

Freier und Gesamthistamingehalt der Haut nach experimentell hervorgerufenen Verbrennungen*

I. Gyula Fazekas, Ferenc Kósa, Erzsébet Virágos-Kis und András Basch
Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)

Eingegangen am 20. November 1972

Free and Total Histamine Content of the Skin in Experimental Burn Injuries

Summary. On the back skin of rats burn injuries of third degree have been induced, involving 20% of the body surface. The changes of free and total histamine content in the burned and intact skin were examined by spectrofluorometric and biologic methods, at intervals from 1 min to 7 days. The difference between the burned and intact skin in free histamine content was significant by both methods. After burning the free histamine level elevation in the intact skin was moderate ($47.3 \pm 10.7\%$) and in the burned skin significant ($70.9 \pm 10.3\%$). In the burned skin region the highest free histamine level was at 6 hrs and on 2nd day $131.0 \mu\text{g}$ per gram, and $150.2 \mu\text{g/g}$ respectively. On the basis of the rise in the free histamine content the vital origin of the burn injuries are certainly provable.

Zusammenfassung. Auf der Rückenhaut von Ratten wurden Verbrennungen III. Grades, die sich über 20% der Körperoberfläche ausdehnten, herbeigeführt. Mit Hilfe des spektrofluorimetrischen und des biologischen Verfahrens untersuchten wir die Veränderungen des Gesamthistamingehaltes gebrannter und unversehrter Haut (von der 1 min an bis zum 7. Tag).

Der Unterschied zwischen dem Gehalt an freiem Histamin von gebrannter und unversehrter Haut erwies sich bei beiden Methoden als signifikant ($P < 0,001$). Auf die Verbrennung hin trat in der unversehrten Haut ein mäßiger Anstieg ($43,3 \pm 10,7\%$) und in der gebrannten Haut ein bedeutender Anstieg ($70,9 \pm 10,3\%$) des freien Histamins ein und erreichte nach 6 Std und am 2. Tag im Bereich der Verbrennung Maximalwerte ($131,0$ bzw. $150,2 \mu\text{g/g}$). Auf Grund des Anwachsendes des freien Histaminniveaus kann mit Sicherheit auf den vitalen Ursprung von Brandwunden geschlossen werden.

Key words: Histamingehalt, der Haut bei Verbrennungen — Hautverbrennungen, Histamingehalt — Verbrennungen, der Haut.

Im Mittelpunkt unserer vorhergehenden Veröffentlichungen stand die Untersuchung des freien Histamingehaltes verschiedener Wunden an menschlichem Material (1965, 1967 a, b, 1970 b, c, 1971 a, b) und im Tierexperiment (1970 a), als deren Ergebnis übereinstimmend mit den Untersuchungen anderer Autoren (Rae-kallio u. Mäkinen, 1966, 1969, 1970; Berg *et al.*, 1968, 1971 a, b) der freie Histamingehalt als geeignetes Beweismittel, daß Wunden zu Lebzeiten entstanden sind, betrachtet werden kann. Bei der Untersuchung von menschlichen Brandwunden (1970 a) stellten wir fest, daß auf Hitzeeinwirkung hin in der Haut eine fast vollständige Histaminfreisetzung erfolgt und infolgedessen der Gehalt an freiem Histamin annähernd gleich dem Gesamthistamingehalt ist. Da sich diese Form der Histaminliberation von der anderer Verletzungen (Epithelabschürfungen, Schnitt-

* Vorliegende Arbeit sei Prof. Dr. B. Mueller anlässlich seines 75. Geburtstages als Zeichen unserer Ehrerbietung gewidmet.

Rißwunden usw.) unterscheidet, bemühten wir uns, die Veränderung des Histamin-niveaus, das Verhältnis von freiem Histamin zum Gesamthistamin bzw. dessen zeitliche Abweichung an Hand von Tierexperimenten zu klären.

Nach Meinung von Berg *et al.* (1971 a) kann der Histamingehalt verletzter Haut sogar unter das normale Niveau absinken. Ihre Untersuchungen ergaben einen maximalen Anstieg des freien Histamins zuerst nach $\frac{3}{4}$ bis 1 Std und daraufhin nach 24 bzw. 48 Std. Wenig später folgte auf diese Spitzenwerte eine negative Phase (ein Absinken des freien Histamingehaltes). Demgemäß wies der Anstieg bzw. das Absinken des freien Histamin-niveaus einen Biphasencharakter auf. Diese zeitlichen Abweichungen lassen sich mit der Aktivität der Histidin-Decarboxylase (HDC) der Gewebe erklären (Werle u. Heitzer, 1938; Reid u. Shepherd, 1963; Kahlson, 1960 a, b, 1962, 1963 a, b, 1964, 1966; Schievelbein *et al.*, 1966; Levine u. Watts, 1966; Lorenz *et al.*, 1967 a, b, 1968, 1969 a, b; Kunze, 1970). Schayer *et al.* (1954, 1955, 1956, 1957, 1959, 1961, 1962, 1963 a, b) bewies mit Hilfe der Isotopentechnik, daß sich im „streßinduzierten“ Gewebe nach 6 Std als zweite Phase der Gewebereaktion die Aktivität der Histidin-Decarboxylase örtlich bis zu 500% erhöhen kann. Dieser Anstieg fällt zeitlich mit der Erhöhung der capillaren Permeabilität im Bereich der Verletzung zusammen. Dazu möchten wir bemerken, daß wir bei den Untersuchungen verschiedener Verletzungen nie ein Absinken des freien Histamins unter das normale Niveau beobachtet haben.

Vom Gesichtspunkt der gerichtsmedizinischen Praxis aus betrachtet ist es also von größter Wichtigkeit, den zeitlichen Ablauf der Histaminfreisetzung genau zu kennen (Friedrich, 1968; Luersen, 1971; Wagener, 1969), da über die Beweisführung hinsichtlich des vitalen Ursprungs der Verletzung hinaus (Lo Menzo *et al.*, 1964 a—c; Raekallio, 1960, 1961, 1964, 1965; Spector u. Willoughby, 1966) auf den Zeitpunkt der Entstehung von Verletzungen nur im Besitz genauer Kenntnisse hinsichtlich der Pathophysiologie des Histaminstoffwechsels (Dragstedt *et al.*, 1932; Bartosch *et al.*, 1932; Benditt *et al.*, 1963; Glaviano *et al.*, 1969; Graham *et al.*, 1955; Hellström u. Holmgren, 1950; Henningsen u. Zachariae, 1968; Hicks u. West, 1958; Hurley, 1964; Lewis, 1964; Riley, 1959) und dessen Mechanismus (Birke *et al.*, 1958; Brown *et al.*, 1959; Burkhalter, 1962; Clausen, 1962; Diamant u. Krüger, 1967; Levine, 1966; Ragan *et al.*, 1949; Räsänen, 1966; Schwartz *et al.*, 1969; Sjoerdsma *et al.*, 1957; Geese *et al.*, 1972; Halpern, 1956; Johnston u. Kahlson, 1967; Suzuki u. Glaviano, 1969; Telford u. West, 1961; Törö, 1942, 1971; Werle, 1956; Wilhelm u. Mason, 1960) geschlossen werden kann. Unsere vorliegenden Versuche an Ratten stellen weitere Angaben zum Pathomechanismus von Brandwunden dar.

Untersuchungsmaterial und Methode

Auf der Rückenhaut von 39 männlichen Wistar-Ratten im Gewicht von 200—250 g wurden auf etwa 20% der Körperoberfläche ausgedehnte Brandwunden III. Grades hervorgerufen. Die Tiere wurden 1, 5, 10 und 30 min; 2, 6, 12 und 24 Std sowie 3, 5, und 7 Tage nach der Verbrennung in Äthernarkose dekapitiert. Eine Kontrollgruppe diente zur Bestimmung des freien und Gesamthistamingehaltes der unversehrten Rückenhaut. Die Versuche wurden an Gruppen von jeweils 3 Ratten durchgeführt. Zur Bereitung der Gesamthistamin-extrakte aus der gebrannten und der unversehrten Haut desselben Tieres bedienten wir uns der von Barsoum u. Gaddum (1937 a, b) für Blut ausgearbeiteten und zur Herstellung der freien Histaminextrakte der von Gróf (1962 a—d) für Ratten- und Kaninchenhaut entwickelten Methode. Die quantitative Bestimmung des Histamins erfolgte mit Hilfe des Spectrofluorimeters (Opton Spektralfotometer PMQ II, Oberkochen) gemäß dem Verfahren von Shore *et al.* (1959) mit einer Aktivierung bei 360 m μ und einer Fluoreszenzmessung bei 450 m μ . Die Bestimmung des Histamingehaltes sowohl der unversehrten als auch der gebrannten Haut wurde unter Verwendung zweier Parallelen durchgeführt. Nur die wesentlichsten Schritte des Ver-

fahrens sollen hervorgehoben werden: Je 1 g gebrannter und unversehrter Haut wurde abgewogen, zerkleinert und 4 Std lang bei -20°C aufbewahrt, um die Enzymvorgänge zum Stillstand zu bringen. Die zur Bestimmung des freien Histamins excidierten Hautstückchen wurden mit 5 ml Tyrodelösung versetzt und blieben 24 Std bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Kühlschrank. Dann wurde die Tyrodelösung abgegossen, und zur Extrahierung des Gesamthistamins wurde zu demselben Untersuchungsmaterial 5 ml 10%ige Trichloressigsäure gegeben. Nach weiteren 24 Std nahmen wir je 2 ml von beiden Extrakten und bereiteten sie gemäß der Methode von Shore *et al.* (1959) für die spektrofluorimetrische Bestimmung auf. Die nach der letzten Phase der Extrahierung übrige Menge Materials wurde in zwei gleiche Teile geteilt: der eine wurde für die Bestimmung des Histamingehaltes verwendet, der andere diente zur Einstellung der „Blindprobe“. Parallel zu den Bestimmungen fanden innere (den Extrahierungsprozeß durchziehende) und äußere Histaminstandarde Anwendung, auf Grundlage derer der Histamingehalt der Haut bestimmt wurde.

Im zweiten Teil unseres Experiments wurden auf der Rückenhaut von 45 Ratten unter obenbeschriebenen Umständen Verbrennungen III. Grades herbeigeführt und dann die Tiere in Fünfergruppen 10, 20, 30, 40 und 50 min sowie 1, 1½ und 2 Std später dekapitiert. Die aus der Haut gewonnenen Extrakte bestimmten wir mit Hilfe der bei früheren Untersuchungen (1965, 1967, 1970, 1971) zur Anwendung gelangten biologischen Titration (an Hand der auf die Meerschweinchen-darmschlinge entfalteten, kontraktionenauslösenden Wirkung des Histamins). Zur mathematischen Auswertung der Ergebnisse erfolgte die Signifikanzuntersuchung (Students *t*-Test).

Ergebnisse

Der mittels spektrofluorimetrischem Verfahren ermittelte Gehalt an freiem und Gesamthistamin in gebrannter und unversehrter Rattenhaut ist in Tabelle 1 und graphisch in Abb. 1 dargestellt. Die Histaminkonzentration des Gewebes ist als absoluter Wert (in $\mu\text{g/g}$) angegeben, und auch das Verhältnis von freiem Histamin zum Gesamthistamin ist als prozentualer Wert hinzugefügt worden, da letzterer die auf die Verbrennung folgenden Veränderungen des Histaminniveaus der Haut wesentlich besser veranschaulicht (Tabelle 1, Abb. 2). Innerhalb von 7 Tagen nach der Verbrennung (während zu 12 Zeitpunkten Bestimmungen vorgenommen wur-

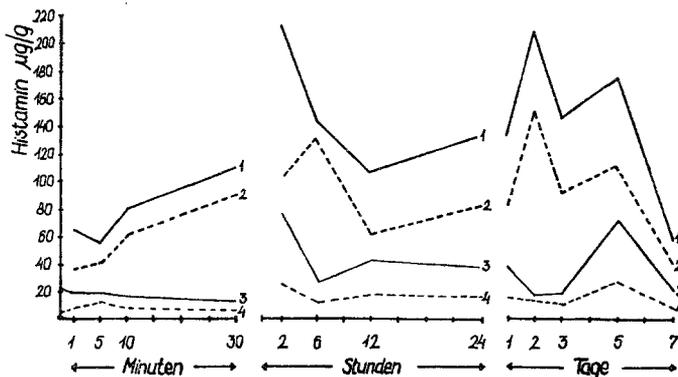


Abb. 1. Der Gehalt an freiem und Gesamthistamin in den Verbrennungswunden und der intakten Haut bei Ratten (spektrofluorimetrische Untersuchungen). 1. Kurve: Gesamthistamin der verbrannten Haut, 2. Kurve: freies Histamin der verbrannten Haut, 3. Kurve: Gesamthistamin der intakten Haut, 4. Kurve: freies Histamin der intakten Haut

Tabelle 1. Der Gehalt an freiem und Gesamthistamin in den Verbrennungswunden und in der intakten Haut bei den Ratten in verschiedener Zeit nach der Verbrennung in $\mu\text{g/g}$ (spektrofluorometrische Untersuchungen)

Zeit der Verbrennung	Verbrennte Haut			Intakte Haut			Prozentualer Unterschied im Gehalt von freiem Histamin			Prozentualer Unterschied im Gehalt von freiem Histamin		
	freies Histamin ($\mu\text{g/g}$)	Gesamthistamin ($\mu\text{g/g}$)	Mittelwert	freies Histamin ($\mu\text{g/g}$)	Gesamthistamin ($\mu\text{g/g}$)	Mittelwert	verbrennte Haut	intakte Haut	Minimum und Maximum	verbrennte Haut	intakte Haut	Minimum und Maximum
Unverbrannt (Kontrolle)	—	—	—	2,0—8,8	5,6	23,0	—	—	8,9—38,2	24,3	—	—
1 min	6,2—60,0	41,2—90,6	38,2	4,4—15,6	9,4	18,8	9,7—94,6	60,2	23,4—82,9	50,0	10,2	4,06 × 3,37 ×
5 min	23,8—47,8	36,2—94,2	40,6	5,2—14,8	11,6	19,2	43,7—87,8	74,6	27,0—77,0	60,4	14,2	3,50 × 2,83 ×
10 min	43,0—67,2	58,6—94,6	61,2	3,0—14,4	8,2	16,8	53,7—84,0	76,5	17,8—86,7	48,8	27,6	7,46 × 4,76 ×
30 min	48,2—98,6	56,6—142,4	89,2	3,4—7,8	5,6	12,2	45,7—93,5	84,6	27,8—63,9	45,9	38,7	15,92 × 8,63 ×
2 Std	55,4—208,0	110,4—240,0	102,8	20,2—36,4	27,0	76,8	26,1—98,2	76,8	26,3—47,3	35,1	41,7	6,02 × 2,75 ×
6 Std	120,4—136,0	120,6—159,8	131,0	5,8—20,2	11,8	27,2	84,7—95,7	92,2	21,3—74,2	43,3	48,9	11,10 × 5,22 ×
12 Std	49,8—104,6	93,4—121,8	63,2	8,4—25,0	17,0	41,4	46,6—97,9	59,1	20,2—60,3	41,0	18,1	3,71 × 2,57 ×
24 Std	57,0—107,4	99,8—171,6	80,8	8,8—21,0	15,6	37,8	43,5—81,9	61,6	23,2—55,5	41,2	20,4	5,17 × 3,46 ×
2 Tage	138,4—162,0	181,0—248,0	150,2	12,1—13,9	13,0	18,2	66,6—77,9	72,3	66,4—76,3	71,4	0,9	11,55 × 11,41 ×
3 Tage	71,8—108,0	131,0—156,6	89,9	9,2—11,0	10,1	18,3	49,9—75,0	62,5	50,2—60,1	55,8	6,7	8,90 × 7,86 ×
5 Tage	77,2—164,0	128,2—239,0	113,0	20,4—37,8	27,6	72,2	44,7—95,0	65,3	28,2—52,3	38,1	27,2	4,09 × 2,39 ×
7 Tage	20,4—54,8	42,4—75,2	37,8	2,8—12,0	7,4	19,8	35,1—94,4	65,1	14,1—60,6	37,3	27,8	5,10 × 2,92 ×
Mittelwert (\bar{x})	—	—	83,1	11,6	31,5	70,9	—	—	—	—	—	—
Streuung (s)	± 36,8	± 55,1	± 6,4	± 6,4	± 23,4	± 10,3	± 10,3	± 10,7	± 10,7	± 10,7	± 10,7	± 10,7
Mittel fehler ($s\bar{x}$)	± 10,6	± 15,9	± 1,9	± 1,9	± 6,8	± 2,97	± 2,97	± 3,1	± 3,1	± 3,1	± 3,1	± 3,1
Signifikanz	P < 0,001; „f“ = 6,6			P < 0,001; „f“ = 5,28			P < 0,001; „f“ = 5,45			P < 0,001; „f“ = 5,45		
(Student-scher t-Test)	P < 0,001; „f“ = 5,28			P < 0,001; „f“ = 5,28			P < 0,001; „f“ = 5,45			P < 0,001; „f“ = 5,45		

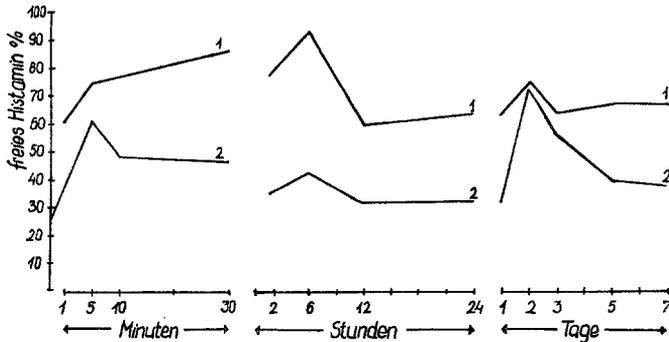


Abb. 2. Prozentuale Differenz der Verbrennungswunden und intakter Haut am freien Histamin bei Ratten (spektrofluorimetrische Untersuchungen). 1. Kurve: verbrannte Haut, 2. Kurve: intakte Haut

den) konnten wir auch bemerkenswerte Veränderungen des Gesamthistamingehaltes beobachten. Der Gesamthistamingehalt unversehrter Haut sank innerhalb der ersten $\frac{1}{2}$ Std im Vergleich zum Ausgangswert etwas ab (von 23 auf $12,2 \mu\text{g/g}$). Nach 2 Std stieg er auf $76,8 \mu\text{g/g}$, und 12, 24 Std und 5 Tage später ergaben sich wieder recht hohe Werte.

Das freie Histamin der Rückenhaut ungebrannter Kontrolltiere machte nur 24% des Gesamthistamins aus. Im Gegensatz dazu konnte auch in der unversehrten Haut der verletzten Tiere eine gewisse Erhöhung (von 24,3 auf maximal 60,4%) während der Untersuchungsperiode festgestellt werden.

Tabelle 2. Die Verhältnisse zwischen dem Gehalt an freiem und Gesamthistamin in verbrannter und intakter Haut von Ratten^a

	Verbrannte Haut		Intakte Haut		Verbrannte Haut		Intakte Haut	
	freies Histamin ($\mu\text{g/g}$)	Gesamthistamin ($\mu\text{g/g}$)	freies Histamin ($\mu\text{g/g}$)	Gesamthistamin ($\mu\text{g/g}$)	freies Histamin mehr	Gesamthistamin mehr	freies Histamin weniger	Gesamthistamin weniger
Unverbrannt (Kontrolle)	—	—	5,6	23,0	—	—	0,24	1,0
1 min	38,2	63,4	9,4	18,8	2,03	3,37	0,50	1,0
5 min	40,6	54,4	11,6	19,2	2,11	2,83	0,60	1,0
10 min	61,2	80,0	8,2	16,8	3,64	4,76	0,49	1,0
30 min	89,2	105,4	5,6	12,2	7,31	8,6	0,46	1,0
2 Std	102,8	211,8	27,0	76,8	1,33	2,75	0,35	1,0
6 Std	131,0	142,0	11,8	27,2	4,81	5,22	0,43	1,0
12 Std	63,2	106,8	17,0	41,4	1,53	2,57	0,41	1,0
24 Std	80,8	131,0	15,6	37,8	2,18	3,46	0,41	1,0
2 Tage	150,2	207,7	13,0	18,2	8,25	11,41	0,71	1,0
3 Tage	89,9	143,9	10,1	18,3	4,91	7,86	0,55	1,0
5 Tage	113,0	172,6	27,6	72,2	1,56	2,39	0,38	1,0
7 Tage	37,8	58,0	7,7	19,8	1,91	2,93	0,37	1,0
Mittelwert (\bar{x})					3,46	4,80	0,47	
Streuung (s)					$\pm 2,36$	$\pm 3,0$	$\pm 0,2$	

^a Der Gehalt an Gesamthistamin der intakten Haut ist eine Meßeinheit.

Der Anstieg des freien Histaminniveaus war in gebrannter Haut wesentlich steiler als in unversehrter. Schon in der 1. min konnte in den Brandwunden ein Histamingehalt von 60,2% in Form von freiem Histamin nachgewiesen werden, und in der 30. min hatten sich schon 84,6% des Histamins aus der Gewebebindung gelöst. Nach 6 Std erreichte das freie Histamin den Höchstwert von 92,2% (Minimalwert: 87,7%, Maximalwert: 95,7%), was fast als vollständige Histaminfreisetzung angesehen werden kann. Hierzu sei bemerkt, daß der prozentuale Durchschnittswert des freien Histaminniveaus von *gebrannter Haut* $70,9 \pm 10,3$ betrug, während die *unversehrten* Hautstellen derselben Tiere während der Untersuchungsperiode einen Durchschnittswert von $47,35 \pm 10,7$ aufwiesen. In der vorletzten Spalte der Tabelle 1 ist der prozentuale Unterschied zwischen dem *freien Histamingehalt gebrannter Haut* und dem der *unversehrten Haut* desselben Tieres bzw. der periodisch ermittelte Anstieg (Überschuß) von freiem Histamin nach Verbrennung angegeben. In der letzten Spalte wird das Verhältnis von freiem zum Gesamthistamingehalt in gebrannter und unversehrter Haut dargestellt. Demnach ist der freie Histamingehalt von gebrannter Haut 3—5mal höher als der der unversehrten Haut desselben Tieres. 30 min nach der Verbrennung beträgt der freie Histamingehalt das 15,9fache, und 6 Std später ist eine 11,1fache Erhöhung zu registrieren. Im unteren Teil der Tabelle 1 ist der Mittelwert und die Streuung des Gesamthistamingehaltes angegeben.

Es zeigt sich, daß die Differenz zwischen den freien Histaminniveaus und den Gesamthistaminniveaus von gebrannter und unversehrter Haut Signifikanz aufweist ($P < 0,001$). Wir dehnten die Signifikanzuntersuchung auch auf den prozentualen Unterschied des freien Histamingehaltes von gebrannter und unversehrter Haut aus, welche ebenfalls positiv ausfiel ($P < 0,001$).

Tabelle 2 gibt das Verhältnis des freien Histamingehaltes zum Gesamthistamingehalt in gebrannter und unversehrter Haut wieder. Als Grundeinheit nahmen wir den Gesamthistamingehalt unversehrter Haut und gaben im Verhältnis dazu an, um wieviel höher freier und Gesamthistamingehalt in gebrannter Haut nachgewiesen werden konnte.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Angaben erlangten wir auf Grund der Titration im Meerschweinchendarm (Magnus-Versuch). Bei dieser Versuchsreihe fanden die Untersuchungen zu 9 Zeitpunkten (5, 10, 20, 30, 40, 50 min und 1, $1\frac{1}{2}$, 2 Std) in Intervallen von 5 min bis 2 Std statt. Die Ergebnisse erhielten wir an Hand von Versuchen an 45 Ratten, die in Fünfergruppen zur Anwendung gelangten. Der Gesamthistamingehalt gebrannter und unversehrter Haut war zu den Zeitpunkten der Untersuchungen annähernd gleich, wobei die Intervalle von 40 und 50 min eine Ausnahme darstellten, da zu diesen Zeitpunkten der Gesamthistamingehalt der unversehrten Haut um etwa ein Fünftel bzw. ein Sechstel niedriger lag als der der gebrannten Haut desselben Tieres. Der Gesamthistamingehalt der unversehrten Haut betrug nach den ersten 5 min 53,1 $\mu\text{g/g}$, erreichte nach 30 min den Höchstwert von 60,0 $\mu\text{g/g}$ und sank daraufhin gleichmäßig ab. Nach dem Verlauf von 2 Std konnten nur noch 35,0 $\mu\text{g/g}$ nachgewiesen werden. Der Gesamthistamingehalt der gebrannten Haut betrug nach den ersten 5 min 52,2 $\mu\text{g/g}$. 30, 40 und 50 min später war er auf 60,0, 60,2 bzw. 66,1 $\mu\text{g/g}$ gestiegen, und im weiteren Verlauf lag er zwischen 39,6 und 38,4 $\mu\text{g/g}$ (Abb. 3).

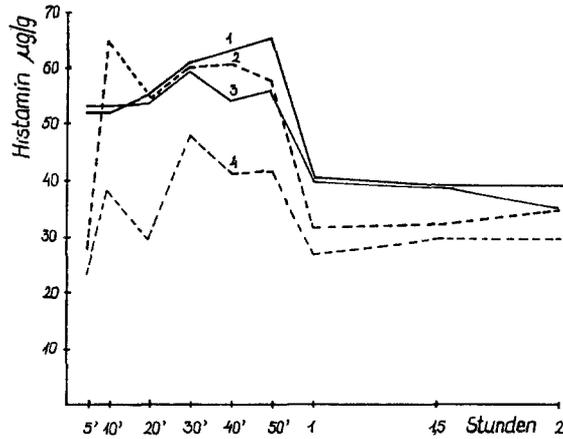


Abb. 3. Der Gehalt an freiem und Gesamthistamin in den Verbrennungswunden und der intakten Haut bei Ratten (biologische Untersuchungen). 1. Kurve: Gesamthistamin der verbrannten Haut, 2. Kurve: freies Histamin der verbrannten Haut, 3. Kurve: Gesamthistamin der intakten Haut, 4. Kurve: freies Histamin der intakten Haut

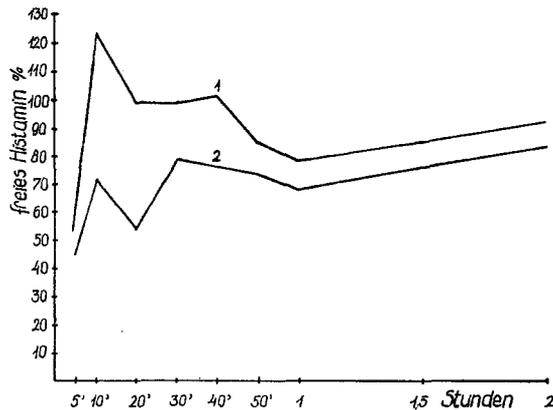


Abb. 4. Prozentuale Differenz der Verbrennungswunden und intakter Haut am freien Histamin bei Ratten (biologische Untersuchungen). 1. Kurve: verbrannte Haut, 2. Kurve: intakte Haut

In den ersten 5 min nach der Verbrennung ließ sich mittels biologischer Titration keine wesentliche Veränderung des freien Histamingehaltes nachweisen; in der unversehrten Haut war er zu 44,9% und in der gebrannten zu 52,9% vorhanden. Jedoch 10 min nach der Verbrennung erreichte die Konzentration des freien Histamins der gebrannten Haut den Wert des Gesamthistamins oder stieg sogar darüber hinaus. (Dazu soll gesagt sein, daß die Gesamthistaminbestimmung in diesem Falle an verschiedenen Hautstückchen erfolgte und sich auch dadurch ein Wert des freien Histamins ergeben konnte, der über dem des Gesamthistamins lag!)

Der freie Histamingehalt der gebrannten Haut war zwischen der 20. und 40. min annähernd gleich der Gesamthistaminkonzentration (d. h., das Histamin der Haut

hatte sich gänzlich aus seiner Bindung gelöst). Nach 50 min betrug das freie Histaminniveau 85,4%, nach 1½ Std 83,8% und nach 2 Std 90,6% (Abb. 4).

Im Gegensatz dazu stieg der freie Histamingehalt der unversehrten Haut gebrannter Tiere — obwohl auch bei diesen ein bedeutender Anstieg zu verzeichnen war — nur wenig über 81,9%. Aus den obigen Ausführungen ergibt sich eine maximale prozentuale Differenz zwischen dem freien Histamingehalt von gebrannter und unversehrter Haut in der 10. min, und von da an läßt sich bis zum Ablauf der 2. Std ein stufenweises Absinken beobachten (s. vorletzte Spalte der Tabelle 3). Der freie Histamingehalt gebrannter Haut war nach 20 min 1,81mal, nach 10 min 1,69mal, nach 40 min 1,48mal, nach 50 min 1,37mal und nach 5 min, 1 und 1½ Std 1,1mal höher als der der unversehrten Haut desselben Tieres. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß der Unterschied des freien Histamingehaltes von gebrannter und unversehrter Haut auch auf Grund biologischer Titration Signifikanz aufweist ($P < 0,05 > 0,02$).

Diskussion

Gróf wies in der Rattenhaut einen freien Histamingehalt von $6,3 \pm 1,23 \mu\text{g/g}$ und einen Gesamthistamingehalt von $24,4 \pm 1,8 \mu\text{g/g}$ nach, d. h., das freie Histamin machte 25,5% des Gesamthistamingehaltes aus. Demgemäß ist auch unter physiologischen Bedingungen das Histaminniveau der Rattenhaut im Vergleich zu dem anderer Tierarten höher.

Unsere Untersuchungen zeigten ein wesentliches Ansteigen des Gesamthistaminspiegels auf die Wirkung von Verbrennungen III. Grades hin sowohl in der der Hitzewirkung ausgesetzten als auch in der unversehrten Haut. Diese Wirkung gelang es an Hand der Ergebnisse der spektrofluorimetrischen und biologischen Bestimmungen zu beweisen. Im Vergleich zu den nach traumatischen Hautveränderungen (Fazekas u. Virágos-Kis, 1965, 1970, 1971) beobachteten Histamin-niveaus läßt sich in Brandwunden eine bedeutend größere Menge freien Histamins nachweisen, und sogar in der unversehrten Haut gebrannter Tiere fand es sich in einer Quantität, die zwei- bis viermal dem normalen Kontrollwert entsprach.

Mit Hilfe spektrofluorimetrischer Bestimmung konnte im Gegensatz zum normalen (Kontroll-)Niveau des freien Histamins von $5,6 \mu\text{g/g}$ in der unversehrten Haut gebrannter Ratten nach 2 Std ein Niveau des freien Histamins von $27,0 \mu\text{g/g}$ festgestellt werden; mittels der Bestimmung nach Magnus betrug es $23,8 \mu\text{g/g}$ und 30 min nach der Verbrennung $47,3 \mu\text{g/g}$.

Diese Angaben und hauptsächlich der Vergleich der übereinstimmenden Daten von Tabelle 1 und 3 lassen die Schlußfolgerung zu, daß sich zwischen den mittels biologischem und spektrofluorimetrischem Verfahren bestimmten Histaminkonzentrationen wesentliche Unterschiede ergeben können. Auch Berg *et al.* (1970) machte auf diesbezügliche Abweichungen aufmerksam. Vom Gesichtspunkt der Bestimmung des vitalen Ursprungs einer Verletzung aus ist in erster Linie *das Verhältnis des freien und Gesamthistamin-niveaus ausschlaggebend*. In dieser Hinsicht lieferte jedoch das biologische Verfahren auch zuverlässige Angaben.

Ein wesentlicher Anstieg des Histamins in der Haut (Moretti *et al.*, 1963; Rocha de Silva, 1940, 1963; Sandberg, 1964; Schauer, 1964, 1967) kann nicht nur durch Trauma (Hardwick, 1954; Harris, 1927; Johnson *et al.*, 1956, 1957, 1960, 1966; Miles *et al.*, 1960) und Hitzeein-

wirkung (Behrmann *et al.*, 1946; Rosenthal *et al.*, 1957; Sanyal, 1962; Uvnäs, 1963, 1964), sondern auch durch akute und chronische *Hautkrankheiten* (Graham *et al.*, 1955, 1965, 1967; Bloom *et al.*, 1958; Inderbitzin, 1956; Pellerat *et al.*, 1964; Zachariae, 1963a, b, 1964a, b, 1967, 1968a, b, 1970) hervorgerufen werden. Zachariae (1963) fand bei *Urticaria Pigmentosa* einen extrem hohen Histamingehalt der Haut (mit Hilfe von spektrofluorimetrischer Bestimmung ergab sich ein zwischen 1033 und 2083 $\mu\text{g/g}$ liegender Wert). Lindell *et al.* (1961) wiesen mittels Titrationsmethode bei dem gleichen Krankheitsbild ebenfalls hohe Werte (durchschnittlich 300 $\mu\text{g/g}$ Histamin) nach.

Die bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, daß der Histamingehalt der Haut auf verschiedene Einwirkungen hin und infolge pathologischer Zustände (Feldberg *et al.*, 1952, 1953, 1954, 1956) im Vergleich zum normalen Niveau wesentlich ansteigen kann (MacKay *et al.*, 1960; Mitchell, 1964; Oates *et al.*, 1962; Oage, 1968; Perra, 1956; Rose u. Browne, 1942; Schachter, 1953; Schild, 1956; Udenfriend *et al.*, 1955). Das erste Maximum des Histaminanstieges folgt nach $\frac{1}{2}$ —1 Std; der zweite Spitzenwert wird nach 12—24 bzw. 48 Std erreicht. Es scheint jedoch, daß auch am 5. Tage noch eine bedeutende Zunahme des freien Histamin-niveaus eintritt, welche die vorhergehenden Höchstwerte erreichte bzw. übersteigt.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen anderer Autoren (Berg *et al.*, 1968; Raekallio u. Mäkinen, 1969; Nilzén, 1947; Willoughby, 1960) weist also der Anstieg des Histamin-niveaus eine gewisse Fluktuation auf. Solange die Brandwunde besteht, wies die Steigerung des Histamingehaltes einen schwankenden Charakter auf. Da sich aber in Verbindung mit der Histaminliberation auch physiologische Schwankungen nachweisen lassen, *erschwert sich die Bestimmung des Zeitpunktes der Verbrennung* auf Grund der Untersuchung des Histamin-niveaus. Im Verlauf unserer Untersuchungen wurde auch in den unversehrten Hautteilen gebrannter Tiere eine wesentlich höhere Gesamthistaminkonzentration nachgewiesen, als sie in der Haut gegebener Körperregionen ungebrannter Tiere unter normalen Bedingungen vorhanden ist.

Bemerkung: Die in dieser Arbeit vorkommenden Literaturzitate werden in unserer Arbeit „Der freie und Gesamthistamingehalt von postmortalen Verbrennungen im Tierexperiment“ gegeben.

Dr. I. Gy. Fazekas
 Institut für gerichtliche Medizin
 der Universität Szeged
 Kossuth Lajos sugárút 40
 H-6724 Szeged, Ungarn