

verkennen. Man sollte jedoch andererseits nicht übersehen, daß das Radium gegenüber dem Iridium eine Reihe von Nachteilen hat. Für die Anwendung des Iridiums am Kehlkopf braucht keine Operationswunde und keine Knorpelfensterung vorgenommen zu werden. Damit entfällt die Möglichkeit einer Reihe von Komplikationen.

Der Radiumpatient stellt während der 6—10 Tage der Applikation eine Gefahr für seine Umgebung dar insofern, als er als Strahlenquelle anzusehen ist. Damit wird eine ganze Reihe von Problemen des Strahlenschutzes aufgeworfen. Diese Schwierigkeiten treten bei der Iridiumbehandlung, wie wir sie durchführen, nicht auf. Die Kliniksverweildauer ist bei der Iridiumbehandlung trotz offenbar gleicher Effektivität kürzer als bei der Radiumbehandlung. Dieses letztere Argument ist zwar nicht entscheidend, es kann jedoch für den Patienten und für den Versicherungsträger bedeutsam sein.

Das Übergreifen eines Tumors über die vordere Commissur (VOSTEEN) stellt wohl für die Radiumbehandlung, nicht aber für die Iridiumanwendung eine Einschränkung dar. Wir können den Applikator genau in die vordere Commissur legen und erreichen damit eine Strahlenabgabe über beide vorderen Stimmbandanteile. Wegen der Länge des Strahlers (10 mm) werden auch Tumorzapfen, die unter das Stimmband reichen, von der Strahlung erfaßt. Wahrscheinlich wird unsere nächste Strahlenquelle eine Länge von 14—16 mm haben, so daß wir subglottisches Wachstum dann noch besser erreichen können. Die Frage, ob vom strahlenbiologischen Standpunkt her eine einmalige Kurzzeitbestrahlung oder eine Protrahierung (MINNIGERODE) oder Fraktionierung günstiger sei, wird bei Radiologen und Radiobiologen gerade in letzter Zeit wieder lebhaft diskutiert. Man sollte nicht übersehen, daß Protrahierung und Fraktionierung eingeführt werden mußten, um das umgebende gesunde Gewebe nicht zu sehr zu belasten. Wenn trotz Protrahierung und Fraktionierung noch günstige Resultate erzielt werden können, dann nicht zuletzt deshalb, weil die Tumorzellen in ihrem Zellecyclus mit statistischer Wahrscheinlichkeit alle einmal ein besonders strahlensensibles Stadium durchlaufen. Bei der Kontaktbestrahlung mit Iridium 192 kann wegen der günstigen Reichweite des Iridiums (der Dosisabfall ist noch steiler als derjenige des Radiums) wahrscheinlich auf die Rücksichtnahme in Gestalt der Protrahierung verzichtet werden. Immerhin haben wir auch beim Iridium 192 die Möglichkeit einer Protrahierung und Fraktionierung.

Zu DENECKE: Wenn wir den Verdacht haben müssen, daß der Tumor bereits extralaryngeale Absiedlungen haben könnte, insbesondere, wenn der Verdacht besteht, daß die präalaryngeale Drüse befallen sein könnte, so würden wir die Iridiumbestrahlung, wenn überhaupt, nicht von endolaryngeal her anwenden. Selbstverständlich bedarf die Iridiumbestrahlung — wie jeder andere Eingriff — einer exakten Indikationsstellung.

64. H. GASTPAR und W. LORENZ (a.G.)-München: Speicherung, Bildung und Umsatz von Histamin in Speicheldrüsen und Tonsillen

Histamin konnte in den Speicheldrüsen des Menschen und aller bisher untersuchten Säugetiere in relativ hoher Konzentration nachgewiesen werden [9, 16]. Hierbei bestehen sowohl beträchtliche Speciesunterschiede, als auch Unterschiede in der Relation der verschiedenen Speicheldrüsen. So ist der Histamingehalt in der menschlichen Glandula

submandibularis am geringsten, in der des Schweines am größten, fast neunmal so hoch. Das Verhältnis der Histaminkonzentration der Glandula submandibularis beträgt gegenüber der Glandula parotis bei Mensch und Rind 0,5 : 1, beim Schwein aber 7 : 1.

Die Bildung von Histamin durch spezifische und unspezifische Histidindecaboxylasen konnte in den Mundspeicheldrüsen des Menschen und der meisten Säugetiere nachgewiesen werden [8]. In der Parotis wurde bisher nur spezifische Histidindecaboxylase bei Mensch und Rind gefunden [6]. Der Umsatz des Histamins erfolgt durch Diaminoxidasen, die in der Gland. submandibularis des Rindes und Hundes sowie der Gland. parotis des Schweines besonders aktiv sind [10].

Der Histamingehalt der Gland. submandibularis des Hundes nimmt nach kurzfristiger Infusion mit dem Histaminliberator 48/80 signifikant um 40% zu, während in den anderen Organen keine wesentliche Änderung der Histaminkonzentration nachweisbar ist [9]. Die Gland. submandibularis ist somit in der Lage, in hohem Maße das in das Blut freigesetzte Histamin zu speichern.

Die Mastzellichte in der Gland. submandibularis des Hundes ist relativ gering [15], der Histamingehalt der Drüse aber sehr hoch. Nach 3 tägiger i.m. Behandlung mit 48/80 nimmt die Histaminkonzentration in der Mundspeicheldrüse um ca. 30%, die Mastzellzahl aber um ca. 60% ab, so daß gefolgert werden darf, daß nur ca. 50% des Speicheldrüsenhistamins in den Mastzellen gespeichert ist. Der Rest ist in sogenannten Nichtmastzellspeichern lokalisiert.

Nach Untersuchungen von BRODIE u. Mitarb. [1] mit radioaktiv markiertem Histamin erfolgt in diesen „Nichtmastzellspeichern“ der Gland. submandibularis ein sehr rascher Umsatz von Histamin. Dies erklärt unsere primär etwas widersprechenden Befunde nach Verabreichung von 48/80. Das ins Blut freigesetzte Histamin wird zwar von der Drüse aufgenommen, aber nicht in den Mastzellen, sondern in Speichern deponiert, die nur durch parasymphatische Reizung, jedoch nicht durch 48/80 entleert werden können. Dort erfolgt ein rascher Histaminumsatz, so daß nach längerer Behandlung mit 48/80 der Gesamthistaminverlust der Drüse auch als Folge einer Abnahme des Mastzellhistamins resultiert.

Wird die Gland. submandibularis des Hundes durch Pilocarpin gereizt, so bleibt die Histaminkonzentration im Speichel während des ganzen Sekretionsvorganges konstant [17]. Auch nach mehrmaliger Reizung ist jedoch, trotz des hohen Histaminverlustes von 1,5 µg pro Reizung, der Histamingehalt der gereizten Drüse gegenüber der kontralateralen Drüse fast unverändert, was für eine adaptiv gesteigerte Histaminbildung bei der parasymphatisch induzierten Salivation spricht [8,9]. Tatsächlich weist die Aktivität der spezifischen Histidin-

decarboxylase in der Gland. submandibularis nach mehrmaliger Reizung einen Anstieg von 200–300 % auf [9]. Atropin, das die Freisetzung von Histamin durch Pilocarpin hemmt, verhindert auch den Anstieg der Histidindecaboxylaseaktivität [3]. Dies spricht aber dafür, daß die Histaminbildung in Form eines Rückkopplungseffektes durch die Histaminkonzentration in den „Nichtmastzellspeichern“ selbst gesteuert wird

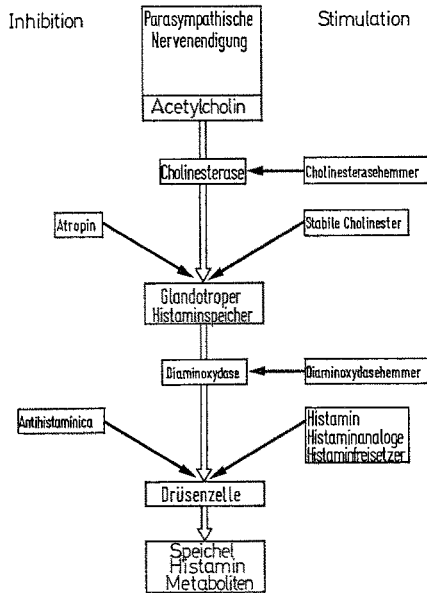


Abb.1. Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation (nach LORENZ u. Mitarb. [8])

(Abb. 1). Da außerdem von uns nachgewiesen werden konnte, daß Antihistaminica spezifisch die parasympathisch induzierte Salivation hemmen, spielt Histamin mit größter Wahrscheinlichkeit hierbei die Rolle des Mediators [7].

Die Histaminkonzentration der Tonsilla palatina und pharyngica bei Mensch und Säugetier gehört zu den höchsten aller untersuchten Organe der jeweiligen Species [9]. Auch spezifische Histidindecaboxylasen und Diaminoxidasen konnten von uns im Tonsillengewebe erstmals in relativ hoher Aktivität nachgewiesen werden¹, so daß auf einen lebhaften Histaminumsatz in diesen lymphoepithelialen Organen geschlossen werden darf.

¹Die spezifische bzw. unspezifische Histidindecaboxylaseaktivität in der menschlichen Tonsille beträgt 4,9 (pH 7,0) bzw. 2,3 (pH 8,0) pMol Histaminzuwachs/mg Protein und Minute, die Diaminoxidaseaktivität in der Rinder- bzw. Schweine- tonsille 0,002 bzw. 0,003 µMol Histaminabnahme/mg Protein und Minute [5].

Wie schon verschiedentlich nachgewiesen [2, 4, 11 u. a.] und von uns am Hund bestätigt werden konnte, weisen die Tonsillen eine relativ hohe, von Entzündungsvorgängen abhängige, Mastzell-dichte auf. Da aber nach Behandlung mit 48/80 der Histamingehalt der Tonsillen nicht signifikant abfällt, kann bisher nicht mit Sicherheit entschieden werden, zu welchem Prozentsatz das Tonsillenhistamin in Mastzellen- und „Nichtmastzellspeichern“ deponiert ist. Möglicherweise enthalten auch die von MÜSEBECK u. Mitarb. [12] beschriebenen Serotoninzellen (5-HT-Zellen) der Tonsillen Histamin.

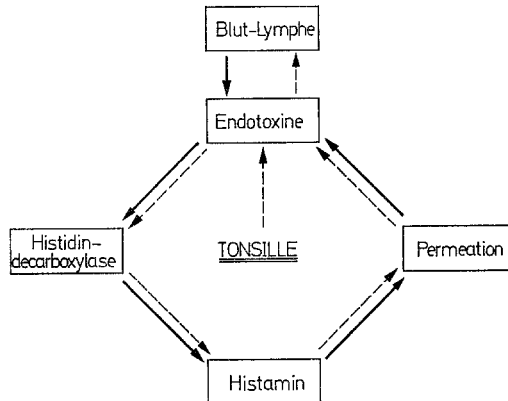


Abb. 2. Schema einer Mediatorfunktion des Histamins beim Endotoxinaustausch zwischen Blut-Lymphbahn und Tonsillengewebe

Die lymphoretikulären Strukturen der Lymphknoten [14], aber auch der Tonsillen sind in der Lage, endogene Toxine herauszufiltern, zu speichern und zu inaktivieren. Histamin bewirkt über eine gesteigerte Gefäßpermeabilität eine beschleunigte Permeation dieser Noxen aus der Blut- und Lymphbahn. Am deutlichsten ist diese histamininduzierte Permeabilitätssteigerung am venösen Schenkel des Capillargebietes [13]. Da aber Endotoxine die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase, die im Tonsillengewebe von uns nachgewiesen wurde, steigern [14], fördern sie eine Histaminneubildung und lösen somit einen Mechanismus aus, der über eine erhöhte Permeation zu einer beschleunigten Eliminierung neuer Endotoxine aus der Blutbahn in die Tonsillen führt (Abb. 2).

Im Falle eines intratonsillären Entzündungsherdes löst das dort freigesetzte Endotoxin ebenfalls eine Histaminneubildung aus, die über eine Permeabilitätssteigerung aber nun in umgekehrter Richtung eine *Ausschwemmung* dieser Noxen in die Blut- und Lymphbahn fördert. So stellt möglicherweise der hohe Histamingehalt und der rege Histaminstoffwechsel im Tonsillengewebe einen wesentlichen Faktor beim Fokal-

geschehen dar, wobei Histamin gewissermaßen eine Mediatorfunktion in einem Regelkreis ausübt, der die Ausschwemmung tonsillogener Noxen in die Blut- und Lymphbahn steuert.

Literatur

1. BRODIE, B. B., F. ERJAVEC, M. A. BEAVEN, and H. L. JOHNSON: Uptake and release of ^3H -histamine. Mechanisms of release of biogenic amines. Proc. Wenner Gren Center Intern. Symp. Series, Vo. 5, p. 401. London: Pergamon Press 1966.
2. DRABE, J.: Über das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen in menschlichen Gaumenmandeln. Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **177**, 174 (1961).
3. ERJAVEC, F., M. A. BEAVEN, and B. B. BRODIE: Uptake and release of ^3H -histamine in cat submaxillary gland. Fed. Proc. **26**, 237 (1967).
4. FILIPO, D., e L. BERNICCHI: Il comportamento delle Mastzellen nelle tonsilliti. Boll. Mal. Orecch. **75**, 93 (1957).
5. LORENZ, W., H. GASTPAR u. Mitarb.: Unveröffentlichte Untersuchungen.
6. — H. HAENDLE, G. HAUBENSAK, H. HAHN u. E. WERLE: Histamin- und Kallikreinsekretion der Speicheldrüsen. In: Biochemie und biologische Wirkung vasoaktiver Polypeptide. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **349**, 940 (1968).
7. — G. HAUBENSAK, M. HUTZEL u. E. WERLE: Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin und Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminica. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. exp. Path. **257**, 309 (1967).
8. — — — Histaminliberierung in der Gland. submaxillaris und im exokrinen Pankreas durch Parasympathicomimetica, Peptidhormone, Histamin und Mepyramin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **260**, 416 (1968)
9. — ST. HEITLAND, E. WERLE, A. SCHAUER u. H. GASTPAR: Histamin in Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus und adaptative Histaminbildung in der Glandula submaxillaris. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. **259**, 319 (1968).
10. — J. KUSCHE, H. HAHN, and E. WERLE: Determination of the activity of diamine oxydases, urease and histidin ammonia-lyase by enzymic assay of ammonia. Z. analyt. Chem. (im Druck).
11. MISKOLCZY-FODOR, F.: Über Mastzellen in Tonsillen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Pract. oto-rhino-laryng. (Basel) **12**, 44 (1950).
12. MÜSEBECK, K., K. H. BOOZ u. W. MOOTZ: Über serotoninhaltige Zellen in der Tonsille des Menschen. Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **187**, 773 (1966).
13. MUSCHOLL, E.: Vasoaktive körpereigene Stoffe und Pharmaka mit peripherem Angriffspunkt. Arch. klin. exp. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **188**, 84 (1967).
14. SCHAYER, R. L.: Histamine and stress responses of lymphoid tissues. Endocrinology **81**, 1357 (1967).
15. SELYE, H.: The mast cells. London: Butterworth & Co. 1965.
16. WERLE, E., u. W. LORENZ: Histamin und Histidindecarboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **338**, 251 (1964).
17. — — Speichelsekretion nach Pilocarpin, Histamin und Kininen. Arch. int. Pharmacodyn. **161**, 477 (1966).