

## Untersuchung des Histamingehalts im Gehirn der Ratte nach experimentellen Verbrennungen

I. Gyula Fazekas, Ferenc Kósa, Elisabet Virágos-Kis und András Basch

Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)

Eingegangen am 17. November 1972

### Examination of the Histamine Content of the Brain in Experimental Burns Injuries in Rats

*Summary.* Third-degree burns on 20% of body surface were induced on the back skin of rats. After 1, 5, 10, 30 min; 2, 6, 12, 24 hrs and 2, 3, 5, 7 days the histamine content of the brain was determined by a spectro-fluorometric method.

In the brain of control rats 0.44 µg/g free histamine and 0.78 µg/g total histamine were found. The free histamine level in brains of *burned rats* showed in the 1st min a rise of 40.9%, in the 2nd hr 386.4%, on the 24th hr 179.5%, on the 2nd day 295.4%, on the 5th day 502.3%.

In the 1 week interval the average level of the *free-histamine* in brains of burned rats was  $1.10 \pm 0.68$  µg/g, that of total histamine  $2.31 \pm 1.65$  µg/g. In the brain of postmortal burned rats the histamine showed no change as compared with control rats.

*Zusammenfassung.* An Ratten wurden auf etwa 20% der Körperfläche ausmachenden Arealen der Rückenhaut Verbrennungen III. Grades hervorgerufen und 1, 5, 10 und 30 min, 2, 6, 12 und 24 Std sowie 2, 3, 5 und 7 Tage darauf der Histamingehalt im Gehirn bestimmt.

In der Gehirnsubstanz der Kontrolltiere konnten 0,44 µg/g freies und 0,78 µg/g Gesamthistamin nachgewiesen werden, während in jener der *verbrannten* Ratten der Gehalt an freiem Histamin in der 1. min um 40,9%, in der 2. Std um 386,4%, in der 24. Std um 179,5%, am 2. Tage um 295,4% und am 5. Tage um 502,3% erhöht war. Der Gesamthistaminwert zeigt einen analogen Anstieg zum freien Histamin und erreicht sein Maximum am 5. Tage mit 629,5%.

Innerhalb des untersuchten einwöchigen Intervalls betrug der in der Hirnsubstanz der verbrennungsverletzten Ratten ermittelte Gehalt an *freiem Histamin* im Mittel  $1,19 \pm 0,69$  µg/g und die Gesamthistaminmenge im Mittel  $2,31 \pm 1,65$  µg/g.

In der Gehirnsubstanz der postmortal lädierten Ratten blieb der Histamingehalt im Verhältnis zu dem der Kontrolltiere unverändert.

*Key words:* Histamin, im Rattenhirn bei Verbrennungen — Verbrennung, Histamingehalt im Gehirn.

Die Forschungen über den Histamingehalt des Gehirns haben in den letzten Jahren beachtliche Ergebnisse gezeitigt. Die experimentellen Untersuchungen (Adam u. Hye, 1966; Medina u. Shore, 1966; Michaelson u. Coffman, 1967) haben vor allem die vom Histamin unter physiologischen (Boissier *u. Mitarb.*, 1969a, b,

1970; Clouet *u. Mitarb.*, 1957; Green *u. Erickson*, 1964; Kremzner *u. Pfeiffer*, 1966; Michaelson *u. Mitarb.*, 1968; White, 1966) und pathologischen Umständen auf den cerebralen Blutkreislauf entfaltete Wirkung geklärt (Adam *u. Hye*, 1966; Crossland *u. Mitarb.*, 1966; Kataoka *u. Robertis*, 1967; Kato *u. Mitarb.*, 1966; Shaw, 1971).

In der Ätiologie der vasculär bedingten Kopfschmerzen schien die Rolle der verschiedenen Gewebsmediatoren offensichtlich (Medina *u. Shore*, 1966; Neame, 1964; Perry *u. Mitarb.*, 1967; Robinson *u. Mitarb.*, 1965; Rönberg *u. Schwartz*, 1968), was auch experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung bekräftigten (Friedman *u. Mitarb.*, 1965, 1968, 1969; Greppi, 1965; Goldfarb, 1966; McNeal, 1962; Magee, 1964; Phillis, 1968; Rimkiewicz *u. Merz*, 1966; Schayer *u. Reilly*, 1970; Schliack, 1966). Heute herrscht schon eindeutig die Meinung, daß bei Verbrennungsläsionen nicht nur lokale, sondern auch in physiologischem und morphologischem Sinne genommene allgemeine Wirkungen mitspielen. Als solche systemische Fernwirkungen sind jene physiologischen Veränderungen aufzufassen, die beispielsweise bei Verbrennungsverletzungen im Zentralnervensystem eintreten. Die Schädigungen im Nervensystem (in erster Linie im Gehirn) entstehen infolge schockbedingter Hypoxie.

In den verschiedenen Formen des Schocks kommt es in Stoffwechsel und Ionenhaushalt des Organismus zu beträchtlichen Verschiebungen. Auch schwere Verbrennungsverletzungen ziehen ausgesprochene funktionelle Störungen nach sich, die später von organischen Veränderungen gefolgt sind (Molnár, 1970; Wilson, 1946). Alle diese pathophysiologischen Erscheinungen und morphologischen Veränderungen sind mit der Wirkung der aus den verbrannten Gebieten freiwerdenden und in den System-Kreislauf gelangenden toxischen Stoffe zu erklären.

Die Untersuchungen bezüglich der Gewebsmediatoren und Permeabilitätsfaktoren waren gerade in Verbindung mit den Verbrennungsverletzungen besonders intensiv, da die Hitzewirkung für den Organismus einen gewaltigen lokalen Reiz bedeutet. Frank erachtet die bei verbrannten Patienten erscheinenden, mit psychischer und motorischer Unruhe einhergehenden Erregungszustände als Zeichen einer cerebralen Anoxie.

In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob in der frühen (innerhalb der ersten 24 Std) und der späten Phase (in der 1. Woche) der Verbrennung im Histamingehalt des Gehirns nennenswerte Veränderungen eintreten, denn falls ja, so kann die Erhöhung des Histaminspiegels sowohl in der Hervorrufung der morphologischen Veränderungen (Hirnödem, pericapilläre Blutungen, Endothelzellenablation usw.) als auch im Zustandekommen der klinischen Symptome (soporöser, komatöser Zustand) mit eine Rolle spielen.

### Untersuchungsmaterial und Methodik

Zwecks Untersuchung des Histamingehaltes im Gehirn bei Verbrennungsverletzungen wurden an der Rückenhaut von 39 männlichen Wistar-Ratten im Gewicht von 200–250 g auf ca. 20% der Körperoberfläche ausgedehnte Verbrennungen III. Grades in Äthernarkose hervorgerufen und die Tiere 1, 5, 10 und 30 min, 2, 6, 12 und 24 Std bzw. 2, 3, 5 und 7 Tage darauf in Äthernarkose dekapiert. Anschließend fand Ermittlung des Histamingehaltes im Gehirn der Versuchstiere und der Kontrollratten statt.

Die Untersuchung des Histaminniveaus im Gehirn nach postmortalen Verbrennungsläsionen ist vom Gesichtspunkte der gerichtsmedizinischen Praxis von Bedeutung. Aus diesem Grunde wurden bei 21 männlichen Wistar-Ratten im Gewicht von 200–250 g 1, 2, 3, 6, 12 und 24 Std nach der Dekapitation an der Rückenhaut Verbrennungen III. Grades gesetzt und dann der Histamingehalt im Gehirn bestimmt.

Um das Niveau der eventuellen postmortalen Histaminliberation zu bestimmen, wurden an 27 Ratten Kontrolluntersuchungen durchgeführt; die Materialentnahme erfolgte 1, 2, 3, 6, 12, 24 und 36 Std nach der Tötung der Ratten.

Die Verbrennung der Haut der Versuchstiere wurde in Äthernarkose mit einer bis zum Glühen erhitzten Metallplatte durchgeführt. Wir haben auch den Histamingehalt der unverbrannten Rückenhaut der in Äthernarkose und nach Commotio getöteten Tieren bestimmt.

Die Herstellung des Gesamthistaminextraktes geschah nach der von Barsoum u. Gaddum (1935) sowie von Code (1937) für Blut ausgearbeiteten, und die des freien Histaminextraktes mit der von Gróf (1962) für Ratten- und Kaninchenhaut entwickelten Methode. Die Bestimmung des Histamingehaltes erfolgte mit der von Shore u. Mitarb. (1959) mitgeteilten spektrofluorometrischen Methode (mit dem Gerät OPTON PMQ II.) bei 360 und 450 m $\mu$  Fluorescent; pro Ratte wurden stets zwei Parallelbestimmungen vorgenommen. Die während der Testperiode mitgeteilten Histaminwerte entsprechen den Mittelwerten von je 3 Ratten. Es gelangten innere und äußere Histaminstandarde (Histamindihydrochlorid, Reanal) zur Anwendung. Die Bewertung der Ergebnisse geschah mit der Signifikanzuntersuchung („t“-Probe nach Student).

## Ergebnisse

Die Veränderungen des Rattenhirns an freien und Gesamthistamingehalt nach experimentellen Verbrennungsverletzungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Der *freie* Histamingehalt der Gehirnssubstanz der nichtgebrannten Kontrollratten betrug 0,44  $\mu$ g/g (Minimum 0,22; Maximum 0,68  $\mu$ g/g) und der *Gesamthistamingehalt* 0,78  $\mu$ g/g (Minimum 0,64; Maximum 1,04  $\mu$ g/g). Im Verhältnis zu den Kontrollratten war der *freie* Histamingehalt in der Gehirnssubstanz der *Versuchstiere* in der 1. min um 40,9% erhöht, in der 5. min war ein Rückgang um 31,8% zu verzeichnen. Von der 10. min an stieg der Gehalt an freiem Histamin wesentlich über den Ausgangswert (Kontrollen): in der 10. min betrug der Mehrwert 54,5%; in der 2. Std 386,4%; in der 6. Std 159,1%; in der 12. Std 163,6%, in der 24. Std 179,5%, am 2. Tage 295,4%; am 3. Tage 127,3%, am 5. Tage 502,3% und am 7. Tage 200%.

Im *Gesamthistamingehalt* des Gehirns der Ratten mit Verbrennungen war in der 1. min ebenfalls eine Erhöhung festzustellen (+ 48,7%). In der 5. und 10. min sank er unter das normale Niveau, während in der 2. Std ein Anstieg um 553%, in der 6. Std um 97,4%, in der 12. Std um 307,7%, in der 24. Std um 288,2%, am 2. Tage um 182,1%, am 3. Tage um 76,9%, am 5. Tage um 629,5% und am 7. Tage um 238,5% zu beobachten war. Der Höchstwert war also am 5. Tage erreicht, wo 6,3mal (d. h. 629,5%) mehr gemessen wurde als bei den Kontrollratten.

In dem untersuchten einwöchigen Intervall betrugen die bei den verbrennungslädierten Ratten erhaltenen Werte an freiem Histamin im Gehirn im Mittel  $1,19 \pm 0,69$   $\mu$ g/g und an Gesamthistamin durchschnittlich  $2,31 \pm 1,65$   $\mu$ g/g. Somit waren im Gehirn der verbrennungsverletzten Ratten 2,7mal größere Mengen an freiem und 2,96mal größere Mengen an Gesamthistamin vorhanden als bei den Kontrolltieren.

In der Gehirnssubstanz der *Kontrollratten* waren von Histamin 56,4% in freier Form vorhanden (s. Tabelle 1), nach 10 min aber 80,4%, nach 6 Std 74,0% und

Tabelle 1. Freier und Gesamthistamingehalt des Gehirns bei Ratten nach Verbrennungen

	Freies Histamin (µg/g)			Gesamthistamin (µg/g)			Freies Histamin (%)		
	Minimum und Maximum	Mittelwert	Mehr als die Kontrolle x %	Minimum und Maximum	Mittelwert	Mehr als die Kontrolle x %	Minimum und Maximum	Mittelwert	
Unverbrannt (Kontrolle)	0,22—0,68	0,44	—	0,64—1,04	0,78	—	28,2—87,1	56,4	
1 min	0,28—0,94	0,62	+ 0,41	0,58—1,80	1,16	+ 0,49	24,1—81,0	53,4	
5 min	0,08—0,52	0,30	— 0,32	0,56—0,84	0,68	— 0,13	11,7—76,4	44,1	
10 min	0,48—1,04	0,68	+ 0,55	0,74—1,10	0,92	+ 0,18	52,1—113,0	80,4	
30 min	0,26—0,50	0,40	— 0,09	0,38—0,92	0,66	— 0,15	39,3—75,7	60,6	
2 Std	1,24—2,69	2,14	+ 3,86	3,36—6,32	5,10	+ 5,54	24,3—52,7	41,9	
6 Std	0,68—1,40	1,14	+ 1,59	0,90—1,92	1,54	+ 0,97	44,1—90,9	74,0	
12 Std	1,01—1,23	1,16	+ 1,64	2,93—3,50	3,18	+ 3,08	31,7—38,6	36,4	
24 Std	0,58—1,76	1,23	+ 1,80	2,24—3,04	2,56	+ 2,28	22,6—68,7	48,0	
2 Tage	0,96—2,50	1,74	+ 2,95	1,41—2,96	2,20	+ 1,82	43,6—113,6	79,1	
3 Tage	0,88—1,12	1,00	+ 1,27	0,88—1,88	1,38	+ 0,77	63,8—81,1	72,5	
5 Tage	1,62—3,34	2,65	+ 5,02	4,60—6,60	5,69	+ 6,30	28,4—58,6	46,5	
7 Tage	1,02—1,80	1,32	+ 2,00	2,16—3,24	2,64	+ 2,39	38,6—68,1	50,0	
Mittelwert ( $\bar{x}$ )		1,19			2,34			57,24	
Streuung ( $s$ )		± 0,69			± 1,65			± 15,51	
Mittelfehler ( $s_{\bar{x}}$ )		± 0,19			± 0,48			± 4,48	

Tabelle 2. Freier und Gesamthistamingehalt des Gehirns bei Ratten nach postmortalen Verbrennungen

	Freies Histamin (μg/g)			Gesamthistamin (μg/g)			Freies Histamin (%)		
	Minimum und Maximum	Mittelwert	Mehr als die Kontrolle $\alpha$ %	Minimum und Maximum	Mittelwert	Mehr als die Kontrolle $\alpha$ %	Minimum und Maximum	Mittelwert	
Unverbrannt (Kontrolle)									
1 Std	0,22—0,68	0,44		0,64—1,04	0,78		28,2—87,1	56,4	
2 Std	0,14—0,45	0,31	—0,30	0,36—0,72	0,81	+0,04	17,2—55,5	38,2	
3 Std	0,22—0,63	0,45	+0,02	0,74—1,29	1,06	+0,36	20,7—59,4	42,4	
6 Std	0,33—0,51	0,41	—0,07	0,66—0,81	0,72	—0,08	45,8—70,8	56,9	
12 Std	0,43—0,45	0,44	—	0,85—0,92	0,99	+0,27	43,4—45,4	44,4	
24 Std	0,16—0,55	0,41	—0,07	0,22—0,96	0,67	—0,14	23,8—82,0	61,1	
Mittelwert ( $\bar{x}$ )	0,37—0,72	0,60	+0,36	0,75—1,37	1,05	+0,35	35,2—68,5	57,1	
Streuung (s)		0,44			0,88			50,01	
Mittelfehler ( $s_{\bar{x}}$ )		±0,1			±0,17			±9,47	
		±0,4			±0,69			±3,82	

am 2. Tage 79,1%, d. h., nach der Verbrennung gelangen höhere Werte zur Beobachtung. Die zu den übrigen untersuchten Zeitpunkten registrierten prozentuellen Werte an freiem Histamin lagen niedriger, mitunter sogar unter jenen der Kontrollratten. Während des verfolgten einwöchigen Intervalls betrug das freie Histamin in der Gehirnsubstanz der Versuchsratten  $57,2 \pm 15,5\%$ , wich also nicht wesentlich von dem der Kontrolltiere ab.

Im Gehirn der *postmortal verbrannten* Ratten kamen — wie zu erwarten — freies und Gesamthistamin *in den gleichen Mengen* vor, wie bei den Kontrolltieren beobachtet (Tabelle 2). Während der ersten 24 Std war die freie und die Gesamthistaminmenge in der Hirnsubstanz der Ratten postmortal geringfügig erhöht (das *freie* Histamin machte in der 1. Std 0,31  $\mu\text{g/g}$  und in der 24. Std 0,60  $\mu\text{g/g}$  aus; für das Gesamthistamin ergaben sich in der 1. Std 0,81  $\mu\text{g/g}$  und in der 24. Std 1,05  $\mu\text{g/g}$ ), doch fehlt dieser Veränderung die Signifikanz. Im Vergleich zum freien Histaminniveau des Gehirns der Kontrollratten (0,44  $\mu\text{g/g}$ ) war dasjenige der postmortal lädierten Ratten ( $0,44 \pm 0,1 \mu\text{g/g}$ ) unverändert. Desgleichen zeigten sich auch im Gesamthistamingehalt keine nennenswerten Abweichungen (bei den Kontrollratten erhielten wir in der Hirnsubstanz ein Gesamthistaminniveau von 0,78  $\mu\text{g/g}$  und bei den postmortal verbrennungslädierten von  $0,88 \pm 0,17 \mu\text{g/g}$ ).

Bei den postmortal verbrannten Ratten war freies Histamin im Mittel in 50,01% zugegen, was ein etwas niedrigeres Niveau bedeutet als das bei den Kontrollen festgestellte von 56,4%. Bei den *in vivo* gesetzten Verbrennungen enthält somit das Gehirn mehr freies Histamin (+ 7,23%) als bei den postmortalen (Tabelle 2).

Tabelle 3  
Der Histamingehalt des Gehirns bei Ratten, abhängig von der postmortalen Zeitspanne

	Freies Histamin ( $\mu\text{g/g}$ )		Gesamthistamin ( $\mu\text{g/g}$ )		Freies Histamin (%)	
	Minimum und Maximum	Mittel wert	Minimum und Maximum	Mittel- wert	Minimum und Maximum	Mittel- wert
Getötet in Narkose	0,16—0,29	0,24	0,46—1,20	0,59	34,8—42,2	40,1
<i>Kontrolle</i>						
<i>Kontrolle</i>	0,21—0,45	0,38	0,54—1,04	0,77	38,9—32,3	49,3
Getötet nach Kommotion						
1 Std	0,17—0,44	0,37	0,56—0,97	0,76	30,35—45,4	48,7
2 Std	0,19—0,55	0,33	0,65—1,15	0,76	29,2—47,8	43,4
3 Std	0,33—0,69	0,43	0,96—1,27	0,98	34,4—54,3	43,9
6 Std	0,30—0,51	0,35	0,77—1,06	0,78	38,9—48,1	44,9
12 Std	0,12—0,29	0,19	0,39—0,76	0,47	30,8—38,1	40,4
24 Std	0,11—0,35	0,19	0,28—0,82	0,42	39,3—42,7	45,2
36 Std	0,15—0,30	0,20	0,30—0,75	0,50	50,0—40,0	40,0
Mittelwert		0,29		0,67		43,98
Streuung		$\pm 0,09$		$\pm 0,05$		$\pm 3,45$

In freiem Histamingehalt des Gehirns in Abhängigkeit von der postmortalen Zeit (Liegezeit) konnten wir keinen wesentlichen Unterschied beobachten. Auch in der Haut der Tiere, die in Äthernarkose und nach Commotio getötet wurden, zeigte sich im Histamingehalt ebenso kein wesentlicher Unterschied (Tabelle 3).

### Besprechung

Shore *u. Mitarb.* (1959) wiesen spektrofluorometrisch im Gehirn von Kaninchen durchschnittlich 0,2—0,4  $\mu\text{g/g}$  Histamin nach; in den verschiedenen Gehirnregionen wurden wesentliche Abweichungen nicht beobachtet; die Werte gestalteten sich folgendermaßen: Gehirnsubstanz: 0,20—0,40  $\mu\text{g/g}$ ; Hirnrinde: 0,20—25  $\mu\text{g/g}$ ; Kleinhirn: 0,19—0,24  $\mu\text{g/g}$ ; Gehirnstamm: 0,30—0,35  $\mu\text{g/g}$ ; bei Hunden erhielten sie ähnliche Werte (0,2—0,4  $\mu\text{g/g}$ ).

Boissier *u. Mitarb.* (1969b) wiesen spektrofluorometrisch (aber mit einer modifizierten Technik und Extraktionsverfahren) im Gehirn von Ratten auf Grund von 40 Bestimmungen im Mittel  $41,5 \pm 1,4$   $\mu\text{g/g}$  Histamin nach. Laut Untersuchungen von Green *u. Erikson* (1964), Medina *u. Shore* (1966), Kataoka *u. Robertis* (1967) bestehen in den verschiedenen Regionen des Rattengehirns Unterschiede im Histamingehalt. Nach Boissier *u. Mitarb.* (1969a) sind im Kleinhirn von Ratten  $18,9 \pm 1,5$   $\mu\text{g/g}$ , in der Hirnrinde  $39,0 \pm 0,9$   $\mu\text{g/g}$ , im Hippocampus  $39,8 \pm 1,9$   $\mu\text{g/g}$ , im Hypothalamus  $240 \pm 13,0$   $\mu\text{g/g}$ , im Nucleus caudatus  $31,6 \pm 0,6$   $\mu\text{g/g}$ , im Thalamus  $157,5 \pm 6,7$   $\mu\text{g/g}$  und im Hirnstamm  $27,3 \pm 1,2$   $\mu\text{g/g}$  Histamin nachweisbar. Die von Boissier *u. Mitarb.* (1969a) mitgeteilten Histaminniveaus liegen weitaus höher als die in der Literatur angeführten und auch als die von uns gefundenen.

Auch Untersuchungen anderer Autoren bekräftigen, daß das Histamin im Thalamus und Hypothalamus in bedeutend höherer Konzentration vorhanden ist als in anderen Regionen des Gehirns (Perry *u. Mitarb.*, 1967; Adam *u. Hye*, 1966; Michaelson *u. Mitarb.*, 1968). Vorerst ist die physiologische Rolle des Histamins in der Gehirnsubstanz — vornehmlich in den Ganglien der Gehirnbasis — nicht geklärt. Es liegen keine Hinweise dafür vor, weshalb im Thalamus und Hypothalamus wesentlich höhere Histaminkonzentrationen vorhanden sind als in den übrigen Gehirnabschnitten.

Anläßlich der experimentellen Verbrennungen haben wir die einzelnen Regionen des Gehirns nicht untersucht. Die Bestimmungen erfolgten stets auf Grund gleicher Einwägung der gleichen Gehirngebiete (von der Gehirnsubstanz der Ratten wurde 1 g eingewogen, worin stets das verlängerte Mark, das Kleinhirn und der Gehirnstamm enthalten war; die Ergänzung auf 1 g Testmasse geschah mit Großhirnschubstanz).

Den Untersuchungen zufolge spielt wohl in der Hervorrufung und Aufrechterhaltung der pathophysiologischen Erscheinungen bei verbrennungsverletzten Personen der erhöhte Histamingehalt im Gehirn mit eine Rolle. Aufgabe weiterer Untersuchungen wäre die Klärung, in welchem Ausmaße sich der Histamingehalt der verschiedenen Gehirnregionen im Früh- und Spätstadium der Verbrennungsläsionen — aber auch in anderen Krankheitsformen — verändert und in welcher Beziehung diese pathophysiologischen Erscheinungen zu den in der Gehirnschubstanz wahrnehmbaren morphologisch-strukturellen Wandlungen steht.

Diese Untersuchungen weisen ferner auch darauf hin, daß im Falle von Verbrennungen auf Grund der Vermehrung des freien und des Gesamthistamins im Gehirn auf *in vivo* erfolgte Verbrennungen zu schließen ist.

### Literatur

- Adam, H. M., Hye, H. K. A.: Concentration of histamine in different parts of brain and hypophysis of cat and its modification by drugs. *Brit. J. Pharmacol.* **28**, 137—152 (1966)
- Barsoum, G. S., Gaddum, J. H.: The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J. Physiol. (Lond.)* **85**, 1—14 (1935)
- Boissier, J. R., Guernet, M., Tillement, J. P., Blanco, I., Blanco, M.: Répartition de l'histamine dans le cerveau du rat. *C. R. Acad. Sci. (Paris), Serie D.*, t. **269**, 929—930 (1969a)
- Boissier, J. R., Guernet, M., Tillement, J. P., Blanco, I., Blanco, M.: Dosage chimique de l'histamine dans le cerveau entier de rat. *C. R. Acad. Sci. (Paris), Serie D.* t. **268**, 1448—1450 (1969b)
- Boissier, J. R., Guernet, M., Tillement, J. P.: Variations in brain histamine levels caused by diphenhydramine and L-histamine in the rat. *Life Sci.* **9**, 249—256 (1970)
- Clouet, D. H., Gaitonde, M. K., Richter, D.: The free histidine, histamine and arginine content of the rat brain. *J. Neurochem.* **1**, 228—233 (1957)
- Code, C. F.: Quantitative estimation of histamine in blood. *J. Physiol. (Lond.)* **89**, 257—268 (1937)
- Crossland, J., Woodruff, G. N., Woodruff, J. H.: The histamine content of brain during bulbo-caprine induced catalepsy. *Life Sci.* **5**, 193—197 (1966)
- Fazekas, I. Gy., Jobba, Gy., Virágos-Kis, E.: Histamingehalt und Mastzellenzahl im normalen und fibrotischen Herzmuskel. *Beitr. Path.* **144**, 285—289 (1971)
- 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.: Über den Gehalt der menschlichen Haut verschiedener Körperregionen an freiem und Gesamthistamin. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **61**, 107—116 (1967a); *Börgyögy. vener. Szle* **43**, 106—113 (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 des intakten Herzmuskels und des Myokardinfarktes an freiem Histamin und Gesamthistamin. *Z. ärztl. Fortbild.* **64**, 783—786 (1970b)
- Fazekas, I. Gy., Virágos-Kis, E.: Der Gehalt verschiedener Verletzungen an freiem Histamin als Vitalreaktion. *Z. Rechtsmedizin* **68**, 86—94 (1971)
- Fazekas, I. Gy., Kósa, F., Virágos-Kis, E., Basch, A.: Der freie und Gesamthistamingehalt von postmortalen Verbrennungen im Tierexperiment. *Z. Rechtsmedizin* **72**, 213—224 (1973a)
- Fazekas, I. Gy., Kósa, F., Virágos-Kis, E., Basch, A.: Freier und Gesamthistamingehalt der Haut nach experimentell hervorgerufenen Verbrennungen. *Z. Rechtsmedizin* **72**, 203—212 (1973b)
- Friedmann, A. H., Walker, C. A.: Rat brain amines, blood histamine and glucose levels in relationship to circadian changes in sleep induced by pentobarbitous sodium. *J. Physiol. (Lond.)* **202**, 133—146 (1969)
- Goldfarb, M. L.: Intradermal histamine therapy of vascular headache. *Med. Tms* **94**, 1386—1389 (1966)
- Green, H., Erickson, R. W.: Effect of some drugs upon rat brain histamine content. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 315—320 (1964)
- Greppi, E.: Microvasoactive substances in the mechanism of headache. *Bibl. anat. (Basel)* **7**, 579—590 (1965)
- Gróf, P.: A bőr szabadhistamin tartalmának meghatározása. I. módszer. (Die Bestimmung des freien Histamingehaltes der Haut. I. Methodik). *Börgyögy. vener. Szle* **38**, 97—102 (1962)
- Kataoka, K., Robertis, E. De: Histamine in isolated small nerve endings and synaptic vesicles of rat brain cortex. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **156**, 114—125 (1967)



- Kato, L., Gozay, B., Roy, P. B.: Histamine, serotonin, epinephrine in the rat brain, following convulsions. *Int. J. Neuropsychiat.* **3**, 46—51 (1966)
- Kremzner, L. T., Pfeiffer, C. C.: Identification of substances interfering with the fluorometric determination of brain histamine. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 197—200 (1966)
- McNeal, P. S.: Headache as viewed by the internist. *Trans. Pen. Acad. Ophthal.* **22**, 77—82 (1969)
- Magee, Kr.: The diagnosis and treatment of headache. I. Vascular headaches. *Univ. Mich. med. Center J.* **30**, 216—220 (1964)
- Medina, M., Shore, P. A.: Increased sensitivity in a specific fluorometric method for brain histamine. *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1627—1629 (1966)
- Michaelson, I.-A., Coffman, P. Z.: The subcellular localization of histamine in guinea-pig brain a re-evaluation. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 2085—2090 (1967)
- Michaelson, I.-A., Coffman, P. Z., Vedral, D. F.: The regional distribution of histamine in brain of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Biochem. Pharmacol.* **12**, 2435—2441 (1968)
- Miles, A. A., Wilhelm, D. L.: Enzyme-like globulins from serum reproducing vascular phenomena of inflammation activable permeability factor and its inhibitor in guinea-pig serum. *Brit. J. exp. Path.* **36**, 71—81 (1955)
- Molnár, D.: A gyermekkori égési sérülések egyik halál oka: az agyödéma. (Gehirnödema als Ursache der Bandverletzungen im Kindesalter.) *Orv. Hetil.* **111**, 143—144 (1970)
- Neame, K. D.: Uptake of histamine, histidine and other imidazole derivatives by brain slices. *J. Neurochem.* **11**, 655—662 (1964)
- Perry, T. L., Hansen, S., Mac Dougall, L.: Amines of human whole brain. *J. Neurochem.* **14**, 775—782 (1967)
- Phillis, J. W., Tebecis, A. K., York, D. H.: Histamine and some antihistamines: their actions on cerebral cortical neurones. *Brit. J. Pharmacol.* **33**, 426—440 (1968)
- Robinson, J. D., Anderson, J. H., Green, J. P.: The uptake of 5-hydroxy-triptamine and histamine by particulate reactions of brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **147**, 236—243 (1965)
- Rönnerberg, A. L., Schwartz, J. C.: Regional distribution of histamine in the rat brain. *C. R. Acad. Sci. (d) Paris* **268**, 2376—2379 (1968)
- Rymkiewicz, T., Merz, M.: Study on the sensitivity of conjunctival vesicles to histamine and adrenalin in headaches. *Pol. med. J.* **5**, 151—155 (1966)
- Schayer, R. W.: The histamine-glucocorticoid relationship and its implication for migraine headache. *Headache* **5**, 111—115 (1966)
- Schayer, R. W., Reilly, M. A.: In vivo formation and catabolism of (<sup>14</sup>C) histamine in transplant-rejection. *J. Neurochem.* **17**, 1649—1655 (1970)
- Schliack, H.: On bings headache syndrome (Hortons syndrome) and its treatment. *Hippokrat. (Stuttg.)* **37**, 21—26 (1966)
- Shaw, G. G.: Hypothermia produced in mice by histamine acting on the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol.* **42**, 205—214 (1971)
- 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)
- White, T.: Histamine and methylhistamine in cat brain and other tissues. *Brit. J. Pharmacol.* **26**, 494—501 (1966a)
- White, T.: Histamine in the brain, *Hdb. exp. Pharmacol.* Bd. 18, I, S. 789—796, 1966b.
- Wilson, J. V.: The pathology of traumatic injury. The pathology of burns, S. 25—39. Edinburgh: Livingstone 1946
- Zuddas, A. A., Mosciano, O.: Consideration on the pathogenesis of vasomotor headache. *Riv. oto-neuro-oftal.* **41**, 539—541 (1966)

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