

Der freie und Gesamthistamingehalt von postmortalen Verbrennungen im Tierexperiment*

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

Eingegangen am 18. September 1972

Histamine Content in Postmortal Experimental Burn Injuries

Summary. On the back skin of rats postmortal burn injuries of third degree have been induced (1, 2, 3, 6, 12, 24 hrs following decapitation), involving about 20% of the body surface. The histamine content (free and total) of the burned and intact skin have been determined by spectrofluorometric method. In the postmortal burn injuries of rats the free histamine ($15.01 \pm 3.67 \mu\text{g/g}$) and the total histamine ($26.0 \pm 3.83 \mu\text{g/g}$) compared to the intact skin of the same animal showed a significant rise ($P < 0.001$) free histamine $3.93 \pm 1.65 \mu\text{g/g}$; total histamine $8.41 \pm 3.37 \mu\text{g/g}$. In the postmortal burn injuries 57.2 \pm 81.1%, in the intact skin 47.4 \pm 9.0% free histamine levels have been demonstrated. As in the vital burn injuries the free histamine attained a 70.9 \pm 10.3% level, such or a higher free histamine content undoubtedly proves the vital origin of the burn injury.

Zusammenfassung. Auf der Rückenhaut von Ratten wurden postmortal (1, 2, 3, 6, 12 und 24 Std nach Dekapitierung) auf 20% der Körperoberfläche ausgedehnte Verbrennungen hervorgerufen. Mit Hilfe des spektrofluorimetrischen Verfahrens bestimmten wir den freien und Gesamthistamingehalt gebrannter und unversehrter Haut.

Die nach Eintritt des Todes verursachten Brandwunden wiesen einen signifikanten Anstieg ($P < 0,001$) des freien Histamingehaltes ($15,01 \pm 3,67 \mu\text{g/g}$) und des Gesamthistamingehaltes ($26,0 \pm 3,83 \mu\text{g/g}$) auf im Vergleich zur unversehrten Haut desselben Tieres (freier Histamingehalt: $3,93 \pm 1,65 \mu\text{g/g}$; Gesamthistamingehalt: $8,41 \pm 3,37 \mu\text{g/g}$). Das Niveau des freien Histamingehaltes postmortaler Verbrennungen betrug 57,2 \pm 8,1% und das der unversehrten Haut 47,4 \pm 9,0%. Da das freie Histamin von bei Lebzeiten entstandenen Brandwunden ein Niveau von 70,9 \pm 10,3% erreicht, kann ein solcher bzw. höherer Wert des freien Histamingehaltes zweifellos als Beweis für den vitalen Ursprung der Verletzung angesehen werden.

Key words: Histamingehalt, Verbrennungen — Verbrennungen, postmortale.

In früheren Veröffentlichungen (Fazekas u. Virágos-Kis, 1971a) gaben wir Daten bezüglich des freien und Gesamthistamingehaltes von Haut gebrannter menschlicher Leichen bekannt. Wir stellten fest, daß gerade *Brandwunden* Höchstwerte von freien und Gesamthistamin aufweisen (Mittelwert des freien Histamingehaltes: $19,6 \mu\text{g/g}$; Durchschnitt des Gesamthistamingehaltes: $20,2 \mu\text{g/g}$). Dabei fiel auf, daß der freie Histamingehalt *unversehrter Haut* ($11,6 \mu\text{g/g}$) im Vergleich zum Gesamthistamingehalt ($20,4 \mu\text{g/g}$) recht hoch war. Wir hielten es deshalb für angebracht, die Veränderung des Histamingehaltes der Haut infolge Verbrennung an größerem Material und unter Versuchsbedingungen zu untersuchen. Unsere bisherigen Ergebnisse diesbezüglicher Untersuchungen (Fazekas *et al.*, 1972) wei-

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

sen darauf hin, daß der freie Histamingehalt von bei Lebzeiten entstandenen Brandwunden wesentlich ansteigt und im Vergleich zum freien Histamingehalt unversehrter Haut signifikant ($P < 0,001$) abweicht. Auf Grund dessen erschließt sich also die Möglichkeit, auch den vitalen Ursprung von Verbrennungen zu beweisen. Diese Ergebnisse können jedoch erst dann zur Anwendung gelangen, wenn sicher bewiesen ist, daß sich das Gesamthistaminniveau des Gewebes infolge postmortalen Verbrennung nicht verändert bzw. die an bei Lebzeiten entstandenen Brandwunden nachweisbare Verschiebung des freien Histamingehaltes nicht stattfindet. Die gegenwärtigen Untersuchungen richteten sich auf die Bestimmung des Histamingehaltes von postmortalen Verbrennungen.

Untersuchungsmaterial und Methode

An 18 Wistar-Ratten im Gewicht von 200—250 g wurden 1, 2, 3, 6, 12 und 24 Std nach Dekapitierung Verbrennungen III. Grades hervorgerufen, die sich auf 20% der Körperoberfläche erstreckten. Entsprechend der Zeiteinteilung geschah die Verletzung in Dreiergruppen. Gleich darauf entnahmen wir das Material für die Bestimmung des Histaminniveaus der gebrannten und unversehrten Rücken- und behaarten Haut und bewahrten es einige Stunden bei -20°C auf. Das Gesamthistaminextrakt wurde nach der von Barsoum u. Gaddum (1935) und Code (1937 a, b) für Blut ausgearbeiteten und das freie Histaminextrakt nach dem Prinzip von Grof (1962 a—d) für Ratten- und Kaninchenhaut ausgearbeiteten Methode hergestellt.

Ergebnisse

Die Angaben hinsichtlich des freien und Gesamthistamingehaltes der unversehrten Rücken- und behaarten Haut von Ratten und von postmortal 1—24 Std nach Todeseintritt am selben Tier hervorgerufenen Brandwunden sind in Tabelle 1 (graphisch in Abb. 1) wiedergegeben. Demnach beträgt der freie Histamingehalt unversehrter Haut postmortal gebrannter Ratten $3,93 \pm 1,65 \mu\text{g/g}$ und der Gesamthistamingehalt $8,41 \pm 3,37 \mu\text{g/g}$. Sowohl der freie ($15,01 \pm 3,67 \mu\text{g/g}$) als auch der Gesamthistamingehalt ($26,0 \pm 3,83 \mu\text{g/g}$) gebrannter Haut war im Vergleich zur unversehrten Haut wesentlich erhöht. Der freie Histamingehalt postmortal hervorgerufener Verbrennungen liegt durchschnittlich $4,22 \pm 2,1$ mal und der Gesamthistamingehalt $3,5 \pm 1,5$ mal höher als der unversehrter Haut, woraus klar ersichtlich ist, daß die Differenz von freiem Histamingehalt und Gesamthistamingehalt gebrannter bzw. unversehrter Haut signifikant ist ($P < 0,001$). Das Verhältnis vom freien Histamin zum Gesamthistamin gebrannter Haut wurde mit dem unversehrter Haut verglichen (Tabelle 1, Abb. 2). Es zeigt sich, daß $57,2 \pm 8,2\%$ des Histamins postmortal hervorgerufener Brandwunden und $47,4 \pm 9,0\%$ des Histamins der unversehrten Haut desselben Tieres in Form von freiem (aktivem) Histamin vorhanden ist. Bei der mathematischen Analyse, die auf Grund der prozentualen Differenz des freien Histamingehaltes erfolgte, stellte sich heraus, daß *der Unterschied zwischen den prozentualen Werten des freien Histamingehaltes von postmortalen Brandwunden und unversehrter Haut desselben Tiers keine Signifikanz aufweist* ($P < 0,05$).

Tabelle 2 zeigt den freien und Gesamthistamingehalt vitaler Verbrennungen¹, der mit dem von postmortalen Verbrennungen verglichen wurde und wonach die Differenz sowohl zwischen dem freien Histamingehalt als auch dem Gesamt-

1 Angaben aus der im Druck befindlichen Veröffentlichung von Fazekas *et al.* (1972).

Tabelle 1. Der freie und Gesamthistamingehalt in $\mu\text{g/g}$ der unversehrten und postmortal hervorgerufenen Rückenhaut-Brandwunden von Ratten (spektrofluorimetrische Untersuchungen)

Postmortal hervorgerufene Brandwunden	Vorbrannte Haut			Intakte Haut			Prozentualer Unterschied an freiem Histamingehalt			Prozentuales Mehr an freiem Histamingehalt			In verbrannter Haut mehr als in intakter Haut freies Histamin Gesamthistamin			
	Gesamthistamin			Histamin			Gesamthistamin			verbrannte Haut				intakte Haut		
	freies Histamin	Minimum und Maximum	Mittelwert	freies Histamin	Minimum und Maximum	Mittelwert	Gesamthistamin	Minimum und Maximum	Mittelwert	verbrannte Haut	Minimum und Maximum	Mittelwert		intakte Haut	Minimum und Maximum	Mittelwert
1 Std p.m.	13,8—25,4	19,4	28,4—34,1	30,8	2,1—2,8	2,4	3,7—7,4	5,1	44,8—82,4	62,9	41,1—54,9	47,0	+ 15,9	8,08	6,04	
2 Std p.m.	7,2—15,0	10,4	20,2—28,7	24,8	2,4—4,2	3,4	10,5—11,8	11,0	29,0—60,4	41,9	21,8—38,1	30,9	+ 11,0	2,60	2,25	
3 Std p.m.	9,1—13,1	17,0	17,2—20,4	18,6	1,5—3,6	2,7	2,4—8,5	5,8	48,9—70,4	59,1	25,8—62,0	46,5	+ 12,6	4,07	3,21	
6 Std p.m.	9,8—17,3	14,6	19,1—28,0	24,9	4,3—5,5	4,7	4,9—11,1	8,6	39,3—69,4	58,6	50,0—63,9	54,6	+ 4,0	3,11	2,89	
12 Std p.m.	13,3—25,0	17,3	22,6—37,1	28,2	1,4—4,9	3,5	6,2—6,3	6,3	47,1—88,6	61,3	22,2—77,7	55,5	+ 5,8	4,94	4,48	
24 Std p.m.	5,2—25,6	17,4	12,0—42,1	29,2	3,4—7,4	6,9	5,5—40,5	13,7	17,8—87,6	59,5	24,8—54,0	50,3	+ 9,2	2,52	2,13	
Mittelwert (\bar{x})		15,01		26,0		3,93		8,41		57,2		47,4		4,22	3,5	
Streuung (s)		$\pm 3,67$		$\pm 3,88$		$\pm 1,65$		$\pm 3,37$		$\pm 8,2$		$\pm 9,2$		$\pm 2,1$	$\pm 1,5$	
Mittelfehler (\bar{m})		$\pm 1,49$		$\pm 1,56$		$\pm 0,67$		$\pm 1,37$		$\pm 3,34$		$\pm 3,68$				
Signifikanz (Studentischer t-Test)		$t = 6,72; P < 0,001$			$t = 7,74; P < 0,001$			$t = 1,96; P > 0,05$								

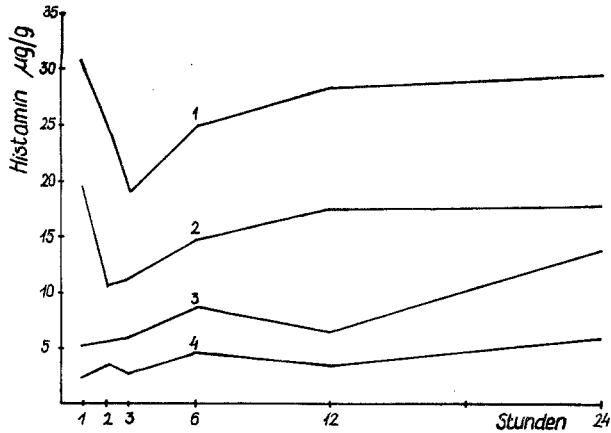


Abb. 1. Der Gehalt an freiem und Gesamthistamin in den postmortalen Verbrennungswunden und intakter Haut bei Ratten. 1. Kurve: Gesamthistamin der verbrannten Haut, 2. Kurve: freies Histamin der verbrannten Haut, 3. Kurve: Gesamthistamin der intakten Haut, 4. Kurve: freies Histamin der intakten Haut

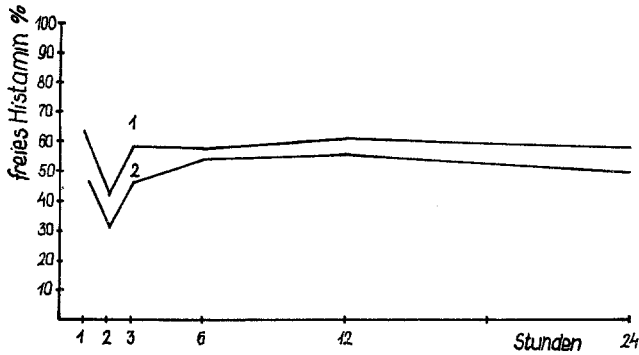


Abb. 2. Prozentuelle Differenz der postmortalen Verbrennungswunden und intakter Haut an freiem Histamin bei Ratten. 1. Kurve: verbrannte Haut, 2. Kurve: intakte Haut

Tabelle 2

Vergleich des Histamingehaltes in vital und postmortal hervorgerufenen Brandwunden

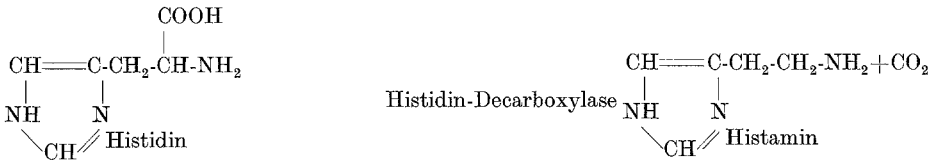
	Freier Histamingehalt ($\mu\text{g/g}$)	Gesamthistamingehalt ($\mu\text{g/g}$)	Prozentualer freier Histamingehalt
Vital	$83,1 \pm 36,8$	$123,0 \pm 55,1$	$70,9 \pm 10,3$
Postmortal	$15,01 \pm 3,67$	$26,0 \pm 3,83$	$57,2 \pm 8,2$
Signifikanz (Studentischer <i>t</i> -Test)	$t = 4,45$ $P < 0,001$	$t = 4,24$ $P < 0,001$	$t = 2,81$ $P \sim 0,01$

histamingehalt vitaler bzw. postmortaler Brandwunden sogar als absoluter Wert (in $\mu\text{g/g}$) signifikant ist. Ebenso wies der prozentuale Unterschied zwischen den freien Histaminniveaus bzw. den Gesamthistaminniveaus Signifikanz ($P < 0,001$) auf.

Diskussion

Unsere Untersuchungen führten zu dem überraschenden Ergebnis, daß der freie und Gesamthistamingehalt postmortal hervorgerufener Verbrennungen im Vergleich zu den von unversehrter Haut wesentlich höher ist. Es bedarf keiner Erklärung, daß das erhöhte Histaminniveau der postmortalen Brandwunden nicht als Ergebnis biochemischer Prozesse im Gewebe zu betrachten ist (Bartosch *et al.*, 1932; Behrmann *et al.*, 1946; Birke *et al.*, 1958; Burkhalter, 1962; Clausen, 1962; Feldberg u. Schachter, 1952; Gecse *et al.*, 1972; Halpern, 1956; Henningsen u. Zachariae, 1968; Hicks u. Wert, 1958; MacKay *et al.*, 1960; Miles u. Wilhelm, 1960b; Ragan *et al.*, 1949; Räsänen, 1966; Sandberg, 1964; Sanyal, 1962; Schayer *et al.*, 1954, 1955, 1956, 1961, 1962, 1963a; Schild, 1956; Schwartz, 1969; Spector u. Willoughby, 1966; Telford u. West, 1961a, b; Werle, 1956; Willoughby, 1960; Zachariae *et al.*, 1967, 1968a, b).

Bei postmortalen Verbrennungen ist also von einer Histaminfreisetzung infolge von Wärmeeinwirkung (ein physikalischer Vorgang) die Rede. Bisherigen Untersuchungen gemäß bildet sich aus Histidin auf dem Wege enzymatischer Decarboxylierung Histamin (Graham *et al.*, 1965; Lorenz *et al.*, 1967a, b, 1969; Mitchell, 1964; Reid u. Shepherd, 1963; Schauer u. Gielow, 1967; Schayer *et al.*, 1957, 1959, 1960; Schiavelbein *et al.*, 1966; Werle u. Heitzer, 1938).



Der Abbau des Gewebshistamins im Organismus geschieht auf zweierlei Arten. Auf die Oxydationsprozesse (Methylation) hin bildet sich einerseits Methylhistamin (Brown *et al.*, 1959) und andererseits entsteht aus dem Histidin Imidazolessigsäure (Zachariae u. Henningsen, 1970). Die Histaminase inaktiviert durch Acetylierung und oxydative Desaminierung das Histamin (Raekallio u. Mäkinen, 1970). Nur ein verschwindender Teil des Histamins wird in unveränderter Form ausgeschieden (Zachariae u. Henningsen, 1970; Oates *et al.*, 1962). Die bisherigen Untersuchungen ergaben, daß die Gewebsmastzellen (Asboe-Hansen, 1952; Benditt *et al.*, 1963; Diamant u. Krüger, 1967; Hellström u. Holmgren, 1950; Hurley, 1964; Page, 1968; Riley, 1959; Riley u. West, 1953; Raekallio u. Mäkinen, 1970; Schauer, 1963b; Sjoerdsma, 1957; Udenfriend *et al.*, 1955; Uvnäs, 1963, 1964) die basophilen Zellen des Bluts (Graham *et al.*, 1955) und unter bestimmten Umständen auch die eosinophilen Granulozyten (Code u. Mitchell, 1957) Histamin enthalten können.

Jedoch können die eosinophilen Granulozyten auch Antihistaminwirkung ausüben (Archer *et al.*, 1962). Zwischen den Mastzellen der Haut und dem Histamingehalt läßt sich aber nicht immer eine Korrelation nachweisen (Zachariae u. Henningsen, 1970). Nach der Meinung von Schayer (1961) kommt die spezifische Histidin-Decarboxylase wenigstens in zwei Formen vor. Die eine kann in den Mastzellen und den basophilen Granulozyten lokalisiert werden und ist in diesen Zellen in gebundenem Zustand vorhanden. Bis heute ist die anatomische Lokalisation des anderen Types unbekannt, wobei jedoch gerade dieser das freie (aktive) Histamin bildet (Johnson *et al.*, 1966; Levin, 1966; Levin u. Watts, 1966; Lorentz *et al.*, 1968, 1969b). Das Histamin läßt sich in der lysosomalen Struktur der Zellen lokalisieren (Autuori u. Argento-Ceru, 1968; Allison, 1965; De Duve u. Wattiaux, 1966; Strauss, 1967). Viele sind der Meinung, daß die Granula, in denen sich Mastzellen befinden, nichts anderes als histaminhaltende Lysosoma sind.

Auf Grund vorausgehender Untersuchungen (Fazekas u. Virágos-Kis, 1967, 1971 a) wiesen wir darauf hin, daß der Histamingehalt der Haut auch postmortal Schwankungen aufweist, nämlich der freie Histamingehalt steigt nach Eintritt des Todes an. Der Anstieg erreichte nach 30 Std den Höchstpunkt. Auf Grund dessen lenkten wir die Aufmerksamkeit darauf, daß infolge des Anwachsens des freien Histamingehaltes nach Eintritt des Todes nur an Hand eines diesbezüglichen Vergleiches der Haut der Erhängungsfurche mit der unversehrten Halshaut auf ein Entstehen der Erhängungsfurche bei Lebzeiten geschlossen werden kann.

Gleichzeitig wird durch zahlreiche Angaben bestärkt, daß der Histamingehalt der Haut von der Tierart (Gróf, 1962 c; Johnson, 1956; Johnson u. Kahlson, 1967; Rocha de Silva, 1940), außerdem vom Lebensalter (Feldberg, 1956; Hardwick, 1954; Johnson, 1957; Moretti *et al.*, 1963; Perry, 1956; Pellerat, 1946), vom Geschlecht (Zachariae, 1964 a) und der Körperregion (Feldberg u. Miles, 1953; Zachariae, 1964 a) abhängig ist. Darüber hinaus kommt dem Histamin als Gewebsmediator bei der Wundheilung (Harris, 1927; Kahlson *et al.*, 1960 a b, 1962, 1963 a, b, 1964, 1966; Kunze, 1970), bei verschiedenen erworbenen Hautkrankheiten, Dispositionen, allergischen und anaphylaktischen Reaktionen (Bloom *et al.*, 1958; Inderbitzin, 1956; Nilzén, 1947; Johnson *et al.*, 1960; Lindell, 1961, 1964; Zachariae *et al.*, 1963 a, b, 1964 b, 1970) und anderen pathologischen Zuständen (Dragstedt, 1932; Feldberg u. Loeser, 1954; Glaviano *et al.*, 1969; Graham u. Schild, 1967; Levis, 1964; Miles u. Wilhelm, 1960 a; Rose u. Brogne, 1942; Rocha de Silva, 1963; Rosenthal, 1957; Schachter, 1953; Suzuki u. Glaviano, 1969; Wilhelm u. Mason, 1960) eine bedeutende Rolle zu. All diese Umstände können im gegebenen Fall den Histamingehalt der verletzten Haut, ja sogar die Histaminkonzentration der unversehrten Haut individuell beeinflussen.

Zur Bestimmung des vitalen Ursprungs von Verbrennungen nach Eintritt des Todes ist also die Bestimmung des Histamingehaltes der unversehrten Haut unerlässlich, da das Niveau des freien und des Gesamthistamins von Brandwunden auch postmortal einen Anstieg aufweist. Aus diesem Grunde weist eine etwa *maximale Histaminliberation* (bei vitalen Verbrennungen zeigte sich ein Durchschnittswert des freien Histamins von $70,9 \pm 10,3\%$) bzw. aus der Brandwunde bestimmte Werte, die über dem Durchschnitt der freien Histaminkonzentration liegen, eindeutig auf die Entstehung der Verbrennung bei Lebzeiten hin.

In Fällen postmortaler Verbrennungen — obwohl auch hier der freie und auch der Gesamthistamingehalt im Vergleich zur unversehrten Haut desselben Tieres erhöht ist — tritt keine wesentliche Veränderung des Verhältnisses von freiem Histamin zum Gesamthistamin ein. Die Berücksichtigung dieser Tatsache ergibt eine Möglichkeit, die postmortale Entstehung zu beweisen. Gróf (1962 c) nimmt an, daß auch unter normalen Umständen ein bestimmtes Verhältnis und eine gewisse Parallelität zwischen dem Niveau des freien und des Gesamthistamins besteht. In der Haut von Ratten weist der freie Histamingehalt im Vergleich zum Gesamthistamingehalt recht hohe Werte auf (freies Histamin: $6,3 \pm 1,23$; Gesamthistamin: $24,4 \pm 1,8 \mu\text{g/g}$); der freie Histamingehalt schwankte zwischen 5,1 und $17,0 \mu\text{g/g}$ und der Gesamthistamingehalt zwischen 11 und $39,0 \mu\text{g/g}$. Im Gegensatz dazu ist beim Kaninchen freies Histamin kaum nachweisbar, und der größte Teil des Histamins ist in gebundenem Zustand vorhanden. Während das Niveau des freien Histamins von menschlicher Haut (und auch von Rattenhaut) unter normalen Umständen ungefähr ein Viertel des Gesamthistamins ausmacht (Fazekas u. Virágos-Kis, 1967), konnte bei Ratten in postmortal hervorgerufenen

Brandwunden ein zwischen 40 und 60% liegender Wert des freien Histamins nachgewiesen werden, welcher kaum den freien Histamingehalt der unversehrten Haut desselben Tieres überstieg.

Obwohl im Endergebnis der Gehalt der postmortal hervorgerufenen Verbrennungen an freiem und Gesamthistamin höher als der der unversehrten Haut desselben Tieres ist, so ist dies hinsichtlich der Bestimmung des vitalen Ursprungs der Verletzung nicht ausschlaggebend, da nur *der prozentuale Wert des freien Histamins gebrannter und unversehrter Haut* (das Maß der Histaminliberation im Gewebe) hinsichtlich des vitalen Ursprungs in Betracht gezogen werden kann.

Literatur

- Archer, R. K., Feldberg, W., Kovács, B. A.: Antihistamine activity in extracts of horse eosinophils. *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 101—108 (1962).
- Asboe-Hansen, G.: Mast cell. Cortisone action on connective tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **80**, 677—679 (1952).
- Autuori, F., Argento-Ceru, M. P.: Localizzazione intracellulare dell'vitamina nel fegato di ratto. *Sci. Biol. Med.* **38**, 139—146 (1968).
- Barsoum, G. S., Gaddum, J. H.: The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J. Physiol. (Lond.)* **85**, 1—14 (1935).
- Bartosch, R., Feldberg, W., Nagel, E.: Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Pfügers Arch. ges. Physiol.* **230**, 129—153 (1932).
- Behrmann, V., Schelling, V., Hartman, F.: Blood histamine levels in experimental burns. *Amer. J. Physiol.* **145**, 483—490 (1946).
- Benditt, E. P., Holcenberg, H., Lagunoff, D.: The role of serotonin in mast cells. *Amer. N.Y. Acad. Sci.* **103**, 179—184 (1963).
- Berg, S., Bonte, W.: Praktische Erfahrungen mit der biochemischen Wundalterbestimmung. *Beitr. gerichtl. Med.* **28**, 108—114 (1971 b).
- Berg, S., Ditt, J., Friedrich, D., Bonte, W.: Möglichkeiten der biochemischen Wundalterbestimmung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **63**, 183—198 (1968).
- Berg, S., Ditt, J., Kunze, P.: Beziehungen zwischen Histamingehalt und Aktivität der Histidindecaboxylase im Bereich von Hautverletzungen. *Z. Rechtsmed.* **69**, 26—40 (1971 a).
- Birke, G., Dumer, H., Lilgedahl, S., Pernow, B., Plantin, L., Troell, L.: Histamine, catecholamines and adrenocortical steroids in burns. *Acta chir. scand.* **114**, 87—98 (1958).
- Bloom, G., Dumer, H., Pernow, B., Winberg, J., Zetterström, R.: Spontaneous histamine shocks in urticaria pigmentosa. *Acat paediat. (Uppsala)* **47**, 152—163 (1958).
- Brown, D. D., Tomchick, R., Axlerod, J.: The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme. *J. biol. Chem.* **234**, 2948—2950 (1959).
- Burkhalter, A.: The formation of histamine by fetal rat liver. *Biochem. Pharmacol.* **11**, 315—322 (1962).
- Clausen, B.: Influence of age on connective tissue; hexosamine and hydroxyprolin in human aorta, myocardium and skin. *Lab. Invest.* **11**, 229—234 (1962).
- Code, C. F.: Quantitative estimation of histamine in blood. *J. Physiol. (Lond.)* **89**, 257—268 (1937 a).
- Code, C. F., MacDonald, A.: The histamin-like activity of blood. *Lancet* **1937 IIb**, 730—733.
- Code, C. F., Mitchell, R. G.: Histamine, eosinophils and basophils in the blood. *J. Physiol. (Lond.)* **136**, 449—468 (1957).
- De Duve, C., Wattiaux, R.: Function of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.* **28**, 435 (1966).
- Diamant, B., Krüger, P. G.: Histamine release from isolated rat peritoneal mast cells induced by adenosine-5'-triphosphate. *Acta physiol. scand.* **71**, 291—302 (1967).
- Dragstedt, C. A., Gebauer-Fuelnegg, E.: Studies in anaphylaxis; appearance of a physiologically active substance during anaphylactic shock. *Amer. J. Physiol.* **102**, 512—519 (1932).
- Fazekas, I. Gy., Jobba, Gy., Virágos-Kis, E.: Histamingehalt und Mastzellenzahl im normalen und fibrotischen Herzmuskel. *Beitr. path. Anat.* **144**, 285—289 (1971 b).

- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Der Gehalt der Erhängungsfurche an freiem Histamin als vitale Reaktion. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **56**, 250—268 (1965).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Emberek különböző testtájéka ép bőrének szabad- és összhistamin tartalma. *Bőrgyógy. vener. Szle* **43**, 106—113 (1967a).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Über den Gehalt der menschlichen Haut verschiedener Körperregionen an freiem und Gesamt-Histamin. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **61**, 107—116 (1967b).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Der Gehalt von Wunden an freiem Histamin als vitale Reaktion in Tierversuchen. *Zacchia* **45**, 536—547 (1970a).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Der Gehalt der intakten Herzmuskel und des Myokardinfarktes an freiem Histamin und Gesamthistamin. *Z. ärztl. Fortbild.* **64**, 738—786 (1970b).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Az ép szivizom és a myokardiális infarctus szabadhistamin és összhistamin tartalma. *Kisérl. Orvostud.* **22**, 383—388 (1970b).
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Gehalt verschiedener Verletzungen an freiem Histamin als Vitalreaktion. *Z. Rechtsmedizin* **68**, 86—94 (1971a).
- Feldberg, W.: CIBA foundation symposium on histamine, S. 4—13. London: Churchill 1956.
- Feldberg, W., Loeser, A.: The histamine content of human skin in different clinical disorders. *J. Physiol. (Lond.)* **126**, 286—292 (1954).
- Feldberg, W., Miles, A.: Regional variations of increased permeability of skin capillaries induced by a histamin liberator and their relation to the histamine content of the skin. *J. Physiol. (Lond.)* **120**, 205—213 (1953).
- Feldberg, W., Schachter, M.: Histamine release by horse serum from skin of the sensitized dog and non-sensitized cat. *J. Physiol. (Lond.)* **118**, 124—134 (1952).
- Friedrich, D.: Die Bedeutung des Histamingehaltes der Haut für die forensische Wundaltersbestimmung. *Med. Diss., Univ. Göttingen* 1968.
- Gecse, Á., Lonovics, J., Szekeres, L., Zsilinsky, E., West, G. B.: On the histamine-binding properties of human serum. *Letters to the Editor. J. Pharm. Pharmacol.* **24**, 70—72 (1972).
- Glaviano, V. V., Suzuki, A., Cova, R.: Uptake and storage of lung histamine in burn shock. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **130**, 387—390 (1969).
- Graham, H. T., Hannegan, T. W., Nourse, C. M.: Dependence of tissue histamine content on local histidine decarboxylase activity. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **20**, 243—250 (1965).
- Graham, H. T., Lowry, O. H., Wheelwright, F., Lenz, M., Parish, H.: Distribution of histamine among leucocytes and platelets. *Blood* **10**, 467—481 (1955).
- Graham, P., Schild, H. O.: Histamine formation in the tuberculin reaction of the rat. *Immunology* **12**, 725—727 (1967).
- Gróf, P.: Vegyi és höinger hatása a nyúl bőr összhistamin tartalmára. *Bőrgyógy. vener. Szle* **38**, 63—71 (1962a).
- Gróf, P.: A bőr szabadhistamin tartalmának meghatározása. I. A módszer. *Bőrgyógy. vener. Szle* **38**, 97—102 (1962b).
- Gróf, P.: A bőr szabadhistamin tartalmának meghatározása. III. Ep patkány és nyúl bőr szabadhistamin tartalma és annak aránya az összhistamin tartalomhoz. *Bőrgyógy. vener. Szle* **38**, 108—112 (1962d).
- Gróf, P., Bodzay, J.: A bőr szabadhistamin tartalmának meghatározása. II. hatásos anyag identifikálása. *Bőrgyógy. vener. Szle* **38**, 102—107 (1962c).
- Halpern, B.: Histamine release by long chain molecules. CIBA foundation symposium on histamine. London: Churchill 1956.
- Hardwick, D.: Age changes in the histamine content of rat skin. *J. Physiol. (Lond.)* **124**, 157—165 (1954).
- Harris, K.: Observations upon a histamine-like substance in skin extracts. *Heart* **14**, 161—176 (1927).
- Hellström, B., Holmgren, H.: Numerical distribution of mast cells in the human skin and heart. *Acta anat. (Basel)* **10**, 81—107 (1950).
- Henningsen, S. J., Zachariae, H.: Comparison of the antiwealing effect of the antiamines BP₅₉₂ and Cyproheptadine and an antihistamine HS₅₉₂. *Acta allerg. (Kbh.)* **23**, 18—23 (1968).
- Hicks, R., West, G.: Adrenal cortical hormones and the formation of histamine and 5-hydroxytryptamine. *Nature (Lond.)* **181**, 1342—1343 (1958).

- Hurley, J. W.: Substances promoting leukocyte emigration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **116**, 918—935 (1964).
- Inderbitzin, T.: Hautallergie und Histamin. *Dermatologica (Basel)* **112**, 435—443 (1956).
- Johnson, H.: Variations in histamin levels in guinea pig skin related to skin region, age (or weight); and time after death of the animal. *J. invest. Derm.* **27**, 159—163 (1956).
- Johnson, H.: Histamine levels in human skin. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **76**, 726—730 (1957).
- Johnson, H., Deoreo, G. A., Lascheid, W., Mitchell, F.: Skin histamine levels in chronic atropic dermatitis. *J. invest. Derm.* **34**, 237—238 (1960).
- Johnson, H. L., Beaven, M. A., Erjavec, F., Brodie, B. B.: Selective labeling and release of non-mast cell histamine. *Life Sci.* **5**, 115—123 (1966).
- Johnston, M., Kahlson, G.: Experiments on the inhibition of histamine formation in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* **30**, 274—282 (1967).
- Kahlson, G.: New approaches to the physiology of histamine. *Perspect. Biol. Med.* **5**, 179—197 (1962).
- Kahlson, G., Nilsson, K., Rosengren, E., Zederfeldt, B.: Wound healing as dependent on rate of histamine formation. *Lancet* **1960 II**, 230—234.
- Kahlson, G., Rosengren, E., Steinhardt, C.: Histamine formation in human wound tissue. *Experientia (Basel)* **19**, 243—244 (1963a).
- Kahlson, G., Rosengren, E., Svahn, D., Thunberg, R.: Mobilisation and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. *J. Physiol. (Lond.)* **174**, 400—416 (1964).
- Kahlson, G., Rosengren, E., Thunberg, R.: Observations on the inhibition of histamine formation. *J. Physiol. (Lond.)* **169**, 467—486 (1963b).
- Kahlson, G., Rosengren, E., Thunberg, R.: Accelerated histamine formation in hypersensitivity reactions. *Lancet* **1966 I**, 782—784.
- Kahlson, G., Rosengren, E., White, T.: Formation of histamine by the foetus in the rat and man. *J. Physiol. (Lond.)* **145**, 30 (1959).
- Keller, R.: Zur Bedeutung der Gewebsmastzellen für die Entzündung. In: R. Heister, H. F. Hofmann, *Die Entzündung*, S. 132—139. München: Urban und Schwarzenberg 1966.
- Kunze, P.: Beziehung zwischen Histamingehalt und Aktivität der Histidindecaboxylase im Bereich von Hautverletzungen. *Med. Diss., Univ. Göttingen* 1970.
- Levine, R.: Histamine synthesis in man: inhibition by 4-bromo-3-hydroxybenzyl-oxamin. *Science* **154**, 1017—1019 (1966).
- Levine, R. J., Watts, D. E.: A sensitive and specific assay for histidine decarboxylase activity. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 841—849 (1966).
- Lewis, G.: The role of peptides in the first stages of inflammation. In: *Injury, inflammation and immunites*. Baltimore: Williams and Wilkins 1964.
- Lindell, S. E., Rorsman, H., Westling, H.: Histamine formation in urticaria pigmentosa. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **41**, 277—280 (1961).
- Lindell, S. E., Westling, H., Zederfeldt, B.: Histamine forming capacity of human wound tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **116**, 1054—1055 (1964).
- Lo Menzo, G., Castro, A.: Sulla diagnosi differenziale fra lesioni cutanee vitali e post-mortali. Nota I. Ricerche istochemiche sull'attività fosfatasica alcalina e acida. *Med. leg. e. Ass.* **12**, 327—342 (1964a).
- Lo Menzo, G., Castro, A.: Sulla diagnosi differenziale fra lesioni cutanee vitali e postmortali. Nota II. Ricerche istochemiche sull'attività citocromo ossidasica e succino deidrogenasica. *Med. leg. e. Ass.* **12**, 343—355 (1964b).
- Lo Menzo, G., Maida, A.: Sulla diagnosi differenziale fra lesioni cutanee vitali e postmortali. Nota III. *Med. leg. e. Ass.* **12**, 487—495 (1964c).
- Lorenz, W., Halbach, St., Gerant, M., Werle, E.: Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa of man and other mammals. *Biochem. Pharmacol.* **18**, 2625—2637 (1969).
- Lorenz, W., Heitland, St., Werle, E., Schauer, A., Gaspar, H.: Histamin in Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus und adaptive Histaminbildung in der Glandula submaxillaris. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **259**, 319—328 (1968).
- Lorenz, W., Pfleger, K., Werle, E.: Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **258**, 150—159 (1967b).

- Lorenz, W., Schauer, A., Heitland, St., Calvoer, R., Werle, E.: Biochemical and histochemical studies on the distribution of histamine in the digestive tract of man, dog and other mammals. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **265**, 81—100 (1969).
- Lorenz, W., Werle, E.: Zur Bestimmung der spezifischen Histidindecaboxylase. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **348**, 319—322 (1967 a).
- Luerssen, B.: Das postmortale Verhalten des Gehalts an freiem Histamin und 5-Hydroxytryptamin in der Leichenhaut. *Med. Diss., Univ. Göttingen, in Vorbereitung* (1971).
- MacKay, D., Marshall, P., Riley, J.: Histidine decarboxylase activity in a malignant rat hepatoma. *J. Physiol. (Lond.)* **153**, 31 (1960).
- Miles, A. A., Wilhelm, D. L.: The activation of endogenous substances inducing pathological increases of capillary permeability. In: H. B. Stoner, *The biochemical response to injury*. Oxford: Blackwell 1960 a.
- Miles, A. A., Wilhelm, D. L., In: *The biochemical response to injury*. Springfield (Ill.): Thomas 1960 b.
- Mitchell, R. G.: Histidine decarboxylase in hyaline membrane disease. *Arch. Dis. Childh.* **39**, 73—78 (1964).
- Moretti, G., Lojodice, G., Ena, J.: Il contenuto d'istamina nella cute del bambino col variare dell'età. *Lattante* **34**, 237—243 (1963).
- Nilzén, A.: Studies in histamine (H-substance) with special reference to conditions obtaining in urticaries and related skin-changes. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* **27**, Suppl. 17, 1—68 (1947).
- Oates, J., Marsh, E., Sjoerdsma, A.: Studies on histamine in human urine during a fluorometric method of assay. *Clin. chim. Acta* **7**, 488—497 (1962).
- Page, I. G.: *Serotonin*. Chicago: Jean Book Medical Publishers 1968.
- Pellerat, M., Murat, M.: L'histamine cutanée, ses variations, son influence du froid, au cours de l'allergie tuberculinique et dans certaines dermatoses. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* **6**, 76—84 (1946).
- Perry, W. L. M.: CIBA foundation symposium jointly with the physiological society and the British pharmacological society on histamine, S. 242. London: Churchill 1956.
- Raekallio, J.: Enzymes histochemically demonstrable in the earliest phase of wound healing. *Nature (Lond.)* **188**, 234—235 (1960).
- Raekallio, J.: Histochemical studies on vital and post-mortem skin wound. Experimental investigation on medico-legally significant vital reaction in an early phase of wound healing. *Ann. Med. exp. Fenn.* **39**, Suppl. 6, 1—106 (1961).
- Raekallio, J.: Histochemical distinction between antemortem and postmortem skin wounds. *J. forens. Sci.* **9**, 107—118 (1964).
- Raekallio, J.: Die Altersbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzymhistochemischen Methoden. Lübeck: Schmidt-Römhild 1965.
- Raekallio, J., Mäkinen, P. L.: Histamine content as vital reaction. *Zacchia* **41**, 273—285 (1966).
- Raekallio, J., Mäkinen, P. L.: Serotonin content as vital reaction. I. Experimental investigation. *Zacchia* **44**, 587—594 (1969).
- Raekallio, J., Mäkinen, P. L.: Serotonin and histamine contents as vital reactions. II. Autopsy studies. *Zacchia* **6**, 403—414 (1970).
- Ragan, C., Howes, E., Plotz, C., Meyer, K., Blunt, J.: Effect of cortisone on production of granulation tissue in the rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol.* **72**, 718—725 (N. Y.) (1949).
- Räsänen, T.: Histidine induced secretion in the pyloric ligated stomach. *Acta physiol. scand.* **66**, 481—483 (1966).
- Reid, J. D., Shepherd, D.: Inhibition of histidine decarboxylase. *Life Sci.* **1**, 5—8 (1963).
- Riley, J.: *The mast cell*. Edinburgh: Livingston 1959.
- Riley, J., West, G.: Presence of histamine in tissue mast cells. *J. Physiol. (Lond.)* **120**, 528—537 (1953).
- Rocha de Silva, M.: Histamine in the rabbit skin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **45**, 586—589 (1940).
- Rocha de Silva, M.: In: *Bradykinin and vaso-dilating polypeptides*. New York: MacMillan (Pergamon) 1963.
- Rose, B., Browne, J. S. L.: Studies on the blood histamine in cases of burns. *Ann. Surg.* **115**, 390—399 (1942).

- Rosenthal, S., Samet, C., Winzler, R., Shkolnik, S.: Substances released from the skin following thermal injury. I. Histamine and proteins. *J. clin. Invest.* **36**, 38—43 (1957).
- Sandberg, N.: Granulation tissue hydroxyproline in the rat after inhibition of histamine formation. *Acta chir. scand.* **127**, 22—34 (1964).
- Sanyal, R. K.: Histamine and 5-Hydroxy-tryptamine metabolism after superficial skin burns. *Int. Arch. Allergy* **21**, 326—334 (1962).
- Schachter, M.: Anaphylaxis and histamine release in the rabbit. *Brit. J. Pharmacol.* **8**, 412—419 (1953).
- Schauer, A.: Die Mastzelle. Stuttgart: Fischer 1964.
- Schauer, A., Gielow, L.: Steigerung der Histidindecaboxylase-Aktivität während des Endotoxin-shocks. *Verh. dtsch. path. Ges.* **51**, 271—276 (1967).
- Schayer, R.: Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro. *Amer. J. Physiol.* **187**, 63—65 (1956).
- Schayer, R., Davis, K., Smiley, R.: Binding of histamine in vitro and its inhibition by cortisone. *Amer. J. Physiol.* **182**, 54—56 (1955).
- Schayer, R., Smiley, R., Davis, K.: Inhibition by cortisone of the binding of new histamine in rat tissues. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **87**, 590—592 (1954).
- Schayer, R. W.: Histidine decarboxylase of rat stomach and other mammalian tissue. *Amer. J. Physiol.* **189**, 533—536 (1957).
- Schayer, R. W.: Relationship of stress-induced histidine decarboxylase to circulatory homeostasis and shock. *Science* **131**, 226—227 (1960).
- Schayer, R. W.: Significance of induced synthesis of histamine in physiology and pathology. *Chemotherapia (Basel)* **3**, 128—136 (1961).
- Schayer, R. W.: Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system. *Amer. J. Physiol.* **202**, 66—72 (1962).
- Schayer, R. W.: Induced synthesis of histamine, microcirculatory regulation and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid hormones. *Progr. Allergy* **2**, 187—212 (1963 a).
- Schayer, R. W.: Histidine decarboxylase in mast cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **103**, 164—178 (1963 b).
- Schayer, R. W., Ganley, O. H.: Adaptive increase in mammalian histidine decarboxylase activity in response to nonspecific stress. *Amer. J. Physiol.* **197**, 721—724 (1959).
- Schievelbein, H., Werle, E., Lorenz, W.: Histidindecaboxylase. *Hoppe-Seylers Handbuch der physiologischen und pathologischen-chemischen Analyse*, Bd. 6 c, S. 515—528. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Schild, H.: Histamine release and anaphylaxis. CIBA foundation symposium on histamine. London: Churchill 1956.
- Schwartz, J. Ch., Ronnberg, A. L., Cohen, Y., Valette, G.: Histamine formation in the rat stomach: study of regulation mechanismus. *Europ. J. Pharmacol.* **5**, 272—278 (1969).
- Shore, P. A., Burkhalter, A., Cohn, V. H., Jr.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **127**, 182—186 (1959).
- Sjoerdsma, A., Waalkes, T. P., Weissbach, H.: Serotonin and histamine in mast cells. *Science* **125**, 1202—1203 (1957).
- Spector, W. G., Willoughby, D. A.: Vasoactive amines in acute inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **116**, 839—846 (1966).
- Straus, W.: Lissosomes, phagosomes and related particles, in enzyme cytology, S. 239. London: Academic Press 1967.
- Suzuki, A., Glaviano, V. V.: A comparison between pulmonary A—U difference of histamine and the severity of burn injury. *Kobe J. med. Sci.* **15**, 159—162 (1969).
- Telford, J., West, G.: Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxytryptamine in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* **16**, 360—368 (1961 a).
- Telford, J. M., West, G. B.: The formation of histamine in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **13**, 75—82 (1961 b).
- Törö, I.: Histologische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen reticuloendotheliale System und Histaminwirkung. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **52**, 552—571 (1942).
- Törö, I., Oláh, I.: Electronmicroscopical changes due to histamine in the skin of the rat. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **19**, 283—300 (1971).

- Udenfriend, S., Weissbach, H., Clark, C. T.: The estimation of 5-hydroxytryptamin (Serotonin) in biological tissues. *J. biol. Chem.* **215**, 337—344 (1955).
- Uvnäs, B.: Gastrin release. In: S. C. Skoryna, *Pathophysiology in peptic ulcer*, S. 87. Montreal: McGill University Press 1963.
- Uvnäs, B.: Release processes in mast cells and their activation by injury. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **116**, 880—890 (1964).
- Wagener, T. D.: Die enzymhistochemische Altersbestimmung mechanischer Hautwunden in der forensischen Praxis. *Med. Diss., Univ. Göttingen* 1969.
- Werle, E.: Histamine in nerves. I. CIBA foundation symposium on histamine. London: Churchill 1956.
- Werle, E., Heitzer, K.: Zur Kenntnis der Histidindecaboxylase. *Biochem. Z.* **299**, 421—436 (1938).
- Wilhelm, D. L., Mason, B.: Vascular permeability changes in inflammation: the role of endogenous permeability factors in mild thermal injury. *Brit. J. exp. Path.* **41**, 487—506 (1960).
- Willoughby, D. A.: Pharmacological aspects of the vascular permeability changes in the rat's intestine following abdominal radiation. *Brit. J. Radiol.* **33**, 515—519 (1960).
- Zachariae, H.: Skin histamine in urticaria. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **43**, 214—224 (1963a).
- Zachariae, H.: Skin histamine in urticaria pigmentosa (Spectrofluorometric assay). *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **43**, 125—128 (1963b).
- Zachariae, H.: Histamine in human skin (A spectrofluorometric assay). *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **44**, 219—222 (1964a).
- Zachariae, H.: Histamine in delayed skin reactions. Fluorometric determinations on patch tests. *J. invest. Derm.* **42**, 431—434 (1964b).
- Zachariae, H., Malmquist, J., Oates, J., Pettinger, W.: Studies on the mechanism of kinin formation in inflammation. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 81—90 (1967).
- Zachariae, H.: Failure of epsilon-aminocaproic acid to influence histamine release by polymyxin B. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **48**, 322—324 (1968a).
- Zachariae, H., Brodthagen, H., Sondergaard, J.: Studies on a histidin decarboxylase inhibitor, NDS 1055, in chronic urticaria and urticaria pigmentosa, S. 138—144, *Proc. 18. Meeting Scand. Dermatol. Ass. Turku* 1968b.
- Zachariae, H., Henningsen, J.: Histamine and plasma kinins in delayed allergic skin reactions. *Allergie u. Asthma* **16**, 9—14 (1970).

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