

Kurze wissenschaftliche Mitteilungen

Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung und Blutdrucksenkung durch Histalog (Betazol®): Histaminliberierung und Potenzierung der Wirkung von Kininen und Serotonin

W. LORENZ, G. FEIFFEL, A. SCHMAL,
M. HUTZEL und E. WERLE

Institut für Klinische Chemie und Biochemie
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Werle) und Chirurgische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)
der Universität München*

Eingegangen am 13. November 1969

Über den Mechanismus der Stimulierung der Magensaftsekretion durch Histalog gibt es bis heute zwei Erklärungen: Nach Lee und Jones (1949) hat die Substanz eine direkte histaminartige Wirkung, nach Stubrin et al. (1965) ist sie bei der Ratte ein Histaminliberator. Auch hinsichtlich seiner Nebeneffekte wird Histalog nicht einheitlich beurteilt: Nach Rosiere und Grossman (1951) und anderen Autoren verursacht es keine nennenswerten Nebenwirkungen, Breuer und Kirsner (1967) dagegen berichten über ernste Zwischenfälle bis zum Schock. Antihistaminica, wie Chloropyramin, Diphenhydramin, Antazolin, Neclastinum und Promethazin konnten die Kreislaufwirkungen von Histalog im Gegensatz zu denen des Histamins nicht signifikant unterdrücken (Feifel, 1969). Wir suchten deshalb am Blutdruck von Hund und Katze, am isolierten Meerschweinchenileum und Rattenuterus nach anderen als histaminartigen Nebeneffekten dieser Substanz und prüften außerdem, ob Histalog beim Hund auch die Sekretion von Pankreas und Speicheldrüsen stimuliert und, wie bei der Ratte, auch beim Menschen Histamin liberiert.

Methodik

Zur Gewinnung von *menschlichem* Magensaft für die Histaminbestimmung wurde bei 20 anamnestisch gesunden männlichen Versuchspersonen (Studenten) im Alter von 21–25 Jahren, ein maximaler Magensekretionstest mit Histalog (Betazol®, Lilly, 2 mg/kg s.c.) nach Ward et al. (1963) durchgeführt. Aus 5–10 ml Magensaft jeder der acht 15 min-Portionen wurde Histamin durch Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50 W X 8 und nachfolgende alkalische Extraktion mit n-Butanol isoliert und nach Kondensation mit o-Phthalaldehyd spektrofluorometrisch gemessen (Lorenz et al. 1969). Seine Identifizierung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie in 6 verschiedenen Laufmitteln, Abbau durch 50fach angereicherte Diaminoxidase aus Schweineiere und 20fach angereicherte Histamin-N-methyltransferase aus Meerschweinchenhirn sowie im biologischen Test am isolierten Meerschweinchenileum und am Blutdruck der narkotisierten Katze, wobei als Antihistaminicum in geringen, für Histamin spezifischen Dosen Dimethindennmaleat (Fenistil®, Zyma-Blaes verwendet wurde (s. Lorenz et al., 1969).

Beim *Hund* wurden Dosis-Wirkungskurven der Magensaftstimulierung durch Histamin und Histalog an Tieren mit Heidenhainpouches (Emäs et al., 1967) erstellt. Zur Sekretionsstimulierung von Pankreas, Gl. submandibularis und parotis wurden beide Substanzen narkotisierten Tieren i.a. verabreicht (Lorenz et al., 1968). Ebenso wie bei den Blutdruckmessungen in der Art. carotis von *Hund* und *Katze* verwendeten wir hierbei zur Anaesthetie Nembutal® (10–15 mg/kg). Das isolierte *Meerschweinchenileum* und der *Rattenuterus* wurden nach Methoden der Gruppe Edinburgh (1968) präpariert. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem Student-Test ermittelt, die quantitativen Angaben erfolgen als $\bar{x} \pm S.D.$, n = Anzahl der Versuchstiere¹.

Ergebnisse:

Wie bei der Magensaftsekretion des Menschen ist Histalog beim *Hund* ein schwächerer Drüsenstimulator als Histamin. Für die maximale Sekretion werden benötigt: Magen $2,8 \pm 0,3$,

* (Sonderforschungsbereich 37 „Restitution und Substitution innerer Organe“).

1 Der Firma Sandoz AG, Basel, danken wir für die Überlassung von Bradykinin und Kallidin, der Fa. Zyma-Blaes für Dimethindennmaleat.

Pankreas $3,0 \pm 0,5$, Gl. submandibularis $3,0 \pm 0,2$ und Gl. parotis $3,1 \pm 0,4$ (mg/kg; $n = 3-4$). Das Wirkungsverhältnis beider Substanzen, das bei maximaler Stimulierung der Drüsen bei der Magensaftsekretion des Menschen 70:1, bei der Magensaftsekretion des Hundes 60:1, der Pankreassekretion 75:1, der Submandibularissekretion 75:1 und der Parotissekretion 78:1 beträgt, ist in allen untersuchten Drüsen des Verdauungstraktes gleich groß.

Am Blutdruck von narkotisierten Katzen und Hunden erwies sich Histalog als etwa 500- bzw. 1500mal schwächer als Histamin und kontrahierte auch das isolierte Meerschweinchenileum erst in etwa 200fach höherer Konzentration. Die relativ schwächere Wirkung von Histalog am Blutdruck und an glattmuskulären Organen im Vergleich zu Histamin bedeutet aber nicht, daß Histalog *keine* Wirkung an diesen Organsystemen hervorruft, wie Lee und Jones (1949) angenommen haben. Bei *Hund* und *Katze* verursacht es eine Blutdrucksenkung von 30 mm Hg in einer Dosis von $1,46 \pm 1,0$ mg/kg ($n = 9$) bzw. $0,174 \pm 0,11$ mg/kg ($n = 6$) und kontrahiert das isolierte Meerschweinchenileum halbmaximal in einer Konzentration von $78,4 \pm 46,8$ µg/10 ml Badflüssigkeit ($n = 10$). In Dosen von 2–3 mg/kg, wie sie beim maximalen Histalogtest bei Mensch und Tier angewandt werden, fanden wir bei der *Katze* sogar Blutdrucksenkungen von 50–60 mm Hg, beim *Hund* im Durchschnitt von etwa 40 mm Hg. Auch zeigten bei 250 maximalen Histalogtesten am Menschen 80 % der Patienten 20 min nach Injektion des Stimulans systolisch und diastolisch Blutdruckabfälle von 10–30 mm Hg, 9 Patienten Blutdruckabfälle von mehr als 40 mm Hg und drei wiesen Zeichen eines schweren Kreislaufkollapses auf (Hypotension bis auf systolische Werte um 50–60 mm Hg, Blässe, kalte Aeren und Schweißausbruch), die durch Gabe von Catecholaminderivaten behoben werden konnten. Deshalb können wir uns nicht der Ansicht von Rosiere und Grossman (1951) anschließen, daß Histalog „possessed the unique property of stimulating gastric acid secretion without producing any of the other pharmacologic actions of histamine“.

Bei narkotisierten Katzen ($n = 5$) ließ sich eine Blutdrucksenkung um 30 mm Hg durch Histamin und Histalog (s. oben) gleichermaßen durch $1,2 \pm 0,8$ mg/kg Dimethindennmaleat zu 95 ± 10 % hemmen. Nach Injektion höherer Dosen der beiden Substanzen ließ sich zwar Histamin nachwievoll vollständig blockieren, Histalog aber nur mehr etwa zu 50 %. Beim *Hund* dem zur Erzielung einer Hypotension von 30 mm Hg höhere Dosen Histamin und Histalog verabreicht werden mußten als der *Katze* (s. oben), konnte durch 16 ± 11 mg/kg Dimethindennmaleat diese Blutdrucksenkung nach Histamin zwar zu 86 ± 13 %, nach Histalog aber nur zu 44 ± 11 % ($n = 5$, $p < 0,001$) unterdrückt werden. Auch am isolierten *Meerschweinchenileum* wurde die histamininduzierte halbmaximale Kontraktion durch $2,3 \pm 0,6$ µg Fenistil/10 ml Badflüssigkeit zu 98 ± 5 % unterdrückt, die histaloginduzierte, gleich starke Kontraktion dagegen nur zu 59 ± 12 % ($n = 5$, $p < 0,001$).

Deshalb suchten wir nach „nicht-histaminartigen“ Wirkungen von Histalog, die offensichtlich erst bei den relativ hohen Dosen auftreten, wie sie beim maximalen Histalogtest von Mensch und Tier angewandt werden. Wir fanden, übereinstimmend am Blutdruck des Hundes, am isolierten Meerschweinchenileum und am isolierten Rattenuterus, nach Histalog eine erhebliche *Steigerung* der Kinin- und Serotoninwirkung (Abb.), am Katzenblutdruck bisher nur eine Potenzierung der Serotoninwirkung. Sie war am selben Versuchstier mehrfach reproduzierbar und für die Kinine Bradykinin und Kallidin sowie für Serotonin spezifisch. Denn am isolierten Meerschweinchenileum wurde die Wirkung von Histamin und Acetylcholin, am Blutdruck des narkotisierten Hundes die von Histamin, Acetylcholin, Noradrenalin, Angiotensin II und ATP nicht gesteigert.

Im Magensaft des *Menschen* wurde nach Histalogstimulierung Histamin in einer Konzentration von $10,2 \pm 4,9$ ng/ml ($n = 19$) nachgewiesen. Die bei den Probanden durchgeführte Bestimmung des Plasmahistamins erbrachte nur einen Histamingehalt von $0,78 \pm 0,28$ ng/ml (Histamin als freie Base) ($n = 13$). Demnach war der Histamingehalt des Magensaftes nach Histalog etwa 13mal so hoch wie der des Plasmas. Würde somit das Histamin des Magensaftes aus dem Blutplasma stammen, so müßte es auf dem Weg durch die Magenschleimhaut 13fach konzentriert worden sein. Dagegen sprechen aber zwei Befunde: 1. Wird Histamin i.v. infundiert,

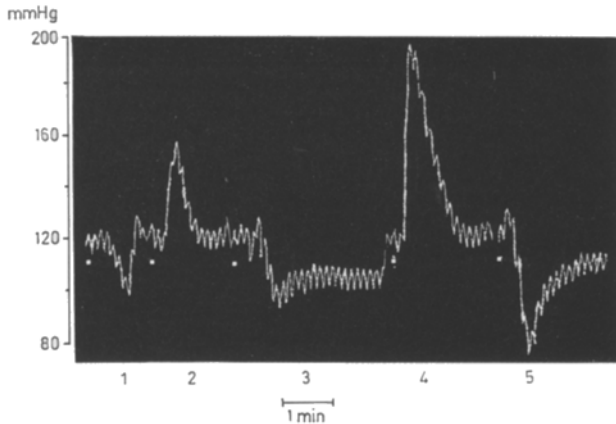


Abb. 1. Wirkungssteigerung von Bradykinin und 5-Hydroxytryptamin am Blutdruck des narkotisierten Hundes nach Histalog. Weiblicher Hund, 4 kg, Nembutalnarkose, künstliche Beatmung, Carotis-Blutdruckkurve mit Ludwigschem Quecksilbermanometer. I. v. Injektion bei (1) 1 μ g/kg Bradykinin, bei (2) 10 μ g/kg 5-Hydroxytryptamin, bei (3) 2 mg/kg Betazoldihydrochlorid, bei (4) 10 μ g/kg 5-Hydroxytryptamin, bei (5) 1 μ g/kg Bradykinin. Sonstige Bedingungen s. Methodik

so zeigt der Histamingehalt des Magensaftes keine Beziehung zur Infusionsrate (Adam et al. 1954). 2. Die menschliche Magenschleimhaut enthält eine hochaktive Histamin-N-methyltransferase, die etwa 3mal so aktiv ist wie die des Meeresschweinehirns (Lorenz et al., 1969 b). Sie würde Histamin beim Durchtritt durch die Schleimhaut rasch inaktivieren. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß das nach Histalogstimulierung im Magensaft gefundene Histamin aus der Magenschleimhaut selbst stammt und aus den „atypischen“ Mastzellen in diesem Gewebe freigesetzt wird.

Diskussion

Bei den hohen Dosen von Histalog, wie sie beim maximalen Histalogtest zur Stimulierung der Magensaftsekretion verwendet werden, treten neben den direkten histaminartigen Wirkungen dieser Substanz auch noch Potenzierungen der Kinin- und Serotoninwirkung auf. Wahrscheinlich sind deshalb die meisten Antihistaminica gegenüber den Kreislaufreaktionen nach hohen Dosen Histalog unwirksam, es sei denn, sie weisen neben ihrer antihistaminischen noch eine Antikinin- oder Antiserotoninwirkung auf. In Versuchen mit zahlreichen Antihistaminica am Hundeblutdruck und Meerschweinchenileum wurde aber eine antikininartige Wirkung bisher nur bei Dimethindemmaleat beobachtet (Werle und Lorenz, 1969).

Die vorgelegten Ergebnisse genügen noch nicht als Beweis dafür, daß die relativ häufigen, in seltenen Fällen auch schwerwiegenden Nebenerscheinungen beim maximalen Histalogtest auf einer Verstärkung der Wirkung von endogenen Kininen und Serotonin beruhen, zumal beim Menschen direkte Untersuchungen noch fehlen. Aber die Befunde über die Unwirksamkeit von verschiedenen Antihistaminica gegenüber Begleiterscheinungen des maximalen Histalogtestes unterstützen diese Vermutung. Dimethindemmaleat, das in hohen Dosen am Hundeblutdruck Histalog vollständig blockiert, steht für Injektionen beim Menschen nicht zur Verfügung. Das sollte die Untersucher veranlassen, bei ernstesten Zwischenfällen mit Histalog Glucocorticoide und Catecholaminderivate, nicht aber Antihistaminica zur Therapie einzusetzen. Da der maximale Histalogtest für die Diagnostik von Magenkrankheiten und für

die Operationsauswahl beim Ulcuskranken eine relativ große, aber noch nicht gesicherte Bedeutung erlangt hat (Zenker et al. 1968), muß nach Substanzen gesucht werden, welche die Nebenerscheinungen dieses Testes unterdrücken. Für alle Patienten mit cardiovasculären Leiden und allergischer Diathese ist schon heute der maximale Pentagastrintest die Methode der Wahl.

Zusammenfassung. In der beim maximalen Histalogtest üblichen Dosis von 2 mg/kg, zeigt Histalog bei verschiedenen Tierspezies neben direkten histaminartigen Wirkungen auch noch eine Steigerung der Serotonin- und Kininwirkung. Wahrscheinlich sind deshalb Antihistaminica ohne Antikinin- und Antiserotoninwirkung gegenüber Nebenerscheinungen des maximalen Histalogtestes wirkungslos. 13fach höhere Histaminspiegel im Magensaft als im Blutplasma des Menschen sprechen für eine Histaminliberierung durch Histalog.

Summary. Histalog in a dose of 2 mg/kg which is used for maximal stimulation of the human gastric acid secretion, showed not only directly histamine-like actions, but also an enhancement of the action of kinins and serotonin in different species. This seems to be the reason why antihistaminic drugs without antikinin and antiserotonin action do not prevent the side effects of histalog during the test. 13-fold higher histamine levels in human gastric juice than in plasma support the hypothesis, that histalog stimulates gastric secretion by a release of histamine.

Literatur

- Adam, H. M., Card, W. J., Riddell, M. J., Roberts, M., Strong, J. A., Woolf, B.: Brit. J. Pharmacol. **9**, 329 (1954).
 Breuer, R. J., Kirsner, J. B.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **140**, 882 (1967).
 Emäs, S., Swan, K. G., Jacobson, E. D.: Methods of studying gastric secretion. Handbook of physiology, sect. 6, vol. II, p. 743. Baltimore: Williams & Wilkins Comp. 1967.
 Feifel, G.: Münch. med. Wschr. (im Druck).
 Gruppe Edinburgh: Pharmacological experiments on isolated preparations. Edinburgh: E & S. Livingstone 1968.
 Lee, H. M., Jones, R. G.: J. Pharmacol. exp. Ther. **95**, 71 (1949).
 Lorenz, W., Barth, H., Feifel, G., Gastpar, H., Werle, E.: In Vorbereitung (1969 a).
 — Bennesch, L., Feifel, G., Kusche, J., Barth, H., Werle, E.: In Vorbereitung (1969).
 — Haubensak, G., Hutzler, M., Werle, E.: Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmak. exp. Path. **260**, 416 (1968).
 Rosiere, C. E., Grossman, M. I.: Science **113**, 651 (1951).
 Stubrin, M. I., Dyce, B., Brem, T., Tecimer, L. B., Haverback, B. J.: Amer. J. dig. Dis. **10**, 901 (1965).
 Ward, S., Gillespie, I. E., Passaro, E. P., Grossman, M. I.: Gastroenterology **44**, 620 (1963).
 Werle, E., Lorenz, W.: Proc. Intern. Symp. on neural and cardiovascular actions of bradykinin and related substances, Fiesole 1969 (im Druck).
 Zenker, R., Reichel, K., Lorenz, W., Haendle, H., Feifel, G.: Chirurg **39**, 488 (1968).

Priv.-Dozent Dr. W. Lorenz
 Dr. G. Feifel,
 A. Schmal
 M. Hutzler
 Prof. Dr. E. Werle
 Institut für Klinische Chemie
 und Klinische Biochemie
 der Universität
 8000 München 15
 Nußbaumstraße 20

Buchbesprechungen

Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie. Hrsg. von R. Jung, K. Kramer, O. Krayer, E. Lehnartz, F. Lynen, A. v. Muralt, W. D. M. Patton, H. Rasmussen, U. Trendelenburg, H. H. Weber und O. Westphal. Bd. 60. Mit Beitr. von P. P. Foà, E. Habermann, B. Jeanrenaud, R. T. Kelleher u. W. H. Morse. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968. 401 S. u. 48 Abb. Geb. DM 98,—.

R. T. Kelleher u. W. H. Morse: *Determinants of the Specificity of Behavioral Effects of Drugs.* Die Verhaltenspharmako-

logie ist ein relativ neues, interdisziplinäres Wissensgebiet. Es beschreibt die Wirkung von Pharmaka auf Lebewesen in einer hypothetischen Verhaltensnorm oder die Wirkungsänderung von Pharmaka bei Vorliegen von der Verhaltensnorm abweichender Zustände, schließlich auch Wirkungsänderung von Pharmaka unter gleichzeitiger Verabreichung von Verstärkern, Abschwächern oder Modifikatoren. Die Meßmethoden der Verhaltenspharmakologie entstammen im wesentlichen der experimentellen Psychologie, nach deren Weiterentwicklung nunmehr vorhandene objektiven und quantitativen Techniken.—