

Histamin in Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus und adaptative Histaminbildung in der Glandula submaxillaris *

W. LORENZ, ST. HEITLAND und E. WERLE

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

A. SCHAUER

Pathologisches Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

H. GASTPAR

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. HERBMAN)

Eingegangen am 12. November 1967

Histamine in Salivary Glands, Tonsills and Thymus and Adaptive Histamine Formation in the Submaxillary Gland

Summary. 1. The submaxillary gland of dogs, cows and calves, the parotid gland of cows and calves, and the submaxillary gland of pigs show relatively high histamine contents (more than 15 $\mu\text{g/g}$). The histamine contents of the other salivary glands of the same species are lower to a constant factor, which is widely independent from the number of mast cells.

2. Histamine is highest in the tonsilla palatina and pharyngea (adenoids) compared with all organs of any species. The thymus of dogs, pigs and cows is also relatively rich, the thymus of calves surprisingly poor on histamine.

3. After treatment with compound 48/80 for three days, the histamine content of salivary glands decreases to about 40% in the average, the number of mast cells in the submaxillary gland of dogs to about 60%. In the submaxillary gland of dogs only 50% of histamine are localized in mast cells.

4. After short-time infusion of compound 48/80 the histamine content of the submaxillary gland of dogs increases to about 40%, which could not be found in other salivary glands, tonsills or the thyroid gland. The submaxillary gland of dogs is capable to take up histamine into the nonmastcell storages to a high extent.

5. Although a high amount of histamine is released into the saliva after submaximal stimulation of the submaxillary gland of dogs by pilocarpine, the histamine content of the gland does not decrease after 6 succeeding stimulations. After 12 stimulations the histamine content does not decrease significantly (35%). The cause for the steady state concentration of histamine is the increased formation of histamine in the stimulated gland to an extent of 200—300%. A feed-back mechanism for the histamine-histidine decarboxylase system is postulated.

Key-Words: Histamine — Adaptive Histamine Formation — Salivary Glands — Tonsills — Thymus.

* Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Zusammenfassung. 1. Die Gl. submaxillaris von Hund, Rind und Kalb, die Gl. parotis von Rind und Kalb und die Gl. submaxillaris vom Schwein weisen einen verhältnismäßig hohen Histamingehalt auf (mehr als 15 $\mu\text{g/g}$). Die Histamingehalte der anderen Mundspeicheldrüsen der jeweiligen Species sind um einen konstanten Faktor niedriger, der überwiegend nicht von der Mastzell-dichte abhängt.

2. Der Histamingehalt der Tonsilla palatina und pharyngea gehört zu den höchsten aller Organe der jeweiligen Species. Der Thymus von Hund, Schwein und Rind enthält ebenfalls verhältnismäßig viel Histamin, der Thymus des Kalbes überraschend wenig.

3. Nach 3-tägiger Behandlung mit 48/80 nimmt der Histamingehalt der großen Speicheldrüsen durchschnittlich um 40% ab, der Mastzellgehalt in der Gl. submaxillaris des Hundes um 60%. In der Gl. submaxillaris des Hundes sind somit etwa 50% des Histamins in Mastzellen lokalisiert.

4. Nach kurzfristiger Infusion von 48/80 nimmt der Histamingehalt der Gl. submaxillaris im Gegensatz zu den anderen Speicheldrüsen, zur Tonsilla palatina und Gl. thyroidea um 40% zu. Die Gl. submaxillaris des Hundes kann also in hohem Ausmaß Histamin in Nicht-Mastzellspeicher aufnehmen.

5. Obwohl nach submaximaler Pilocarpinreizung der Gl. submaxillaris relativ große Histaminmengen in den Speichel liberiert werden, nimmt der Histamingehalt der Drüse nach 6 aufeinanderfolgenden Reizungen nicht ab, nach 12 Reizungen nur um 35%. Die Ursache liegt in einer um 200–300% gesteigerten Histaminbildung in der gereizten Drüse. Ein Rückkopplungsmechanismus für das Histamin-Histidindecarboxylasesystem wird angenommen.

Schlüsselwörter: Histamin — adaptative Histaminbildung — Speicheldrüsen — Tonsillen — Thymus.

Vorkommen, Bildung und Inaktivierung von Histamin sind in der Gl. submaxillaris des Menschen und vieler Säugetiere nachgewiesen (WERLE u. LORENZ, 1964; LORENZ et al., 1967b; LORENZ et al., im Druck; ERJAVEC et al., 1966). Viele Tatsachen sprechen dafür, daß es in dieser Drüse Mediator der parasymphatisch induzierten Speichelsekretion ist (WERLE u. LORENZ, 1964; BRODIE et al., 1966; WERLE u. LORENZ, 1966a; LORENZ et al., 1967b; LORENZ et al., im Druck; ERJAVEC et al., 1966; LORENZ u. PFLEGER, 1968). Über Vorkommen und Stoffwechsel von Histamin in Gl. sublingualis und Gl. parotis ist bisher wenig bekannt (WERLE u. LORENZ, 1964; LORENZ et al., im Druck). Andere Organe im Bereich des oberen Verdauungstraktes, wie Tonsilla palatina und pharyngea, wurden bisher noch nicht auf ihren Histamingehalt untersucht, der Thymus nur bei wenigen Arten (WERLE u. LORENZ, 1966b). Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Vorkommen von Histamin in diesen Organen, ferner mit Fragen der Speicherung, Freisetzung und adaptativen Bildung von Histamin in der Gl. submaxillaris.

Methodisches

Material. Normale Gl. submandibulares des Menschen fielen bei Laryngektomie (Blockresektion) an, normale Gl. parotides bei Exstirpation von benignen Tumoren in der Nachbarschaft der Drüsen. Hyperplastische Tonsillae pharyngeae wurden

ausschließlich von Kindern erhalten, hyperplastische Tonsillae palatinae von Kindern und Erwachsenen. Die Organe von Schwein, Rind und Kalb wurden unmittelbar nach der Schlachtung, vom Hund nach Entblutung entnommen und sofort mit CO₂-Schnee tiefgefroren.

Reagentien. o-Phthaldialdehyd (umkristallisiert aus Petroläther), l-Histidin, Histamindihydrochlorid (Fluka); n-Butanol (für Chromatographie, Riedel-de Haën); n-Heptan (Uvasol, Merck); Aminoguanidinsulfat (Schuchardt); Chlorpromazin verdanken wir den Farbenfabriken Bayer.

Histaminbestimmung. Histamin wurde spektrofluorometrisch nach SHORE et al. (1959) in der Modifikation von BURKHALTER (1962) bestimmt. Nach Enteiweißen der Organhomogenate mit Perchlorsäure wurde Histamin in alkalisches Butanol/Chloroform 3 : 2 extrahiert, mit salzgesättigter NaOH gewaschen und mit n-Heptan in 0,1 N HCl überführt. Mit o-Phthaldialdehyd ergibt Histamin ein Fluorophor mit Anregungsmaximum bei 360 nm, Fluoreszenzmaximum bei 450 nm. Die Ausbeute von Histamin, das vor der Fällung mit Perchlorsäure zugesetzt wurde, betrug 75–80%. Zur Überprüfung der Spezifität der Methode wurde das Organhistamin nach der Extraktion mit NaOH neutralisiert und biologisch am isolierten Meer-schweinchenileum bestimmt. Die mit den beiden Methoden erhaltenen Werte stimmten gut überein. Die dem Organhistamin zugeschriebene Aktivität am isolierten Darm wurde jeweils durch 1–5 µg Antistin/12 ml Badflüssigkeit vollständig aufgehoben.

Bestimmung der spezifischen Histidindecaboxylase. Die Histidindecaboxylase-Aktivität (l-Histidin-Carboxylase EC 4.1.1.22) wurde in Rohextrakten bestimmt (Homogenisieren 1 : 2 in bidest. Wasser, da verschiedene Puffer das Enzym rasch inaktivieren; Zentrifugieren bei 1800 × g, der Überstand dient als Enzympräparat). Inkubation in der Warburg-Apparatur, Temperatur 37° C, Stickstoffatmosphäre, Endvolumen 3,0 ml, alle Reagentien in bidest. Wasser gelöst. Im Hauptgefäß befanden sich 0,8 ml Rohextrakt (entsprechend 0,27 g Gewebe); 1,5 ml Phosphatpuffer (0,4 M Na₂HPO₄/KH₂PO₄ pH 7,0); 0,1 ml Aminoguanidin (1,3 · 10⁻⁴ M Endkonz.) und 0,1 ml Chlorpromazin (5 · 10⁻⁴ M Endkonz.). Im Seitengefäß befanden sich 0,5 ml l-Histidin (1 · 10⁻² M Endkonz.). Reaktionsstop mit 0,5 ml 3 N Perchlorsäure.

Die Enzymaktivität wird in pMol Histaminzuwachs/min und mg Protein ausgedrückt. Der Histaminzuwachs ergibt sich aus der Differenz von Hauptwert (Ansatz mit intaktem Enzym und Substratzusatz) und Nullwert (Ansatz mit säureinaktiviertem Enzym und Substratzusatz), wobei die Hauptwerte jeweils nach 5, 10 und 15 min langer Inkubation ermittelt wurden. Die Zeit-Umsatzkurve verlief in diesem Zeitraum linear.

Proteinbestimmung. Nach der Biuretmethode von WEICHSELBAUM (1946) *Färbung der Mastzellen mit Toluidinblau und Bestimmung der Mastzellzahl:* Stücke einer Drüsenhälfte wurden mit 4%igem basischem Bleiacetat fixiert, in Paraffin eingebettet und Schnitte von 10 µ hergestellt, die 24 Std mit Toluidinblau gefärbt wurden. Aus 2–3 Schnitten pro Tier wurden jeweils 25 Felder von einer Fläche von 0,25 mm² ausgezählt. Auch weitgehend zerstörte Zellen nach 48/80-Behandlung wurden in die Zählung aufgenommen. Die Mastzellendichte wird angegeben in Anzahl Zellen/25 Felder.

Infusion und i.m. Injektion von 48/80 bei Hunden. Bastardhunden (8–12 kg), die in Pernoctonnarkose mit Macrodex infundiert und künstlich beatmet wurden, wurden auf einer Seite die großen Speicheldrüsen, die Tonsilla palatina und pharyngea und die Schilddrüse entfernt. Dann wurde eine Lösung von 48/80 in Macrodex (5 mg/l) in die V. femoralis infundiert und zwar 3 ml/min (15 µg 48/80 pro kg und min). Nach etwa 5–10 min sank der Blutdruck infolge der Histaminfreisetzung

zunächst rasch, dann sehr langsam ab. 10 min nach dem Übergang vom steilen zum langsamen Abfall wurden die Tiere entblutet und die Organe entnommen (Abb. 1).

Außerdem wurden Bastardhunden (8–10 kg, Paare aus demselben Wurf) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen steigende Dosen von 48/80 (2,5 mg/kg; 3,5 mg/kg und 4,0 mg/kg) i.m. injiziert. Danach wurden die Tiere mit Pernocton betäubt und entblutet.

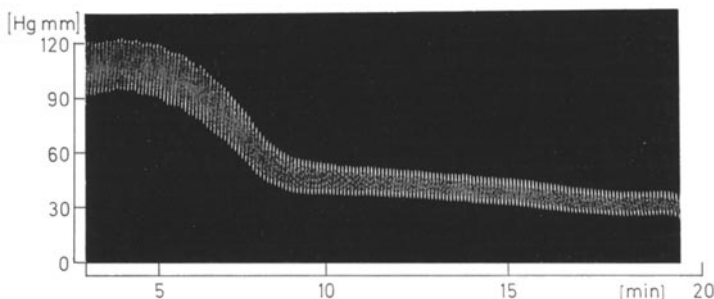


Abb. 1. Hund, 14 kg, Pernoctonnarkose, künstliche Beatmung. Abfall des Blutdrucks (A. carotis, Quecksilbermanometer) beginnt etwa 4 min nach Anlegen der Infusion nach Venae sectio in die V. femoralis

Speichelgewinnung und Stimulierung der Speichelsekretion. An Hunden von 20–30 kg Gewicht, in mitteltiefer Pernoctonnarkose, wurde nach Desinfektion der Ductus Whartoni neben dem Frenulum linguae etwa 2 cm freipräpariert, ein Polyäthylenkatheter (bis zu 2 mm \varnothing) drüsenwärts vorgeschoben und mit Seide um den Ductus fixiert. Das freie Ende des Katheters befand sich in einem schmalen 10 ml Meßzylinder, in dem die Speichelproben unter Perchlorsäure aufgefangen wurden (WERLE u. LORENZ, 1966).

Zur parenteralen Verabreichung von Pilocarpin wurde die A. thyroidea superior unterbunden, ein Katheter retrograd in die A. carotis bis in Höhe des Abgangs der A. max. externa vorgeschoben bzw. bis in Höhe der A. carotis externa, wenn die Gabelung der A. carotis communis erst sehr weit distal lag. Muskeläste wurden permanent, die A. carotis interna bei weit distalem Abgang nur kurzfristig bei jeder Injektion unterbunden. Auf diese Weise gelangte die applizierte Dosis von Pilocarpin praktisch vollständig beim ersten Durchlauf in die Drüsen.

Ergebnisse

1. Histamingehalt der großen Speicheldrüsen

Der Histamingehalt der Gl. submaxillaris von Hund, Rind und Kalb, der Gl. parotis von Rind und Kalb und der Gl. submaxillaris vom Schwein ist verhältnismäßig hoch, der Histamingehalt der anderen untersuchten Speicheldrüsen ist wesentlich niedriger, aber in keinem Fall gering (Tab. 1).

Der Unterschied der Histamingehalte der Drüsen ein- und derselben Art ist nicht durch die individuelle Streubreite vorgetäuscht; er ergab sich auch, wenn die Organe jeweils ein- und demselben Tier entnommen wurden, änderte sich nach 3 Tagen Vorbehandlung mit 48/80 nicht, und

Tabelle 1. *Histamingehalt der Mundspeicheldrüsen verschiedener Arten. Histamingehalt in μg Histaminidihydrochlorid/g Frischgewicht. Mittelwerte \pm Standardabweichung. Anzahl der geprüften Organe in Klammern. Meist wurden die drei Organe jeweils ein- und demselben Tier entnommen. Sonstige Bedingungen siehe Methodik*

Art	Gl. submaxillaris (Sm)	Gl. parotis (Pa)	Gl. sublingualis (Sl)	Verhältnis Sm : Pa : SL
Mensch	3,4 \pm 0,3 (11)	6,3 (2)	—	—
Hund	21,2 \pm 1,4 (10)	5,4 \pm 1,0 (10)	11,5 \pm 1,4 (11)	4 : 1 : 2
Schwein	28,6 \pm 6,3 (4)	4,2 \pm 0,6 (4)	5,5 \pm 0,6 (5)	7 : 1 : 1
Rind	15,4 \pm 4,0 (5)	29,5 \pm 5,0 (5)	—	0,5 : 1
Kalb	13,5 \pm 1,5 (4)	20,0 \pm 3,2 (3)	9,6 \pm 3,2 (3)	0,7 : 1 : 0,5

wich nach Infusion von 48/80 nur geringfügig zugunsten der Gl. submaxillaris ab (Tab.2), was durch das starke Histaminspeicherungsvermögen der Gl. submaxillaris zu erklären ist (siehe unten). Da außerdem die Gl. submaxillaris und Gl. parotis des Hundes nur relativ wenig Mastzellen (ARVY u. QUIVY, 1955; SELYE, 1965) enthalten, die Gl. submaxillaris aber relativ viel Histamin aufweist, ist der unterschiedliche Histamingehalt der Speicheldrüsen überwiegend nicht auf eine unterschiedliche Mastzellichte zurückzuführen.

Tabelle 2. *Histamingehalte der großen Speicheldrüsen bei unbehandelten, mit 48/80 Injektionen über 3 Tage und mit 48/80 Infusionen behandelten Hunden. Histamingehalt in μg Histaminidihydrochlorid/g Gewebe. Mittelwert \pm Standardabweichung. Bedingungen für Injektion und Infusion siehe Methodik*

Vorbehandlung	Gl. submaxillaris (Sm)	Gl. parotis (Pa)	Gl. sublingualis (Sl)	Verhältnis Sm : Pa : SL
Keine Injektion von 48/80 i.m.	21,2 \pm 1,4	5,4 \pm 1,0	11,5 \pm 1,4	4 : 1 : 2
Infusion von 48/80	16,2 \pm 3,0	3,8 \pm 0,9	7,5 \pm 0,9	4 : 1 : 2
	30,4 \pm 2,4	5,7 \pm 1,3	11,4 \pm 2,1	5 : 1 : 2

2. *Histamingehalt von Tonsilla palatina, Tonsilla pharyngea und Thymus*

Der Histamingehalt der Tonsilla palatina und pharyngea, der bisher noch nicht untersucht worden war, gehört zu den höchsten aller Organe der jeweiligen Species. Auch der Thymus enthält bei Hund, Schwein und Rind relativ viel Histamin, beim Kalb aber, bei dem das Organ noch auf der Höhe seiner Entwicklung steht, überraschend wenig (Tab.3).

Tabelle 3. *Histamingehalt von Tonsilla palatina, Tonsilla pharyngea und Thymus bei verschiedenen Arten. Histamingehalt in μg Histamindihydrochlorid/g Frischgewicht. Mittelwert \pm Standardabweichung, sonstige Bedingungen siehe Methodik*

Tierart	Tonsilla palatina	Tonsilla pharyngea	Thymus
Mensch	10,7 \pm 1,5 (13)	10,2 \pm 1,2 (6)	3,8 \pm 2,4 (3)
Hund	53,5 \pm 14,2 (4)	—	17,6 \pm 12,2 (5)
Schwein	75,3 \pm 12,4 (4)	79,5 \pm 6,4 (4)	26,7 \pm 6,4 (4)
Rind	31,3 \pm 2,8 (5)	30,8 \pm 7,1 (4)	25,0 \pm 5,5 (5)
Kalb	—	—	4,7 \pm 0,9 (5)

3. Histamin in den Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus des Hundes nach Behandlung mit 48/80

Nach 3-tägiger Behandlung mit 48/80 nahm der Histamingehalt der großen Speicheldrüsen durchschnittlich um 40% ab. Auch in Tonsillen und Thymus war er verringert, doch war der Unterschied (große Streubreite) der Werte nicht signifikant, (Tab. 4).

Tabelle 4. *Histamingehalt von Speicheldrüsen, Tonsilla palatina und Thymus nach 3-tägiger i.m. Verabreichung von 48/80. Mittelwerte \pm Standardabweichung von 5 Versuchstierpaaren. Sonstige Bedingungen siehe Methodik*

Organe	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht		Signifikanz
	bei unbehandelten	behandelten Tieren	
Gl. submaxillaris	26,3 \pm 2,1	16,2 \pm 3,0	$p < 0,05$
Gl. parotis	7,5 \pm 1,4	3,8 \pm 0,9	$p < 0,05$
Gl. sublingualis	11,1 \pm 0,9	7,5 \pm 0,9	$p < 0,05$
T. palatina	53,5 \pm 14,0	32,8 \pm 2,0	$p > 0,05$
Thymus	17,2 \pm 11,8	12,5 \pm 6,1	$p > 0,05$

Bei der Gl. submaxillaris wurde auch die Mastzellzahl nach 3-tägiger Behandlung mit 48/80 bestimmt. Der Mastzellgehalt ist mit 53 ± 10 Zellen/25 Felder nur wenig niedriger als der von Zunge und weichem Gaumen, aber 10mal geringer als der der Magenschleimhaut (LORENZ et al., unveröffentlicht b). Die Mastzellen finden sich, wie in anderen Organen (SELYE, 1965) vor allem im interlobären, interlobulären — und im Gefäßbindegewebe. Nach Behandlung mit 48/80 nahm die Mastzellzahl auf 20 ± 1 Zellen/25 Felder, also um 60% ab ($p < 0,02$). Da die Abnahme des Histamingehalts um ein Drittel der Abnahme der Mastzellzahl um zwei Drittel entsprach, dürften etwa 50% des Histamins in der Gl. submaxillaris des Hundes in Mastzellen gespeichert sein.

Nach kurzfristiger Infusion von 48/80 nahm der Histamingehalt der Gl. submaxillaris signifikant um 40% zu, während er sich bei den anderen Speicheldrüsen nicht signifikant veränderte (Tab. 5). Im Gegen-

Tabelle 5. *Histamingehalt der großen Speicheldrüsen, Tonsilla palatina und Gl. thyroidea vor und nach Infusion von 48/80. Mittelwerte \pm Standardabweichung von 4 Versuchstieren. Sonstiges siehe Methodik*

Organe	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht		Signifikanz
	vor 48/80	nach 48/80	
Gl. submaxillaris	21,4 \pm 1,0	30,4 \pm 3,6	$p < 0,05$
Gl. parotis	4,7 \pm 2,7	5,7 \pm 1,3	
Gl. sublingualis	12,7 \pm 1,6	11,4 \pm 2,1	nicht
T. palatina	69,5 \pm 19,0	67,3 \pm 21,1	signifikant
Schilddrüse	2,8 \pm 1,6	3,1 \pm 1,6	

satz zu anderen Organen kann also die Gl. submaxillaris des Hundes wie die der Katze in hohem Maße das ins Blut freigesetzte Histamin speichern (BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1966).

4. Histamin und Histidindecaboxylase-Aktivität in den Speicheldrüsen des Hundes nach Pilocarpinreizung

Nach Pilocarpinreizung bleibt die Histaminkonzentration im Submaxillariisspeichel während der ganzen Sekretionsdauer konstant (durchschnittlich 0,1 $\mu\text{g/ml}$). Da der Plasmahistaminspiegel zwischen 0,0042 bis 0,0021 $\mu\text{g/ml}$ liegt (TOMPSON u. WALTON, 1963), muß das Speichelhistamin aus der Drüse stammen. Der Histamingehalt der Drüse war mit 15,7 \pm 0,6 $\mu\text{g/g}$ gegenüber dem der kontralateralen, vor den Reizungen entfernten Drüse (15,0 \pm 0,6 $\mu\text{g/g}$) nach 6 aufeinanderfolgenden Pilocarpinreizungen unverändert. Nach 12 Pilocarpinreizungen war er mit 10,2 \pm 2,5 $\mu\text{g/g}$ gegenüber dem der ungereizten Drüsen (15,3 \pm 2,3) nur um 35% vermindert ($p > 0,05$).

Da von der Drüse bei einem Sekretionsvolumen von 15 ml Speichel pro Reizung 1,5 μg Histamin, bei 6 Reizungen also 9 μg ausgeschieden wurden, muß der Verlust durch erhöhte Histaminbildung ersetzt worden

Tabelle 6. *Histidindecaboxylierung in der Gl. submaxillaris vor und nach wiederholter Reizung mit Pilocarpin. Die kontralaterale Drüse wurde vor den Reizungen entfernt*

Hund Nr.	Histidindecaboxylierung in pMol Histaminzuwachs/mg Protein und min		
	vor der Reizung	nach der Reizung	
1	0,1	2,3	
2	1,4	2,9	
3	0,8	7,2	
4	0,7	2,1	
5	1,3	2,5	
6	0,7	1,2	
	0,8 \pm 0,1	$p < 0,05$	3,0 \pm 0,4

sein. In der Tat war die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase nach Reizung der Drüse gegenüber der ungereizten Drüse um 200 bis 300% erhöht (Tab. 6).

Diese adaptativ gesteigerte Histaminbildung stellt einen weiteren Hinweis für eine Bedeutung von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation dar.

Diskussion

Histamin konnte bisher in der Gl. submaxillaris von Mensch, Hund, Schwein, Rind, Kalb, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus (WERLE u. LORENZ, 1964) sowie bei der Katze (BRODIE et al., 1966) in relativ hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. Auch die Bildung von Histamin durch die spezifische und unspezifische Histidindecaboxylase wurde bei Mensch, Hund, Schwein, Rind, Ratte und Meerschweinchen beobachtet (WERLE u. LORENZ, 1964; LORENZ et al., 1967 a und b; LORENZ et al., im Druck). Histamin wird besonders in der Gl. submaxillaris von Hund und Rind durch eine sehr aktive Diaminoxidase umgesetzt, wie sie sonst nur in der Schweineniere gefunden wird (LORENZ et al., im Druck). In der Gl. submaxillaris des Affen wurde von AXELROD et al. (1961) außerdem noch Histaminmethyltransferase nachgewiesen. Nach Untersuchungen mit ^3H -Histamin erfolgt der rasche Umsatz von Histamin in der Gl. submaxillaris und im Magen in vivo in den sogenannten „Nichtmastzellspeichern“. Dies erklärt auch unsere Befunde nach Verabreichung von 48/80: Das ins Blut freigesetzte Histamin wird von der Gl. submaxillaris aufgenommen, aber nicht in die Mastzellen, sondern in Speicher, die durch parasympathischen Reiz, nicht aber durch 48/80 entleert werden können (BRODIE et al., 1966). Dort wird Histamin rasch umgesetzt, so daß nach längerer Behandlung mit 48/80 das gesamte Histamin der Drüse auch als Folge der Abnahme des Mastzell-Histamins vermindert ist.

Von den beiden Histidindecaboxylasen wird nach wiederholten Reizungen der Drüse nur die Aktivität der sogenannten spezifischen Histidindecaboxylase (pH-Optimum bei 7,0) gesteigert. Bei Hund und Katze (ERJAVEC et al., 1966) beträgt die Steigerung etwa 200–300%. Atropin, das die Freisetzung von Histamin durch Reserpin und Pilocarpin hemmt, verhindert auch den Anstieg der Histidindecaboxylase-Aktivität (BRODIE et al., 1966). Daß bei Katze und Hund der Abfall des Histamins in der Gl. submaxillaris mit einem Anstieg der Aktivität der Histidindecaboxylase verbunden ist und Atropin beides verhindert, spricht dafür, daß die Bildung von Histamin durch die Histaminkonzentration in den Speichern selbst kontrolliert wird, daß also eine Rückkopplung besteht, wie sie im Rattenmagen für das Histamin-Histidindecaboxylasesystem bereits beschrieben wurde (KAHLSON et al., 1964;

KAHLSON et al., 1967) Puromycin und Cycloheximid verhindern diese Aktivitätszunahme weshalb sie als Enzyminduktion aufgefaßt wird (SNYDER u. EPPS, 1967).

Der Histaminstoffwechsel der anderen großen Speicheldrüsen ist bisher wenig untersucht. Beim Hund ist der Histamingehalt der Gl. parotis 3—4mal geringer als der der Gl. submaxillaris. Die Gl. parotis sezerniert aber auch nach der gleichen Pilocarpindosis (40 µg/kg) nur etwa ein Drittel des Speichelvolumens der Gl. submaxillaris (WERLE u. LORENZ, 1966) und liberiert nur etwa ein Drittel der Histaminmenge in den Speichel (WERLE u. LORENZ, 1966), die von der Gl. submaxillaris freigesetzt wird.

Histidindecaboxylierung bei pH 7,0 konnte bisher nur in der Gl. parotis von Mensch und Rind (LORENZ et al., im Druck) nachgewiesen werden, bei pH 8,0 nur in der Gl. sublingualis des Hundes (WERLE u. LORENZ, 1964). Diaminoxidasen wurden in der Gl. parotis bei Schwein und Rind angetroffen (LORENZ et al., im Druck).

Neben den Tonsillen kommt Histamin auch in den anderen Organen des lymphoretikulären Systems (Milz und Lymphknoten) vor, aber nur in mittleren Konzentrationen (VUGMAN u. ROCHA E SILVA, 1966). Histamin im Thymus wird durch beide Histidindecaboxylasen gebildet (WERLE u. LORENZ, 1966b), in den Tonsillen konnte bisher nur das spezifische Enzym nachgewiesen werden (LORENZ et al., unveröffentlicht a). Der Umsatz von Histamin in der Tonsilla palatina erfolgt durch Diaminoxidase (LORENZ et al., unveröffentlicht a). Möglicherweise spielt Histamin im lymphoretikulären System bei entzündlichen Retikulumzellproliferationen eine Rolle als permeabilitäts- und ödemfördernder Faktor.

Literatur

- ARVY, L., et D. QUIVY: Dormées sur la répartition des labrocytes chez le chien. *Ass. Anat.* **42**, 234 (1955).
- AXELROD, J., LEAN R. W., P. D. ALBERS, and H. WEISSBACH: Regional distribution of methyltransferase enzymes in the nervous system and glandular tissues. In S. S. KETHY u. J. ELKES: *Regional Neurochemistry*, p. 307. Oxford: Pergamon Press 1961.
- 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. Symposium Series*, Vol. 5, p. 401. London: Pergamon Press 1966.
- BURKHALTER, A.: Histamine formation by the fetal rat liver. *Biochem. Pharmacol.* **11**, 315 (1962).
- ERJAVEC, F., M. A. BEAVEN, and B. B. BRODIE: Uptake and release of ³H-histamine in cat submaxillary gland. *Fed. Proc.* **26**, 237 (1967).
- JOHNSON, H. L., M. A. BEAVEN, F. ERJAVEC, and B. B. BRODIE: Selective labelling and release of nonmast cell 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).
- and R. THUNBERG: Accelerated mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa evoked by vagal excitation. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 455 (1967).
- LORENZ, W., H. HAENDLE, G. HAUBENSAK, H. HAHN u. E. WERLE: Die Histamin- und Kallikreinsekretion der Speicheldrüsen. In *Biochemie und biologische Wirkung vasoaktiver Polypeptide*, Symposium Ges. Biol. Chem., München **12**.—**13**. 10.1967 (im Druck).
- H. HAHN, G. HAUBENSAK u. E. WERLE: Unveröffentlicht (a).
- G. HAUBENSAK, M. HUTZEL u. E. WERLE: Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin und Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminica. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **257**, 309 (1967 b).
- ST. HEITLAND, A. SCHAUER u. E. WERLE: Unveröffentlicht (b).
- , u. K. PFLEGER: Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. *Klin. Wschr.* **46**, 57 (1968).
- — u. E. WERLE: Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **258**, 150 (1967 a).
- SELYE, H.: *The mast cells*. London: Butterworths & Co. 1965.
- SHORE, P. A., A. BURKHALTER, and V. H. COHN jr.: *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).
- THOMPSON, W. L., and R. P. WALTON: Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **143**, 131 (1963).
- VUGMAN, I., and M. ROCHA E. SILVA: Biological determination of histamine in living tissues and body fluids. In: *Histamine and Antihistaminics*. Handbuch der exper. Pharmakologie, eds. O. EICHLER u. A. FARAH, Bd. 18/1, S. 81. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.
- WEICHELBAUM, T. E.: Protein estimation by biuret method. *Amer. clin. Path.* **10**, 40 (1946).
- WERLE, E., u. W. LORENZ: Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **333**, 251 (1964).
- — Speicheldrüsensekretion nach Pilocarpin, Histamin und Kininen. *Arch. int. Pharmacodyn.* **161**, 477 (1966 a).
- — Histamin und Histidindecaboxylasen in Schilddrüsen und Thymus. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1059 (1966 b).

Dr. WILFRIED LORENZ
Klinisch-Chemisches Institut an der
Chirurg. Universitäts-Klinik
8000 München 15, Nußbaumstraße 20

Priv.-Doz. Dr. ALFRED SCHAUER
Pathologisches Institut der Universität
8000 München 15, Frauenlobstraße