

Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte

WILFRIED LORENZ, KLAUS PFLEGER und EUGEN WERLE

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

Eingegangen am 3. Mai 1967

Histamine and Histidine Decarboxylase in The Upper Digestional Tract of Man, Dog, Guinea Pig and Rat

Summary. 1. The highest histamine content in tissues of the upper digestional tract of man, dog, guinea pig and rat is found in stomach, oesophagus and tongue.

2. At pH 7.0 extracts of oesophagus and fundus of the stomach showed a high activity of histidin decarboxylase in the guinea pigs. At pH 8.0 formation of histamine could be demonstrated in all regions of the stomach, in thyroid gland and thymus.

3. In the corpus and pylorus of the stomach of guinea pigs histamine is strongly catabolized to the extent of 50% by diamin oxidase and histamine methyltransferase. This could be demonstrated in experiments with inhibitors of these enzymes, i.e. aminoguanidine respectively *p*-CMB and chlorpromazine.

4. At pH 7.0 decarboxylation of histidine in rats is high in all tissues of the upper digestional tract, especially in the stomach, thyroid gland and submaxillary gland. At pH 8.0 histidine is strongly decarboxylated only in extracts of the tongue.

5. The assay of histidine decarboxylase in tissues of the guinea pigs at pH 7.0 should be performed in the presence of 1.25×10^{-4} M aminoguanidine and 5×10^{-4} M *p*-CMB respectively chlorpromazine. At pH 8.0 aminoguanidine prevents the catabolism of histamine sufficiently, whereas *p*-CMB inhibits the unspecific HDC. The specific HDC of the stomach of the rat is also completely inhibited by 5×10^{-4} M *p*-CMB.

6. The specific and unspecific HDC in tissues of guinea pig are characterized by pH-optimum, inhibition respectively activation by benzene, inhibition by α -methylhistidine and α -methyl dopa.

7. The difficulties of the assay of histidine decarboxylases in homogenates and crude extracts are discussed.

Key-Words: Histamine — Histidine Decarboxylase — Upper Digestional Tract — Man — Dog — Rodents.

Zusammenfassung. 1. Von den untersuchten Organen des oberen Verdauungstrakts haben Zunge, Oesophagus und Magen bei Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte den höchsten Histamingehalt.

2. Histidindecaboxylierung läßt sich beim Meerschweinchen bei pH 7,0 in Extrakten vor allem aus Magenfundus und Oesophagus, bei pH 8,0 aus Magenfundus, -corpus und -pylorus sowie aus Schilddrüse und Thymus nachweisen.

3. Histamin wird vor allem in Homogenaten von Corpus und Pylorus des Meerschweinchenmagens stark umgesetzt. Diaminoxidase und Histaminmethyltransferase sind nur zu 50% dafür verantwortlich, was sich in Versuchen mit

Hemmstoffen dieser Enzyme, Aminoguanidin bzw. *p*-Chlormercuribenzoat und Chlorpromazin nachweisen ließ.

4. Bei der Ratte ist die Histidindecaboxylierung in Extrakten aus den Organen des oberen Verdauungstraktes bei pH 7,0 ausnahmslos stark; am größten bei Magen, Schilddrüse und Speicheldrüse. Bei pH 8,0 findet man nur in der Zunge eine starke Decarboxylierung.

5. In Meerschweinchenorganen gelingt der Nachweis der Histidindecaboxylierung bei pH 7,0 am besten in Gegenwart von $1,25 \times 10^{-4}$ M Aminoguanidin und 5×10^{-4} M *p*-Chlormercuribenzoat oder Chlorpromazin. Bei pH 8,0 genügt Aminoguanidin allein, da *p*-Chlormercuribenzoat die unspezifische HDC hemmt. Beim Rattenmagen wird durch 5×10^{-4} M *p*-CMB auch die spezifische HDC zu 100% gehemmt.

6. Durch pH-Optimum, Verhalten gegenüber Benzol, α -Methyl dopa und α -Methylhistidin werden die gefundenen Enzyme als spezifische und unspezifische HDC charakterisiert.

7. Die Problematik der Aktivitätsbestimmung der Histidindecaboxylasen in Homogenaten und Rohextrakten wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Histamin — Histidindecaboxylasen — oberer Verdauungstrakt — Mensch — Hund — Nagetiere

In früheren Untersuchungen haben wir Histamin und Histidindecaboxylasen in Extrakten aus Speicheldrüsen, Schilddrüse, Thymus und Magen verschiedener Säugetiere nachgewiesen (WERLE u. LORENZ, 1964; WERLE u. LORENZ, 1966; LORENZ u. WERLE, 1967; LORENZ et al., 1967). Die wirkliche Aktivität der Histidindecaboxylasen konnte dabei nur gemessen werden, wenn der weitere Umsatz von Histamin wirksam verhindert wurde (LORENZ et al., 1967), wobei es im allgemeinen nicht genügte, nur die Diaminoxidase zu hemmen. Bei Organextrakten von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Maus ist es wichtiger, die Histaminmethyltransferase auszuschalten (SCHAYER, 1959), z. B. durch Zusatz von Chlorpromazin oder *p*-CMB (LINDAHL, 1958). In der vorliegenden Arbeit werden weitere Befunde aus dem Gebiet des oberen Verdauungstraktes mitgeteilt.

Methodik

1. Untersuchungsmaterial und Abkürzungen

HDC Histidindecaboxylase (L-Histidin-Carboxylase EC 4.1.1.22), aus Rohextrakten durch Homogenisieren 1:2 mit bidest. Wasser und Zentrifugieren gewonnen (LORENZ u. WERLE, 1967); DAO Diaminoxidase (Diamin: O₂-Oxydoreduktase EC 1.4.3.6), HMT Histaminmethyltransferase (EC 2.1.1.8), PALP Pyridoxalphosphat (Fluka), AG Aminoguanidin (Schuchardt, München), *p*-CMB *p*-Chlormercuribenzoat (Roth, Karlsruhe). CPR (Chlorpromazin) verdanken wir den Farbenfabriken Bayer, α -Methyl dopa und α -Methylhistidin der Firma Merck, Sharp & Dohme, New Jersey.

2. Verwendete Gewebe

Menschliches Obduktionsmaterial von 25—50jährigen, männlichen Verkehrstoten¹. Organe von 2—3jährigen männlichen Bastarddackeln. Die Tiere wurden

¹ Dem Gerichtsmedizinischen Institut der Universität München danken wir für die Überlassung der menschlichen Organe.

nach 12 Std Fasten mit Pernocton betäubt und dann entblutet. Organe von weiblichen Meerschweinchen und weiblichen Ratten aus etwa gleichaltrigen Würfen derselben Zucht. Die Tiere wurden nach 12 Std Fasten mit Äther betäubt und durch Herzincision entblutet. Bei der Zunge des Hundes wurde Schleimhaut von Muskulatur durch Abschaben getrennt. Magenmucosa und -muscularis wurden im Bereich der Submucosa voneinander abgezogen (histologisch gesichert!).

3. Histaminbestimmung

Der Histamingehalt wurde nach SHORE et al. (1959) in der Modifikation von BURKHALTER (1962) bestimmt. Die fluorometrischen Meßergebnisse stimmten mit gelegentlich am isolierten Meerschweinchenileum durchgeführten Parallelbestimmungen für alle Organe überein. Die dem Histamin zugeschriebene Aktivität wurde in diesen Versuchen durch 1–5 µg Antistin/12 ml Badflüssigkeit vollständig gehemmt. Der Histamingehalt der Organe wird ausgedrückt in Mikrogramm Histamindihydrochlorid/g Frischgewicht.

4. Ansätze zur Histidindecaboxylasebestimmung (Tab.1)

Tabelle 1. Testmischung zur Bestimmung der Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase (pH 7,0)

Hauptgefäß	0,8 ml	Rohextrakt	0,27 g Gewebe
	1,5 ml	Phosphatpuffer	pH 7,0, 0,4 M, Na ₂ HPO ₄ /KH ₂ PO ₄
	0,1 ml	Aminoguanidin	Endkonz. 1,3 · 10 ⁻⁴ M
Seitengefäß	0,1 ml	p-CMB	Endkonz. 5,0 · 10 ⁻⁴ M
	0,5 ml	L-Histidin	Endkonz. 1,0 · 10 ⁻² M

Inkubation in der Warburgapparatur, Temperatur 37° C, Stickstoffatmosphäre, Endvolumen 3,0 ml, alle Reagentien in bidest. Wasser gelöst. Reaktionsstop mit 0,5 ml 3 N Perchlorsäure, Histaminbestimmung siehe oben. Zur Bestimmung der unspezifischen HDC bei pH 8,0 wurde p-CMB durch 20 mg Benzol ersetzt und Phosphatpuffer pH 8,0 verwendet.

Proteinbestimmung. Nach WEICHSELBAUM (1946). Bei der Schilddrüse wird auf celluläres Protein bezogen, das nur 1/3 des Gesamtproteins beträgt (GRAB, 1933).

Definitionen. Nullwert (NW) ist der Histaminwert in Ansätzen mit säureinaktiviertem Enzym und Substratzusatz, Leerwert (LW) der mit intaktem Enzym ohne Substratzusatz, also nur mit endogenem Substrat, Hauptwert (HW) der mit intaktem Enzym und Substratzusatz [bis zur Substratsättigung (TELFORD u. WEST, 1961)].

Die Enzymaktivität wird ausgedrückt in pmol Histaminzuwachs/mg Protein und 3 Std. Die Umrechnung in die alte Definition Mikrogramm Histaminbildung/g Gewebe und 3 Std erfolgt nach der Gleichung:

$$\text{pmol/mg Protein} = \frac{\mu\text{g/g}}{\text{mg Protein/g}} \cdot 5450.$$

Der Faktor kommt durch das Molekulargewicht von Histamindihydrochlorid (185) zustande. 1 µg = 5450 pmol Histamindihydrochlorid. Der Histaminzuwachs bei Substratsättigung errechnet sich aus der Differenz von Haupt- und Nullwert, nicht von Haupt- und Leerwert, da früher gezeigt wurde, daß aus endogenem Histidin entstehendes Histamin im Leeransatz die Aktivität meist viel zu niedrig erscheinen läßt (WERLE u. LORENZ, 1966). Der Histaminzuwachs aus der Decarb-

oxygenierung von endogenem Histidin errechnet sich aus der Differenz von Leer- und Nullwert; er wurde bestimmt, da die geringe Substratkonzentration etwa derjenigen entspricht, die bei verschiedenen Isotopenmethoden verwendet wird (KAHLSON, 1962; SCHAYER et al., 1955). Negative Leerwerte kennzeichnen den Histaminumsatz, der trotz genügender Hemmstoffkonzentrationen für die DAO und HMT noch auftritt, bedingt durch noch unbekanntem Umsatz des Histamins (LORENZ u. WERLE, 1967).

Ergebnisse

1. Histamingehalt in Organen des oberen Verdauungstraktes

Außer dem *Magen* enthalten *Zunge* und *Oesophagus* aller Species große Histaminmengen. Im Magen von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Kaninchen (WERLE u. LORENZ, 1964) findet sich Histamin überwiegend im Fundus- und Corpusbereich, wo auch die meisten Belegzellen vorkommen (PLENK, 1932). Beim Meerschweinchen fällt der hohe Histamingehalt im *Pylorus* auf. Die Unterschiede im Histamingehalt der Organe bei den einzelnen Species stehen nicht in Beziehung zum Mastzellgehalt (SELYE, 1965).

Tabelle 2. *Histamingehalt in Organen des oberen Verdauungstraktes von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte*
 Mittelwert ± Standardabweichung der Histamingehalte in Mikrogramm/Gramm Gewebe. Einteilung des Magens nach Plenk (1932). Es wurden jeweils von ein und demselben Individuum alle aufgeführten Organe entnommen. n = Anzahl der untersuchten Organe

Organe	Mensch	Hund	Meerschweinchen	Ratte
Zunge	7,3 ± 0,8		6,0 ± 1,5	7,7
Schleimhaut		12,1 ± 2,9		
Muskulatur		13,5 ± 3,5		
Submandibularis	3,5 ± 0,7	19,9 ± 1,5	4,2 ± 0,6	31,0
Schilddrüse	1,5 ± 0,4	2,2 ± 0,9	24,1 ± 4,1	32,0
Thymus	1,1	13,4 ± 3,9	4,9 ± 1,2	21,4
Oesophagus			8,9 ± 1,1	39,0
oberer Teil	10,1 ± 3,2	14,0 ± 2,3		
unterer Teil	17,8 ± 3,1	18,2 ± 1,0		
Magen				39,0
Fundus	11,0 ± 0,6	83,0 ± 16,0	7,8 ± 2,4	
Corpus	17,3 ± 3,0	88,0 ± 17,0	12,7 ± 1,9	
Pylorus	5,3 ± 2,1	53,0 ± 10,0	12,5 ± 1,4	
n	3	6	30	8

2. Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt des Meerschweinchens (Tab. 3)

Der Bezug der Enzymaktivität auf Protein verdeutlicht die hohe Konzentration der HDC im *Magen*. Bei pH 7,0, dem Optimum der spezifischen HDC, findet sich nur in *Fundus* und *Oesophagus* eine starke

Tabelle 3. *Histidindecaboxylierung durch Extrakte aus Organen des oberen Verdauungstraktes des Meerschweinchens bei pH 7,0 und 8,0*

Enzymaktivität in pmol Histaminzuwachs/mg Protein/3 Std. Bezugswert ist der Nullwert. Mittelwert \pm Standardabweichung. 30 Versuchstiere; Organe von je 10 Tieren gemischt. Sonstige Bedingungen siehe Methodik

Organe	Protein mg/g	pH 7,0		pH 8,0	
		LW	HW	LW	HW
Zunge	178	- 16 \pm 16	55 \pm 11	—	16 \pm 6
Submandibularis	263	8 \pm 14	16 \pm 16	- 22 \pm 6	6 \pm 3
Schilddrüse	133	-108 \pm 40	16 \pm 8	33 \pm 6	55 \pm 6
Thymus	143	- 11 \pm 8	38 \pm 33	- 49 \pm 38	60 \pm 27
Oesophagus	150	22 \pm 22	324 \pm 180	- 44 \pm 109	16 \pm 16
Magen					
Fundus	80	27 \pm 190	245 \pm 136	80 \pm 202	229 \pm 98
Corpus	84	-174 \pm 22	33 \pm 22	-158 \pm 136	223 \pm 98
Pylorus	60	-169 \pm 22	27 \pm 11	-223 \pm 60	354 \pm 88

Aktivität, bei pH 8,0, dem Optimum der unspezifischen HDC, im Bereich *aller Magenabschnitte*. Die Ergebnisse sprechen auf Grund der Aktivität bei pH 7,0 bzw. 8,0 (LORENZ, 1965; WEISSBACH et al., 1960; WERLE u. LORENZ, 1966) für eine spezifische HDC in Zunge, Oesophagus und Magenfundus, für eine unspezifische in allen Magenabschnitten, ferner in Schilddrüse und Thymus. Der starke Abfall der Histaminwerte im Leeransatz von etwa 25% des Nullwertes, der vor allem in Extrakten von Pylorus und Corpus stattfindet, kann durch die Hemmstoffe Aminoguanidin, *p*-CMB und Chlorpromazin allein oder in Kombination auch in hohen Konzentrationen (LORENZ u. WERLE, 1967) nicht verhindert werden. Ohne Zusatz dieser Stoffe beträgt der Abfall der Histaminwerte sogar 50%; 25% des Histamins dürften daher durch DAO und HMT umgesetzt werden. Histamin wird also durch Gewebe des Meerschweinchenmagens gut meßbar abgebaut, im Gegensatz zu Befunden bei anderen Species (CODE, 1956, 1965).

Außer DAO und HMT müssen andere Enzyme, wahrscheinlich Enzyme der Transaminierung (ITO et al., 1960), der Acetylierung (ТАВОВ, 1966) und der Nucleotidbildung (ALIVISATOS, 1966) für den Histaminumsatz verantwortlich gemacht werden, für die es in Ansätzen zur Decarboxylasebestimmung noch keine Hemmstoffe gibt.

3. *Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt der Ratte*

Negative Werte treten dabei nicht auf. Da bei der Ratte Histamin fast ausschließlich durch oxydative Desaminierung umgesetzt wird (BJURÖ, 1963; SCHAYER, 1959), ist in Gegenwart von Aminoguanidin auch im Leeransatz Histaminbildung aus endogenem Substrat nachweisbar. Bei allen geprüften Organextrakten ist die Decarboxylierung

Tabelle 4. *Histidindecaboxylierung durch Extrakte aus Organen des oberen Verdauungstraktes der Ratte bei pH 7,0 und pH 8,0*

Enzymaktivität in $\mu\text{mol/mg Protein/3 Std.}$ Bezugswert ist der Nullwert. Sonstige Bedingungen siehe Methodik. Auch bei pH 7,0 wurde nur Aminoguanidin zugesetzt. Histaminwerte von einer Doppelbestimmung der vereinigten Organe von 8 Tieren

Organe	Protein mg/g	pH 7,0		pH 8,0
		LW	HW	HW
Zunge	40	164	398	1360
Submandibularis	165	235	398	65
Schilddrüse	35	474	654	0
Thymus	96	186	404	207
Oesophagus	48	0	567	0
Magen	81	268	1360	202

bei pH 7,0 stark, am stärksten in *Magen und Schilddrüse*. Bei pH 8,0 findet man nur im *Zungenextrakt* eine starke Decarboxylierung. Die Befunde sprechen also für eine *spezifische* HDC in allen untersuchten Organen und eine *unspezifische* HDC in der Zunge, Thymus und Magen.

4. Abgrenzung der spezifischen von der unspezifischen HDC in Organextrakten des Meerschweinchens

Bei den erwähnten Organextrakten des Meerschweinchens findet man bei pH 7,0 in Gegenwart von *p*-CMB und AG höhere Decarboxylierungsraten als in Abwesenheit dieser Stoffe. Bei pH 8,0 wird die Decarboxylierung in Gegenwart von *p*-CMB verhindert. *p*-CMB hemmt die unspezifische Histidindecaboxylase (LORENZ et al., im Druck) und kann zur Differenzierung der beiden Enzyme beim Meerschweinchen verwendet werden. Überraschenderweise hemmt *p*-CMB auch die spezifische HDC des Rattenmagens, und zwar $5 \cdot 10^{-4}$ M bereits zu 100%. Die spezifische HDC des Rattenmagens unterscheidet sich daher von der spezifischen HDC der Schweine- und Rinderschilddrüse und der in Meerschweinchenorganen.

Durch Benzol wird bei pH 7,0 die Histidindecaboxylierung in allen Magenabschnitten des Meerschweinchens zu 60–100% gehemmt, bei pH 8,0 dagegen bis zu 600% aktiviert.

Bei pH 7,0 hemmt α -Methylhistidin ($5 \cdot 10^{-2}$ M) in allen Magenabschnitten zu 100%, $1 \cdot 10^{-3}$ M α -Methyldopa ist ohne Wirkung. Bei pH 8,0 wird die Decarboxylierung durch α -Methyldopa, nicht aber durch α -Methylhistidin gehemmt. Damit sind die bei pH 7,0 bzw. 8,0 wirkenden Decarboxylasen der untersuchten Organe im Sinne von WEISSBACH et al. (1960) eindeutig als spezifische und unspezifische HDC charakterisiert.

Bei Extrakten aus Meerschweinchenorganen hemmt Chlorpromazin, ein wirksamer Hemmstoff der HMT, in $1 \cdot 10^{-3}$ M Konzentration beide Decarboxylasen, die unspezifische HDC zu 25%, die spezifische HDC zu 100%. $5 \cdot 10^{-4}$ M eignet es sich als Hemmstoff für die HMT zur Bestimmung beider Decarboxylasen.

Diskussion

1. Zum Vorkommen der spezifischen Histidindecarboxylase

Nach neueren Untersuchungen verschiedener Autoren (DAWSON et al., 1965; TELFORD, 1965) sollen Meerschweinchenorgane *nur die unspezifische Histidindecarboxylase* enthalten, der auf Grund ihrer hohen Michaeliskonstante *in vivo* keine Bedeutung im Histaminstoffwechsel zukommen soll (SCHAYER, 1959, 1966). Dies würde bedeuten, daß das Histamin der Meerschweinchenorgane aus dem Darmlumen stammt. Auch bei Hund und Katze (WATON, 1964) und beim Menschen konnte spezifische HDC von nennenswerter Stärke nicht nachgewiesen werden. Die endogene Histaminbildung käme danach nur bei der Ratte in Betracht, bei der eine hochaktive HDC seit langem nachgewiesen ist (SCHAYER, 1957).

Demgegenüber wurde aber, vor allem in unserem Laboratorium, in jüngster Zeit eine recht aktive spezifische HDC in Organen von Rind (WERLE u. LORENZ, 1966), Schwein (LORENZ u. WERLE, 1967; LORENZ et al., unveröffentlicht; WERLE u. LORENZ, 1966), Hund (LORENZ et al., 1967; LORENZ et al., unveröffentlicht; WERLE u. LORENZ, 1966), Katze (ERJAVEC et al., 1967), Kaninchen (WERLE u. LORENZ, 1964), Maus (ROSENGREN, 1962; SMITH u. CODE, 1967) und auch beim Menschen (LINDBERG et al., 1963; LORENZ et al., 1967) festgestellt. Wie in dieser Arbeit beschrieben, gelingt es mit Hilfe von Hemmstoffen der Histaminmethyltransferase (*p*-CMB und Chlorpromazin) auch beim *Meerschweinchen* in verschiedenen Organen das spezifische Enzym nachzuweisen, vor allem in Magen und Submandibularis, in denen die Bedeutung von Histamin als physiologischer Stimulator der Sekretion mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen wird (BRODIE et al., 1966; CODE, 1956; CODE, 1965; ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1967; WERLE u. LORENZ, 1966). So ist durch Injektion der Antihistaminica Phenergan, Antistin, Benadryl, Thephorin und Hibernon in die A. maxillaris externa die parasymphatisch induzierte Speichelsekretion *spezifisch* hemmbar (LORENZ et al., 1967). Dabei erwies es sich, daß die spezifische HDC der Submandibularis von Katze (ERJAVEC et al., 1967) und Hund (LORENZ et al., unveröffentlicht) durch einen Sekretionsreiz, ausgelöst z. B. durch Pilocarpin, induziert werden kann, ähnlich wie die spezifische HDC des Rattenmagens (KAHLSON et al., 1963) und der Capillarendothelien (SCHAYER, 1966).

2. Zur Problematik der Bestimmung der HDC-Aktivität in Gewebshomogenaten und -extrakten

Wird bei der Bestimmung der HDC-Aktivität in Organhomogenaten und -extrakten das entstandene Histamin zugrunde gelegt, so werden in verschiedenen Organen von Meerschweinchen, Hund, Katze und Mensch in Gegenwart von Aminoguanidin zu niedrige Werte erhalten. Denn außer der DAO setzen noch eine Reihe anderer Enzyme Histamin um. In solchen Fällen kann versucht werden, die wirkliche Aktivität der HDC durch Zusatz von Hemmstoffen anderer Enzyme des Histaminumsatzes zu erfassen, wobei die HDC-Aktivität nicht wesentlich beeinträchtigt werden darf. In Gegenwart von *p*-CMB oder Chlorpromazin als Hemmstoffen der HMT gelingt es tatsächlich, in verschiedenen Organen den Umsatz des gebildeten Histamins vollständig zu verhindern (LORENZ u. WERLE, 1967; WERLE u. LORENZ, 1966).

Es gibt aber Organe, in denen trotz der Hemmung der DAO und der HMT noch ein bedeutender Histaminumsatz stattfindet (siehe oben). Solange noch keine Hemmstoffe bekannt sind, die diesen Histaminumsatz verhindern, kann die Decarboxylase-Aktivität nur angenähert bestimmt werden, eventuell unter Zuhilfenahme von Ansätzen, in denen nach Blockierung der Histidindecaboxylase (z. B. durch α -Methyldopa, Carbäthoxymethylthioimidazol und Semicarbazid) der Histaminverbrauch innerhalb der Versuchszeit bestimmt und bei der Decarboxylierungsrate berücksichtigt wird.

Auf keinen Fall darf bei Homogenaten oder Rohextrakten, wie bisher üblich, die Aktivität der HDC aus der Differenz der Histaminwerte von Haupt- und Leerwert errechnet werden, weil nach unseren Befunden (LORENZ u. WERLE, 1967; WERLE u. LORENZ, 1966) es dabei zu Fehlern bis zu 50% und mehr kommen kann. Auch die Verwendung von markiertem Histidin bringt keinen Vorteil, wenn dabei Histamin bestimmt wird (AURES u. CLARK, 1964). SMITH u. CODE (1967) wiesen bereits darauf hin, daß auch bei Einsatz von carboxyl-¹⁴C-markiertem Histidin der Histaminumsatz gehemmt werden muß.

Literatur

- ALIVISATOS, S. G. A.: Histamine-pyridine coenzyme interactions. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 18, S. 726. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.
- AURES, D., and W. G. CLARK: A rotating diffusion chamber for C¹⁴O₂ determination as applied to inhibitor studies on mouse mast cell tumor histidine decarboxylase. *Analyt. Biochem.* **9**, 35 (1964).
- BJURÖ, T.: Histamin metabolism in adrenalectomized rats. *Acta physiol. scand.* **60**, Suppl. 220, 61 (1963).
- BRODIE, B. B., M. A. BEAVEN, F. ERJAVEK, and H. L. JOHNSON: Uptake and release of H³-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).
- CODE, C. F.: Histamine and gastric secretion, CIBA foundation symp. on histamine, p. 189. London: Churchill 1956.
- Histamine and gastric secretion: a later look, 1955—1965. *Fed. Proc.* **24**, 1311 (1965).
- ERJAVEK, F., M. A. BEAVEN, and B. B. BRODIE: Uptake and release of H^3 -histamine in cat submaxillary gland. *Fed. Proc.* **26**, 237 (1967).
- DAWSON, W., D. V. MAUDSLEY, and G. B. WEST: Histamine formation in guinea pigs. *J. Physiol. (Lond.)* **181**, 801 (1965).
- GRAB, J.: Methoden zur Kolloidmessung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **172**, 586 (1933).
- ITO, R., T. ITO, and K. NAKAZAWA: Biochemical studies on histamine. *Nippon Univ. J. Med.* **2**, 259 (1960).
- KAHLSON, G.: Nascent histamine and methods of its estimation, *Congress Physiol. Leyden*, p. 856 (1962).
- E. ROSENGREN, D. SVAHN, and R. THUNBERG: Increased formation of histamine in the gastric mucosa elicited by gastrin and food intake. *J. Physiol. (Lond.)* **167**, 45 (1963).
- LINDAHL, K. M.: On the biological methylation of histamine. *Acta chem. scand.* **12**, 1690 (1958).
- LINDBERG, S., S. E. LINDELL, and H. WESTLING: Formation and inactivation of histamine by human fetal tissues in vitro. *Acta obstetr. gynec. Scand.* **42**, 49 (1963).
- LORENZ, W.: Histamin und Histidindecaboxylase im Zentralnervensystem und oberen Verdauungstrakt, S. 17. Dissertation, Universität München 1965.
- G. HAUBENSACK, M. HUTZEL u. E. WERLE: Unveröffentlicht.
- — — Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin und Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminika. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **257** 309 (1967).
- K. PFLEGER 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**, 38 (1967).
- — — Hemmung der Histidindecaboxylasen durch antithyreoidale Substanzen in vitro. (im Druck).
- , u. E. WERLE: Zur Bestimmung der spezifischen Histidindecaboxylase. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **348**, 319 (1967).
- PLENK, H.: *Handbuch der Mikroskop. Anat. des Menschen*, Bd. 5/11, S. 66. Berlin: Springer 1932.
- ROSENGREN, E.: Formation of histamine in the pregnant mouse. *Experientia (Basel)* **18**, 176 (1962).
- SCHAYER, R. W.: Histidine decarboxylase of rat stomach and other mammalian tissues. *Amer. J. Physiol.* **189**, 533 (1957).
- Enzymatic formation of histamine from histidine. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 18, S. 688. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.
- Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo. *Physiol. Rev.* **39**, 116 (1959).

- SCHAYER, R. W., K. J. DAVIES, and R. L. SMILEY: Binding of histamine in vitro and its inhibition by cortison. *Amer. J. Physiol.* **182**, 54 (1955).
- SELYE, H.: *The mastcells*. Washington: Butterworths 1965.
- 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).
- SMITH, R. D., and C. F. CODE: Histamine formation: Histidine decarboxylase determination using carboxyl-¹⁴C-labelled histidine. *Proc. Mayo Clin.* **42**, 104 (1967).
- TABOR, H.: In vitro metabolism of histamine (exclusive of diamine oxydase). *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. **18**, S. 684. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.
- TELFORD, J. M.: Formation of histamine in the guinea pig. *Biochem. Pharmacol.* **14**, 1713 (1965).
- , and G. B. WEST: The formation of histamine in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **13**, 75 (1961).
- WATON, N. G.: Uptake and formation of histamine by cat tissues. *J. Physiol. (Lond.)* **172**, 475 (1964).
- WEICHELBAUM, T. E.: Protein estimation by biuret method. *Amer. clin. Path.* **10**, 40 (1946).
- WEISSBACH, H., W. LOVENBERG, and S. UDENFRIED: Characteristics of mammalian histidine decarboxylating enzymes. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **50**, 177 (1960).
- WERLE, E., u. W. LORENZ: Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **338**, 251 (1964).
- — Histamin und Histidindecaboxylasen in Schilddrüse und Thymus. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1059 (1966).
- — Speicheldrüsensekretion nach Pilocarpin, Histamin und Kininen. *Arch. int. Pharmacodyn.* **161**, 477 (1966).

Prof. Dr. Dr. EUGEN WERLE
 Klinisch-Chemisches Institut
 der Chirurg. Universitäts-Klinik
 8000 München 15
 Nußbaumstraße 20