(siehe auch Tab.4). Der Anteil des in den Speichel unverändert abgegebenen Histamins am gesamten freigesetzten Histamin kann auf folgende Weise geschätzt werden: Histamin besteht in der Gl. submaxillaris des Hundes zu 50% aus Nicht-Mastzellhistamin. Nach Tab.1 ergibt sich eine Histaminmenge von 59 $\mu\text{g}/\text{Drüse}$. Im Speichel wird pro Sekretion nach Pilocarpin 1,04 $\mu\text{g}/\text{Histamin}$ ausgeschieden, also 1,8% des Nicht-Mastzellhistamins. Wenn alles freigesetzte Histamin im Speichel unverändert ausgeschieden würde, müßte wegen des Ersatzes eines so geringen Anteils die Decarboxylierungsrate nicht um 200–300% gesteigert werden. Nimmt man aber an, daß die spezifische Histidin-decarboxylase auch in vivo mit maximaler Geschwindigkeit decarboxyliert, was für das Enzym des Rattenmagens tatsächlich nachgewiesen wurde (BEAVEN et al., 1967), so entspräche die in vitro gemessene Histaminbildung größenordnungsmäßig der Decarboxylierung in vivo. Da die Drüse im Durchschnitt 0,6 μg Histamin/min und Drüse bildet, also pro Sekretionsperiode 21,6 μg , müßte ebensoviel Histamin freigesetzt werden, denn die Histaminmenge der Drüse bleibt konstant (Tab.2). Dies entspräche einer tatsächlichen Histaminfreisetzung von 40% des Nicht-Mastzellhistamins. Die im Speichel unverändert ausgeschiedene Histaminmenge betrüge demnach *nur* 5%. Da nach Untersuchungen von BRODIE et al. (1966) nur ein kleiner Teil der im Speichel freigesetzten markierten Substanzen nach Injektion von markiertem Histamin unverändertes Histamin darstellt, erscheint der Wert von 5% den Tatsachen zu entsprechen.

Verschiedene *Antihistaminica* liberieren Histamin aus den Mastzellspeichern in einem von Tierart zu Tierart verschiedenem Ausmaß; Mepyramin ist beim Hund als relativ starker Mastzellhistamin-Liberator bekannt (MOTA, 1966).

Es ist deshalb nicht überraschend, daß Mepyramin die Speichelsekretion, wie viele der untersuchten Antihistaminica in niedrigen Dosen, stimuliert. In höheren Dosen verursachen alle untersuchten Antihistaminica eine vollständige Hemmung der Salivation, außer Mepyramin, das auch in höchsten, sogar letalen Dosen (400 mg/kg) keine Hemmung der parasympathisch induzierten Salivation verursacht. Der Grund hierfür ist unbekannt. Die durch Eledoisin und Substanz P hervorgerufene Speichelsekretion wird durch die Antihistaminica nicht beeinträchtigt (LEMBECK u. STARKE, im Druck).

Die *Spezifität* der Wirkung von acht Antihistaminica auf die Salivation (Tavegil, Trimeton, Antazolin, Diphenhydramin, Bromopyramin, Phenindamine, Promethazin und WK 761) wurde gegenüber der Hemmung der Wirkung von Acetylcholin, Katecholaminen, Serotonin, Kininen, Angiotensin und Oxytocin abgegrenzt. Auch wurde eine Hemmung der Salivation durch zentrale Wirkung oder Parenchym-

schädigung ausgeschlossen (LORENZ u. PFLEGER, 1968; LORENZ et al., in Vorbereitung). Die Wirkung der untersuchten Antihistaminica bei der Salivation muß somit als streng spezifisch gegen Histamin gerichtet angesehen werden.

4. Wirkung von Atropin

Atropin hemmt die histamininduzierte Salivation nur zum Teil (STAVRAKY, 1933; OSBORNE, 1951; EMMELIN, 1966), nach anderen Befunden vollständig (Zusammenfassung siehe WERLE u. LORENZ, 1966), was mit der unterschiedlichen Stimulierung der Salivation durch Histamin vor und nach parasympathischer Vorstimulierung übereinstimmt. Atropin hemmt aber auch die Histaminfreisetzung in der Drüse nach Chordareizung, Pilocarpin und Reserpin; ferner reduziert es die Histaminbildung (BRODIE et al., 1966). Dasselbe wurde in der Magenschleimhaut beobachtet (KIM u. SHORE, 1963), wo sich das APUC-System gegen Reserpin nach Ausschaltung des Vagus als unempfindlich erwies (HÅKANSON et al., 1967; AURES, 1967). Die Histaminfreisetzung durch Reserpin dürfte also nicht durch direkte Wirkung auf den Nicht-Mastzellspeicher, sondern über die Freisetzung von Amininen aus den parasympathischen Nervenendigungen erfolgen.

5. Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation (Abb.10)

a) Die Parasympathicomimetica setzen direkt oder indirekt (z. B. durch Physostigmin) Histamin aus dem Nicht-Mastzellspeicher frei, den wir als *glandotropen Histaminspeicher* bezeichnen. Atropin verhindert diese Freisetzung. Das freigesetzte Histamin greift am Histaminreceptor des Acinus, des Gangsystems und den Myoepithelien an und stimuliert die Sekretion.

b) Durch Diaminoxydase zwischen Histaminspeicher und -receptor wird Histamin rasch inaktiviert. Die Induktion der Speichelsekretion durch Aminoguanidin allein dürfte darauf beruhen, daß ähnlich wie beim Acetylcholin (NORDENFELT, 1966) permanent geringe Mengen Histamin liberiert werden, die infolge der Diaminoxydase-Hemmung eine überschwellige Konzentration erreichen können.

c) Die Steigerung der Histaminwirkung durch Vorstimulierung erklärt sich möglicherweise durch Förderung der Histaminaufnahme in den Speicher durch Parasympathicomimetica, was nach HOKIN (1959) für Acetylcholin bei niedermolekularen organischen Kationen zutrifft. Auch könnte eine unterschwellige Konzentration eines Parasympathicometicums genügen, um nach maximaler Füllung des Histaminspeichers durch exogenes Histamin dieses zu verdrängen und so die Sekretion leicht in Gang zu setzen.

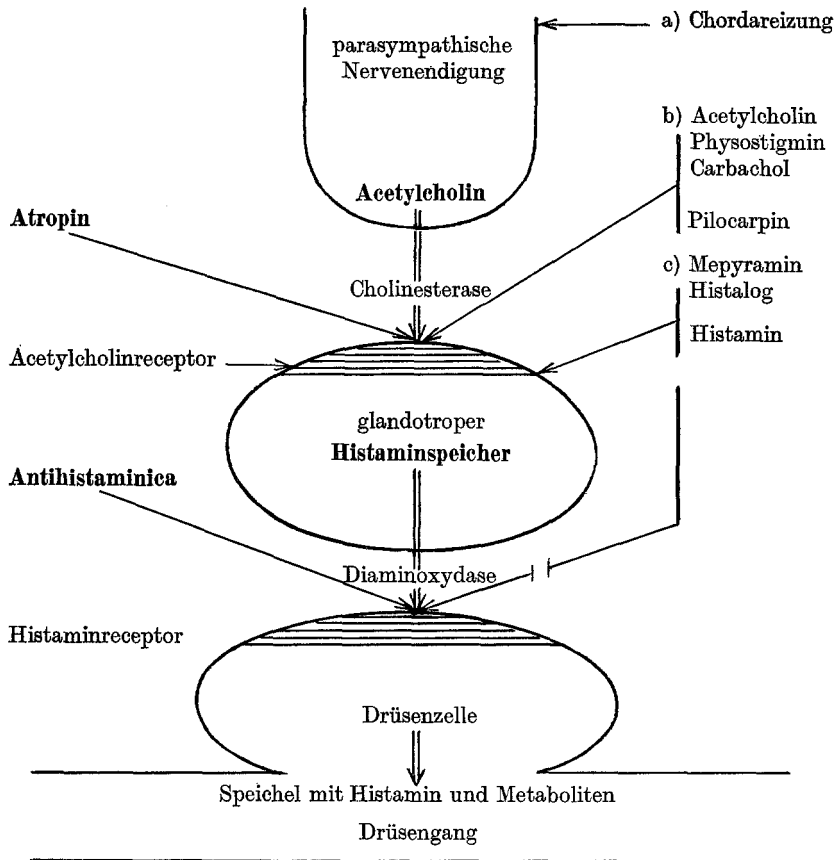


Abb. 10. Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation. Rechts Stimulatoren, links Inhibitoren. Erläuterung siehe Text

d) Die Hemmung der Cholinesterase durch Histamin (WERLE u. JOOS, 1949) erscheint in unserem Modell vielleicht sinnvoll, da Histamin seine eigene Freisetzung fördern und die Sekretion in Gang halten könnte. Die Wirkung von Histamin in der Gl. submaxillaris allein auf die Hemmung der Cholinesterase zurückzuführen, erscheint im Hinblick auf die Befunde mit Physostigmin, Atropin und den Antihistaminica jedoch zu weitgehend.

Anhand unseres Modells wäre zu prüfen, ob Histamin in gleicher Weise wie in der Gl. submaxillaris auch im Magen, im Pankreas und in anderen Drüsen (LORENZ et al., 1967a; WERLE u. LORENZ, 1966a) als Mediator der parasympathisch stimulierten Drüsenfunktion dient.

Literatur

- AURES, D.: Lokalisation und Bedeutung von Aminosäuredecarboxylasen in der Magenschleimhaut. Vortrag Gesell. Morphologie und Physiologie, München 7.11.1967.
- AXELROD, J., R. W. LEAN, P. D. ALBERS, and H. WEISSBACH: Regional distribution of methyltransferase enzymes in the nervous system and glandular tissue. In S. S. KETHY u. nd J. ELKES: Regional Neurochemistry, p. 307. Oxford: Pergamon Press 1961.
- BEAVEN, M. A., Z. HORAKOVA, H. L. JOHNSON, F. ERJAVEC, and B. B. BRODIE: Selective labeling of histamine in the rat gastric mucosa, Fed. Proc. **26**, 233 (1967).
- BOOZ, K. H., W. MOOTZ u. K. MÜSEBECK: Histochemische Untersuchungen über die Innervation der menschlichen Speicheldrüsen. Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **185**, 209 (1966).
- BRODIE, B. B., M. A. BEAVEN, F. ERJAVEC, and H. L. JOHNSON: Uptake and release of ³H-Histamine, mechanisms of release of biogenic amines, Wenner Gren Center Intern. Symposium Series, Vol. 5, p. 401. London: Pergamon Press 1966.
- BURKHALTER, A.: Histamine formation by the fetal rat liver. Biochem. Pharmacol. **11**, 315 (1962).
- EMMELIN, N.: Action of histamine upon salivary glands, in: Histamine and Anti-histaminics, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 18/I, S. 298. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- ERJAVEC, F., M. A. BEAVEN, and B. B. BRODIE: Histamine in salivary gland of cats. Pharmacologist **7**, 153 (1965).
- — — Uptake and release of ³H-Histamine in cat submaxillary gland. Fed. Proc. **26**, 237 (1967).
- GROSSMAN, M. I., and C. R. ROBERTSON: Histamine and gastric secretion. Amer. J. Physiol. **153**, 447 (1948).
- HÅKANSON, R., B. LILJA, and CH. OWMAN: Properties of a new system of amine-storing cells in the gastric mucosa of the rat. Europ. J. Pharmacol. **1**, 188 (1967).
- HAVERBACK, B. J., M. I. STUBBIN, and B. J. DYCE: Relationship of histamine to gastrin and other secretagogues. Fed. Proc. **24**, 1326 (1965).
- HOKIN, L. E., and M. R. HOKIN: Studies on the carrier function of phosphatidic acid in sodium transport. I. The turn over of phosphatidic acid phosphoinositide in the avian salt gland on stimulation of secretion. J. gen. Physiol. **44**, 61 (1960).
- JOHNSON, H. L., M. A. BEAVEN, F. ERJAVEC, and B. B. BRODIE: Selective labeling and release of non mastcell histamine. Life Sci. **5**, 115 (1966).
- KAHLSON, G., E. ROSENGREN, D. SVAHN, and R. THUNBERG: Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. J. Physiol. (Lond.) **174**, 400 (1964).
- KATAOKA, K., and E. DE ROBERTIS: Histamine in isolated small nerve endings synaptic vesicles of rat brain cortex. J. Pharmacol. exp. Ther. **156**, 114 (1967).
- KIM, K. S., and P. A. SHORE: Mechanism of action of reserpine and insulin on gastric amines and gastric acid secretion and the effect of monoamine oxidase inhibition. J. Pharmacol. exp. Ther. **141**, 321 (1963).
- LEMBECK, F., u. K. STARKE: Substanz P und Speichelsekretion. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. (im Druck).
- LORENZ, W., M. GERANT, and E. WERLE: Induction of the specific histidine decarboxylase by TSH and 2-mercaptobenzimidazole-1,3-dimethyl (MBI). Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. (im Druck).

- LORENZ, W., H. HAENDLE, G. HAUBENSAK, H. HAHN u. E. WERLE: Die Histamin- und Kallikreinsekretion der Speicheldrüsen, in: *Biochemie und biologische Wirkung vasoaktiver Polypeptide*, 5. Konf. Gesellschaft Biol. Chem. München 12. und 13. 10. 1967, S. 57 (1968 a).
- G. HAUBENSAK, M. HUTZEL u. E. WERLE: (in Vorbereitung).
- — — Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin und Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminica. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **257**, 309 (1967 c).
- ST. HEITLAND, A. SCHAUER, H. GASTPAR u. E. WERLE: Histamin in Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus und adaptative Histaminbildung in der Gl. submaxillaris. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **259**, 319 (1968 b).
- H. HAENDLE, K. REICHEL, G. FEIGEL u. E. WERLE: Histamin als Mediator der gastrin- und parasymphatisch induzierten Magensaftsekretion. *Münch. Med. Wschr.* **110**, 466 (1968 c).
- M. HUTZEL, A. WÄCHTER u. E. WERLE (unveröffentlicht).
- , u. K. PFLIEGER: Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. *Klin. Wschr.* **46**, 57 (1968).
- — u. E. WERLE: Über das Vorkommen von Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung durch antithyreoidale Substanzen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **257**, 37 (1967 a).
- — — Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **258**, 150 (1967 b).
- J. KUSCHE, and E. WERLE: Determination of the activity of diamine oxidase, urease and histidine ammonia-lyase by enzymic assay of ammonia. *Z. Analyt. Chem.* (im Druck b).
- MACKEY, M. E.: Histamine and salivary secretion. *Amer. J. Physiol.* **82**, 546 (1927).
- MOTA, I.: Release of histamine from mast cells. In: *Histamine and antihistaminics*, Handbuch der exper. Pharmakologie, Bd. 18/1, S. 569. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- NORDENFELT: Metabolism of transmitter substances in salivary glands. In: *Secretory mechanisms of salivary glands*, ed. L. H. SCHNEYER u. C. A. SCHNEYER, p. 142. New York-London: Academic Press 1967.
- OSBORNE, W. A.: Low blood pressure and secretory activity. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **5**, 1871 (1928).
- PEARSE, A. G. E.: Vortrag Deutsche Gesellschaft für Strahlenbiologie, Neuherberg, November 1967.
- RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen, S. 101. Stuttgart: G. Thieme 1959.
- SCHAYER, R. W.: Enzymatic formation of histamine from histidine. In *Histamine and Antihistaminics*, Handbuch der exper. Pharmakologie, Bd. 18/I, S. 688. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- SHORE, P. A., A. BURKHALTER, and V. H. COHN jr.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **127**, 182 (1959).
- SNYDER, S. H., and L. EPPS: Histidine decarboxylase in rat stomach: mechanisms of its activation by gastrin. *Fed. Proc.* **26**, 786 (1967).
- SOLCIA, E., G. VASSALO, and R. SAMPIETRO: Endocrine cells in the antro-pyloric mucosa of the stomach. *Z. Zellforsch.* **81**, 474 (1967).
- STAVRACKY, G.: The response of the submaxillary and parotid glands of the dog to histamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **43**, 265 (1931).
- THUNBERG, R.: Localisation of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat. *Exp. Cell Res.* **47**, 108 (1967).

- WEINSELBAUM, E. J., and D. J. FERGUSON: Localisation of carbon-14 from histamine in enterochromaffin cells. *Gastroenterology* **51**, 1028 (1966).
- WERLE, E., u. A. JOOS: Wirkung von Histamin auf die Cholinesterasen. *Ärztl. Forsch.* **3**, 61 (1949).
- , u. W. LORENZ: Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **338**, 251 (1964).
- — Speicheldrüsensekretion nach Pilocarpin, Histamin und Kininen. *Arch. int. Pharmacodyn.* **161**, 477 (1966).
- — Histamin und Histidindecaboxylasen in Schilddrüse und Thymus. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1059 (1966a).

Dr. W. LORENZ
Klinisch-Chemisches Institut
an der Chirurgischen Klinik
der Universität
8000 München 15, Nußbaumstraße 20