

Der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten

Experientia 15, 197-198 (1959).

LSD 643

Über den Histamingehalt des Rattenblutes ist wenig bekannt, doch wird angenommen, dass er, verglichen mit anderen Tierspezies, ziemlich hoch sei. EMMELIN¹ fand 0,1-0,33 µg/ml im Plasma, HALPERN² viel weniger (0,036 µg/ml). ROSE und BROWNE³ fanden im Gesamtblut jedoch nur 0,035-0,06 µg/ml.

Wir haben mit der kolorimetrischen Mikromethode von LOWRY *et al.*⁴ das Gesamthistamin im Vollblut und im Plasma von Ratten nach Extraktion mit Trichloressigsäure bestimmt und in Parallelversuchen mit der biologischen Methode von CODE⁵ am Meerschweinchendarm verglichen. Im *Vollblut* fanden wir bei jüngeren Ratten (150-200 g) $0,185 \pm 0,051$ µg/ml Histamin, bei älteren Ratten (250-350 g) $0,236 \pm 0,022$ µg/ml in guter Übereinstimmung beider Methoden. Das *Plasma* der jungen Tiere enthielt davon einen überraschend grossen Anteil von $0,071 \pm 0,0046$ µg/ml Histamin. Da alle Thrombozyten durch 10 min Zentrifugieren bei 500 g und 10 min bei 1500 g entfernt wurden und die Thrombozyten der Ratten verschwindend wenig Histamin enthalten, kann dieser relativ hohe Anteil nicht durch Thrombozyten verursacht sein. Die quantitativen Verhältnisse sind daher denjenigen des Hundeplasmas (0,04-0,07 µg/ml, BARSOUM und GADDUM⁶) ähnlich. Die Leukozyten scheinen ziemlich viel Histamin zu enthalten.

Die Wirkung der verschiedenen Pharmaka wurde an Rattengruppen von je 16-18 Tieren (150-200 g) im Zeitpunkt der stärksten Wirkung untersucht. Das Blut wurde durch Halsschnitt entnommen, in einem Gefäss mit Oxalat aufgefangen und sofort 2mal wie angegeben zentrifugiert. Nach 30 min Extraktion mit 30% Trichloressigsäure wurde nochmals während 20 min mit 1500 g zentrifugiert und der überstehende Plasmaextrakt mit der kolorimetrischen Methode nach LOWRY⁴ untersucht.

Durch Narkotika wurde der Histamingehalt im Plasma im Toleranzstadium unterschiedlich beeinflusst. Einstündige Äthernarkose senkte ihn auf 75% (Tabelle), während Chloroformnarkose wirkungslos blieb.

Typische Tranquilizer wie Reserpin oder Chlorpromazin verursachen eine deutliche Erhöhung um 14-25%. Da in unseren Versuchen der zeitliche Verlauf nicht untersucht wurde, kann der Unterschied zwischen beiden Pharmaka rein zufällig sein. Auch 1 h nach Numal ist Histamin im Plasma leicht erhöht.

Psychotomimetische Stoffe können den Histamingehalt erhöhen oder senken. Iproniazid hemmt nicht nur die Monoaminoxidase, sondern auch die Diaminoxidase (ZELLER *et al.*⁷, SCHAYER⁸) und damit den Histaminabbau. Dadurch, vielleicht aber auch durch erhöhte Histaminfreisetzung aus dem Gewebe, wird der hohe Blutgehalt nach 24 h (+ 44%) erklärt. Das deutlich erregende Amphetamin hat nach 5 h eine viel geringere Steigerung

¹ N. EMMELIN, Acta physiol. scand. 11, Suppl. 34, 1 (1945).

² B. N. HALPERN, Histamine, Ciba Foundation Symposium (Churchill, London 1956), p. 109.

³ B. ROSE und J. S. L. BROWNE, Amer. J. Physiol. 124, 412 (1938).

⁴ O. H. LOWRY, H. T. GRAHAM, F. B. HARRIS, M. K. PRIEBAT, A. R. MARKS und R. U. BREGMAN, J. pharm. exp. Therap. 112, 116 (1954).

⁵ C. F. CODE, J. Physiol. 89, 257 (1937).

⁶ G. S. BARSOUM und J. H. GADDUM, J. Physiol. 85, 1 (1935).

⁷ E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER und L. S. VAN ORDEN, Exper. 8, 349 (1952).

⁸ R. W. SCHAYER, J. biol. Chem. 203, 787 (1953).

Tabelle

Pharmaka	Dosis mg/kg	Wirkungsdauer h	Histamingehalt $\mu\text{g/ml}$	% des Normalhistamingehaltes	P
Normalplasma			$0,071 \pm 0,0046$	100	
Äther		1	$0,054 \pm 0,0026$	75	< 0,001 0,6
Chloroform		1	$0,068 \pm 0,0048$	95	
Reserpin	1,0	3	$0,081 \pm 0,0052$	114	0,001
Chlorpromazin	10,0	3	$0,088 \pm 0,0060$	125	< 0,001
Numal	0,1	1	$0,078 \pm 0,0072$	110	0,02
Iproniaziol	100,0	24	$0,102 \pm 0,0044$	144	< 0,001
Amphetamin	5,0	3	$0,080 \pm 0,0031$	113	< 0,001
Mescaline	25,0	4	$0,066 \pm 0,0121$	92	0,1–0,2
LSD	2,0	2	$0,045 \pm 0,0052$	63	< 0,001

(+ 13%) zur Folge; eine Hemmwirkung auf die Aminooxydase ist unsicher. Die beiden bekanntesten Phantastika senken den Plasmahistamingehalt: *Mescaline* nur wenig und statistisch nicht sicher, aber *LSD* schon nach 2 h um 40%! Dieser Unterschied ist vor allem, verglichen mit der stark sedativen Wirkung der Antagonisten Reserpin, Chlorpromazin und Numal, interessant, da innerhalb dieser Gruppe eine Parallelität zwischen psychischer Wirkung und Histaminstoffwechsel besteht, was bei der Katecholamin- und Serotoninfreisetzung bekanntlich nicht der Fall ist.

Immerhin muss betont werden, dass die psychopharmakologischen Effekte aller untersuchten Stoffe keineswegs mit dem Plasmagehalt an Histamin vergleichbar sind. Doch wissen wir über die Beeinflussung der Bildung, der Freisetzung, des fermentativen Abbaus, der Ausscheidung des Histamins, wie auch über den zeitlichen Verlauf und den Ort dieser Wirkung noch sehr wenig.

P. G. WASER und M. ITZBICKI

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich,
9. Februar 1959.

Summary

The concentration of histamine in plasma of rats is changed by injection of psychopharmacocons as follows: decreased by narcotics (ether, chloroform) and phantastics (LSD, mescaline), increased by tranquilizers (reserpine, chlorpromazine) a hypnotic (numal) and psychotomimetics (iproniacide, amphetamine).