

Die Wirkung von Äthanol und Antabus-Alkohol-Reaktion auf den Histamin- und Mastzellgehalt der Lunge

S. Berg, G. Garbe und J. Hirtz

Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen, Windausweg 2, D-3400 Göttingen

The Effect of Ethanol and Antabus-Alcohol-Reaction on Histamin and Mast Cell. Contents of the Lung

Summary. Alcohol – orally given in concentrations from 1 to 4 g/kg body-weight – leads to a reduction of mast cells in the guinea pig lung. At the same time a minor decrease of histamine concentration was observed. The incompatibility reaction with alcohol after disulfiram intake (DAR) shows an additional degranulation of mast cells of the lungs and decrease of histamine-content. So far, there seems little difference between the influence of disulfiram alone and the DAR. Besides thrombocytes and basophile leucocytes, the mast cells of the lung are responsible for the release of histamine and serotonin during higher alcohol concentrations and alcohol-disulfiram-reactions. We think that the intolerance phenomena of humans after alcohol – f. e. in form of flush-reaction – is at least partly related to the concomitant influence of mast cell-substances.

Zusammenfassung. Orale Verabreichung von Alkohol in einer Dosierung von 1 bis 4 g/kg führt beim Meerschweinchen zu einer dosisabhängigen Reduktion der Mastzellzahl in der Lunge; gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme des Lungenhistamingehaltes. Die nach Disulfiram-Vorbereitung durch Alkohol ausgelöste Unverträglichkeitsreaktion (DAR) führt zu einer zusätzlichen Speicherung von Lungenmastzellen und Verminderung des Histaminspiegels in der Lunge. Die Unterschiede zwischen den Auswirkungen von Disulfiram allein und der DAR sind nicht so eindeutig. Als Quelle der Histamin- und Serotonin-Liberation unter dem Einfluß höherer Alkoholdosen und im Verlauf der DAR kommt danach neben Thrombozyten und Blut-Basophilen besonders auch der Mastzellspeicher des Lungengewebes in Frage. Wir halten es für nicht unwahrscheinlich, daß auch beim Menschen Intoleranzerscheinungen nach Alkoholgenuß, die ja auch außerhalb der DAR vielfach mit flushartigen Symptomen verbunden sind, wenigstens teilweise auf die Mitwirkung mastcytgener Mediatoren zurückgehen.

Key words. Alkohol, Lungenmastzellen – Mastzellen, Speicherung durch Alkohol – Histamin, Freisetzung bei Alkohol-Konsum – Antabus-Alkohol-Reaktion, Histamin und Mastzellen.

Neben allgemeinen Unterschieden in der Konzentrationstoleranz gibt es auch beträchtliche interindividuelle Differenzen der vegetativen Alkoholwirkung, wobei die mannigfachen metabolischen Interaktionen von Äthanol und biogenen Aminen eine Rolle spielen mögen [22, 21, 34]. Der nach Alkoholgenuss oft stärker hervortretende sog. Postprandialflush, besonders aber das klinische Bild der Alkohol-Unverträglichkeitsreaktionen legen die Annahme nahe, daß hierfür die gleichen humoralen Mediatoren verantwortlich sein könnten, die auch in der klinischen Biochemie des Schocks eine festumrissene Rolle spielen (Übersicht bei Raab [30]).

Die sympathicomimetische Alkoholwirkung geht mit einer vervielfachten *Catecholamin*-Ausscheidung einher [1, 2, 27], wobei nach Davis et al. [8] der Anteil der Vanillin-Mandelsäure in der Metabolitenreihe absinkt, während 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol und Metanephrin vermehrt erscheinen. Ein ähnliches Ausweichen vom normalerweise vorherrschenden oxydativen auf den reduktiven Stoffwechselweg wurde auch unter der Antabus-Alkohol-Reaktion gefunden [35]. Hinsichtlich des *Serotonin*stoffwechsels fand man in Trinkversuchen teils vermehrte, teils unveränderte, im wesentlichen aber vermehrte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn [28, 31, 26, 14, 28]. Nach den Untersuchungen von Feldstein et al. [10, 11], Davis et al. [7, 8] sowie Jofre de Breyer und Soehring [17, 18] scheint festzustehen, daß Alkohol die oxydative Desaminierung bzw. die Oxydation des intermediären Aldehyds zu 5-Hydroxyindolessigsäure inhibiert, wobei auch hier der Körper auf den reduktiven Stoffwechselweg ausweicht und 5-Hydroxytryptophol als Hauptmetabolit in den Vordergrund rückt. Serotonin seinerseits soll unter bestimmten Bedingungen zur Histaminliberierung führen, was zu länger anhaltender Vasodilatation beitrage [9]. Berg et al. [4] fanden bei der Ratte unter Alkoholeinfluß ein geringes, in der DAR ein verstärktes Absinken der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung, beim Menschen nach Alkoholzufuhr dagegen ein Ansteigen des Serotoninspiegels im Blut und der Metaboliten im Harn, was im Rahmen der DAR (vermutlich wegen geringerer Alkoholwirkung) allerdings nicht zu verifizieren war.

Geht man davon aus, daß Serotonin beim Menschen als wesentlicher Mediator der DAR nicht infrage kommt, so erscheint die Untersuchung einer Mediatorrolle des *Histamins* umso bedeutungsvoller. Daß eine Wechselwirkung zwischen Alkohol und Histaminmetabolismus wahrscheinlich ist, zeigten schon die Rattenversuche von Saint-Blanquat und Derache [32]. Die Autoren fanden bei chronischer Alkoholgabe ab dem 12. Tag eine vermehrte Histaminausscheidung im Urin. Auch die Versuche von Heide und Peters [16] machen deutlich, daß Alkohol auf den Histaminstoffwechsel der Ratte einen beträchtlichen Einfluß ausübt. Die Autoren fanden in den von ihnen untersuchten Organen zum Teil beträchtliche Histaminvermehrungen. Troquet und Lecomte [37, 38] fanden bei einigen Probanden, die auf Alkohol mit typischem Flush reagierten, erhöhte Histaminspiegel im Blut und im Tierversuch Histaminfreisetzung durch Acetaldehyd. Towne und Truitt [36, 39] meinen, daß auch außerhalb der DAR, besonders bei längerem und höher dosiertem Trinken, Acetaldehyd als Mediator von Aminfreisetzungen infrage komme und zudem als unspezifischer MAO-Hemmer eine Rolle spielt.

Die zuerst von Hald u. Jacobsen [15] beschriebene Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Umkreis der DAR wurde inzwischen von vielen Untersuchern bestätigt; eine ausführliche neuere Untersuchung der Kinetik von Acetaldehydbildung u. -Spaltung im Blut findet sich bei Fischer [12]. Majchrowicz und Mendelson [23] zeigten, daß auch bei hohen Blutalkoholspiegeln über längere Zeit keine signifikant höheren Acetaldehydspiegel nachweisbar werden.

Berg und Mitarbeiter fanden nach Alkoholvergiftungen erhöhte Histaminwerte im Serum. Im klinischen Versuch ergab sich im Harn eine hochsignifikante Vermehrung der Histaminmetaboliten nach Ablauf der DAR, während die 1,4-Methylimidazolessigsäure-Ausscheidung nach Alkohol allein eher vermindert erschien, was an einen

Parallelmechanismus zu der Änderung des Stoffwechselweges bei der Catecholaminmetabolisierung unter Alkoholeinfluß denken läßt.

Nachdem wir im Rahmen unserer agonochemischen Untersuchungen die Beteiligung des Lungenmastzellspeichers an finalen Änderungen der Blutspiegel kreislaufaktiver Wirkstoffe, z. B. bei der Verblutung, kennengelernt hatten [5], lag es nahe, dieses System auch im Bezug auf Alkoholwirkung und DAR zu untersuchen. Da einerseits selektive und nicht-selektive Histaminliberatoren unterschieden werden müssen [19], andererseits Histaminfreisetzung auch unabhängig von der Mastzelldegranulierung vorkommen soll [20], schien es notwendig, den Mastzell- und Histamingehalt der Lunge nebeneinander zu untersuchen.

Material und Methodik

Weibliche und männliche Meerschweinchen (Pirbright White W 58) im Gewicht von knapp 400 g erhielten drei mal im Abstand von 24 Stunden oral Disulfiram- bzw. Kontrollsuspension (Tween 80, 3%ig, 2 ml/kg; Disulfiram: 300 mg/kg) unter Äthernarkose mittels Schlundsonde. Zwei Stunden nach der letzten Kontroll- bzw. Disulfiram-Verabreichung erfolgte die abschließende Kontroll- bzw. Alkoholfütterung (1, 2 oder 4 g Äthanol/kg) wiederum in Äthernarkose mittels Schlundsonde. Die Äthanoldosis pro kg war in 15 ml Wasser gelöst. So ergaben sich acht Versuchsgruppen zu je fünf Tieren, von denen vier Gruppen mit und vier Gruppen ohne Disulfiram vorbehandelt worden waren. Die Weiterbehandlung erfolgte dann entweder mit Wasser oder mit Äthanol. 60 min. nach der abschließenden Hauptfütterung wurden die Tiere mit einer Überdosis Halothan getötet.

Sofort nach dem Herzstillstand wurden den Tieren die Lungen entnommen und die für die histologische Untersuchung bestimmten Teile aus Ober-, Mittel- und Untergeschoß in 4%iger Bleiacetatlösung fixiert. Die Paraffinschnitte (5μ) wurden 60 min. mit 0,1 %iger wässriger Toluidinblaulösung gefärbt und die Mastzellen an je drei Schnitten des gleichen Objekts, insgesamt an dreißig Flächen von je $0,01 \text{ cm}^2$ im Okularmikrometerfeld bei 125facher Vergrößerung aufgesucht. Gezählt wurden grundsätzlich alle Zellen, auch die, bei denen trotz Degranulierung und verschiedengradiger Granulolyse die typische metachromatische Verfärbung an zirkumskripter Stelle bei der Arbeitsvergrößerung noch erkennbar war. Nach der Mittelwertbildung wurde die Zahl der Mastzellen pro cm^2 errechnet.

Die für die histologische Untersuchung nicht verwendeten Lungenteile wurden in 0,4 %iger Perchlorsäure homogenisiert und filtriert. Der Histamingehalt wurde nach der von Shore et al. [33] beschriebenen Methode bestimmt. Alle Ergebnisse werden ausgedrückt als μg Histaminbase pro g Lungenfeuchtgewicht. Die Blutalkoholkonzentration wurde gaschromatographisch bestimmt. Die wiederholten Äthernarkosen zusammen mit der Kontrollfütterung verursachten bei den Tieren einen Gewichtsstillstand. Die zusätzliche Disulfiram-Dosis bewirkte einen heftigen Gewichtsverlust im Verlauf der Vorbehandlung.

Bei den abschließend mit Alkohol gefütterten Tieren zeigte sich der erste Wirkungseintritt der DAR im Mittel nach etwa fünf Minuten in Form einer allgemeinen motorischen Unruhe, Augenblinzeln, Schnäuzen und zunehmenden motorischen Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen. Während nach höherer Alkoholdosisierung (2 bzw. 4 g Äthanol/kg) sowohl die mit Disulfiram vorbehandelten als auch die Kontrolltiere bereits nach 10 bis 15 min. in ein bis zur Tötung anhaltendes Coma mit Areflexie und Flachatmung fielen, waren bei den übrigen Disulfiram-Tieren nach etwa 10 min. zunehmend eine Steigerung der Atemfrequenz, ataktische Störungen sowie tonisch-klonische Krämpfe zu beobachten; hierbei war die Gesamtsymptomatik wesentlich ausgeprägter als bei den nur alkoholisierten Tieren.

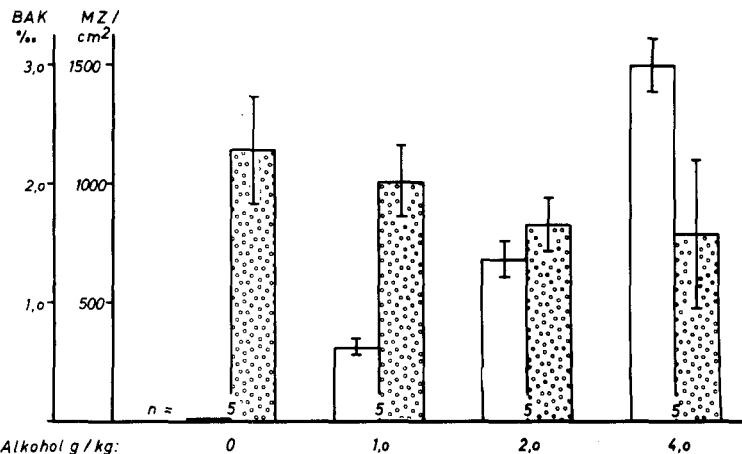


Abb. 1. Mastzelldichte (MZ)/cm² [■■■■■] und Blutalkoholkonzentration (BAK) [□] bei den Kontrolltieren ($\bar{x} \pm s\bar{x}$). Gegenläufige Korrelation $r = -0,885$

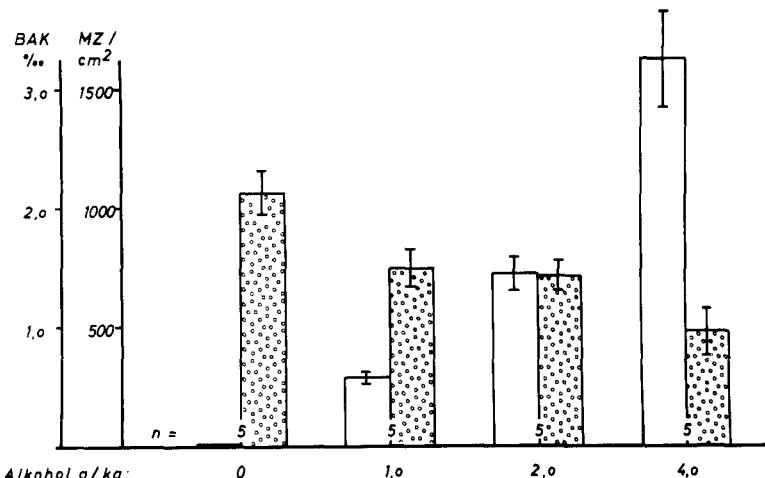


Abb. 2. Mastzelldichte (MZ)/cm² [■■■■■] und Blutalkoholkonzentration (BAK) [□] bei den Disulfiram-behandelten Tieren ($\bar{x} \pm s\bar{x}$). Gegenläufige Korrelation $r = -0,919$

Ergebnisse

1. Verhalten der Mastzellzahl unter Alkohol und Disulfiram-Alkohol

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, lag der unter unseren Bedingungen gewonnene Ausgangswert für die Mastzelldichte im Mittel bei 1150/cm². Als Hauptergebnis ist aus Abb. 1 zu entnehmen, daß mit steigender Alkoholdosis eine schrittweise Abnahme der Anzahl der Mastzellen einhergeht. Diese negative Abhängigkeit zwischen Mastzellzahl und Alkoholdosis drückt sich aus in einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,910$, zwischen Mastzellzahl und Blutalkoholkonzentration besteht ein r von $-0,885$.

Nach Vorbehandlung mit Disulfiram (Abb. 2) fand sich mit steigender Alkoholisie-

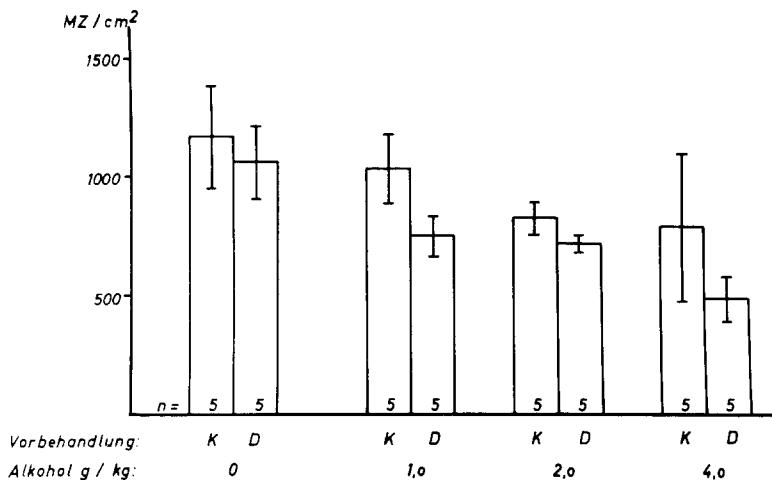


Abb. 3. Mastzelldichte (MZ)/cm² der Kontrolltiere (K) und der Disulfiram-vorbehandelten Tiere (D) ($\bar{x} \pm s_x$): positive Korrelation $r = 0,685$

rung der Tiere ein stufenweiser noch stärkerer Schwund der Mastzellen. Entsprechend ergab die Korrelationsanalyse eine negative Abhängigkeit zwischen Alkoholdosis bzw. Blutalkoholkonzentration und Mastzellzahl; $r = -0,947$ bzw. $0,919$.

Bei steigender Alkoholdosis liegt die Mastzelldichte der Disulfiram-vorbehandelten Tiere ständig unter der der mit Alkohol allein behandelten Tiere (Abb. 3). Hierfür errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von $r = +0,685$. Mit welchem Anteil die Disulfiram-Alkohol-Reaktion an dem zusätzlichen Mastzellschwund beteiligt ist, lässt sich aus den in Abb. 3 dokumentierten Ergebnissen nur vermuten, da auch in der Versuchsanordnung ohne Alkohlgabe durch Disulfiram bereits ein geringer Mastzellverlust zu verzeichnen ist (Säulenpaar 0).

2. Verhalten des Lungenhistamins unter Alkohol und Disulfiram-Alkohol

Bei den nicht mit Disulfiram vorbehandelten Tieren ergab die Bestimmung des Lungenhistamins (Tab. 1), daß zwischen applizierter Alkoholdosis bzw. Blutalkoholkonzentration auf der einen Seite und Lungenhistamingehalt andererseits eine negative Abhängigkeit besteht. Die Korrelationskoeffizienten lagen bei $r = -0,950$ bzw. $-0,933$. Damit ist für nicht mit Disulfiram behandelte Tiere das zuvor beschriebene Ergebnis über den Zusammenhang zwischen Alkohol und Mastzelldichte auch für den Zusammenhang zwischen Alkohol und Lungenhistamingehalt bestätigt. Dagegen war dieser Zusammenhang bei den Disulfiram-Tieren nicht nachweisbar. Die Lungenhistamingehalte ließen keine einheitliche Tendenz erkennen, entsprechend zeigten die Korrelationskoeffizienten zwischen Alkoholdosis bzw. Blutalkoholkonzentration einerseits und Lungenhistamingehalt andererseits ein r von $-0,367$ bzw. $-0,397$.

Damit scheint ein weiterer Hinweis gegeben, daß Disulfiram bzw. die DAR neben einem Mastzellschwund auch in den Histaminstoffwechsel der Meerschweinchenlunge eingreift und wohl zu einer Verminderung der Histaminvorräte führt. Der Korrelationskoeffizient zwischen Histamingehalt und Mastzellzahl betrug bei den nicht mit

Tabelle 1. Lungenhistamingehalt $\mu\text{g/g}$

Vorbehandlung			
ohne Disulfiram		mit Disulfiram	
<u>Alkohol g/kg:</u>	<u>0</u> $\pm 4,0$	<u>16,3</u> $\pm 3,0$	\bar{x} $s\bar{x}$
<u>1,0</u>	<u>23,4</u> $\pm 2,6$	<u>22,4</u> $\pm 4,7$	\bar{x} $s\bar{x}$
<u>2,0</u>	<u>21,8</u> $\pm 4,3$	<u>13,3</u> $\pm 2,6$	\bar{x} $s\bar{x}$
<u>4,0</u>	<u>17,1</u> $\pm 3,7$	<u>15,4</u> $\pm 1,2$	\bar{x} $s\bar{x}$

Disulfiram behandelten Tieren 0,723, woraus sich schließen läßt, daß der Histamingehalt pro Mastzelle annähernd gleich geblieben ist. Nicht so bei den Disulfiram-behandelten Tieren. Hier betrug der Korrelationskoeffizient nur 0,118, d. h. beide Parameter haben sich unabhängig voneinander verhalten. Daraus folgt wiederum, daß Disulfiram bzw. die DAR im Histaminstoffwechsel der Meerschweinchenlunge doch recht beträchtliche Veränderungen bewirkt haben, so daß von einem konstanten Verhältnis Histamin pro Mastzelle unter Disulfiram sicher nicht mehr gesprochen werden kann.

Diskussion

Beim Menschen und beim Meerschweinchen stellt Histamin die wichtigste Überträgersubstanz akut entzündlicher Reaktionen incl. des Schocks dar. Mit Ausnahme des Magen-Darmkanals zeigen alle Gewebe eine enge Korrelation zwischen Mastzellzahl und Histamingehalt. Unterschieden wird heute eine „spezifische“, biologische Histaminfreisetzung in Form der Degranulierung nach Einwirkung der „klassischen“ mastzellerschöpfenden Substanzen wie Compound 48/80 oder Polymyxin B etc., und die „unspezifische“, zytotoxische in Form der Mastzelldisruption, z. B. nach Auslösung zytotoxischer Reaktionen, Einwirkung hochmolekularer Substanzen wie Dextran und von physikalischen Traumen verschiedener Art. Unter den Pharmaka mit anaphylaktoiden Eigenschaften und den Stoffwechselstörungen, die für die Auslösung von Schockfragmenten und Mastzelldegranulierung infrage kommen, wurden Alkohol und die DAR bisher nicht erwähnt; Raab [29] meint aber, daß noch viele (bisher nicht bekannte) Arzneimittelnebenwirkungen nur über den Mechanismus der Mastzellerschöpfung verständlich würden. Unsere Zahlen für die mittlere Mastzelldichte in der Lunge un behandelter Meerschweinchen differieren von den Befunden anderer Autoren nicht unerheblich. So fanden Berg et al. [5] $2710/\text{cm}^2$, Mota und Vugman [25] $1870/\text{cm}^2$, während der diesmal gefundene Ausgangswert für die Mastzelldichte im Mittel $1150/\text{cm}^2$ betrug. Eine Erklärung hierfür könnte im unterschiedlichen Tiermaterial gegeben sein; wir möchten aber eher annehmen, daß die in unserer Versuchsanordnung durchgeführte Vorbehandlung einen wesentlichen Einfluß auf die Mastzellzahl

ausübt. Bekanntermaßen reagieren die Mastzellen der Meerschweinchenlunge auf äußere Einflüsse sehr rasch mit Degranulierung [5], so daß man davon ausgehen muß, daß die häufigen Äthernarkosen und der mit den Schlundsondenfütterungen verbundene Stress zu einer Reduktion der Mastzellzahl geführt hatten. Der mittlere Lungenhistamingehalt unserer Kontrolltiere ($\bar{x} = 22,7 \mu\text{g/g}$) entspricht dem Normalwert von ca. $21,8 \mu\text{g/g}$ [13].

Das wohl interessanteste Ergebnis ist die schrittweise Degranulierung der Mastzellen in der Meerschweinchenlunge bei steigender Alkoholisierung der Tiere. Parallel hierzu wurde auch eine geringfügige Verminderung des Lungenhistamingehaltes beobachtet. Damit ist nachgewiesen, daß es beim Meerschweinchen unter Äthanol dosisabhängig zu einem Mastzellschwund in der Lunge verbunden mit einer Histaminmobilisierung kommt. Ähnliche Befunde sind aus der Literatur nicht bekannt. Allenfalls könnte man auf die Arbeit von Heide und Peters [16] verweisen, die an der Ratte unter Alkohol Histaminvermehrungen in Gehirn, Herz, Skelettmuskel und Niere fanden, wobei der Ort der Histaminfreisetzung allerdings offenblieb. Ein weiterer Hinweis auf Histaminmobilisierung durch Alkohol ergibt sich aus der Arbeit von Berg et al. [3]. Die Autoren fanden nach tödlicher Alkoholvergiftung beim Menschen signifikant erhöhte Histamin-Blutspiegel. Auch hier blieb der Ort der Histaminfreisetzung bzw. -bildung unklar. In-vitro-Befunde zu dem Thema Histaminliberierung durch Alkohol sind widersprüchlich. Während May et al. [24] an isolierten menschlichen Leukozyten eine Hemmung der Histaminfreisetzung durch 5×10^{-2} bis $2 \times 10^{-1} \text{ M}$ Äthanol fanden, berichten Bray und van Arsdale [6] über eine vollständige Histaminentspeicherung an isolierten Ratten-Peritonealmastzellen durch 35 %igen Alkohol.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, daß bei den mit Disulfiram vorbehandelten Tieren ein Mastzellschwund zu beobachten ist, der über den Alkohol-bedingten Verlust hinausgeht. Dabei läßt sich nur schwer abschätzen, ob dieser Mastzellschwund bereits der Disulfiram-Verabreichung zuzuschreiben ist oder erst durch die DAR ausgelöst wurde. Da ein geringfügiger Verlust auch bei den nicht alkoholisierten Disulfiram-Tieren (Abb. 3, 1. Säulenpaar) zu vermerken war, könnte ein Teil des beobachteten Effektes bereits auf die Disulfiram-Applikation zurückzuführen sein. Eine genaue Abgrenzung jedenfalls ist nicht möglich. Der eben beschriebene, zusätzliche Mastzellschwund spiegelt sich allerdings nicht im Lungenhistamingehalt wieder. Sieht man von dem unveränderten Wert bei der Alkoholdosierung 1g/kg ab, für den wir keine Erklärung haben, so zeigen die anderen Histaminwerte, daß eine Histaminfreisetzung zwar stattgefunden hat; da aber auch die Disulfiram-Wirkung ohne Alkoholisierung der Tiere bereits einen erniedrigten Histamingehalt zeigte, muß wiederum festgestellt werden, daß eine Differenzierung zwischen den Auswirkungen einer alleinigen Disulfiram-Applikation und den Folgen einer DAR nicht exakt vorgenommen werden kann. Ein weiterer Hinweis darauf, daß Disulfiram bzw. die DAR in den Histaminstoffwechsel der Meerschweinchenlungen eingreift, ergibt sich aus der verminderten Korrelation zwischen Histamingehalt und Mastzellzahl. Da nicht mehr alle Mastzellen den gleichen Histaminanteil enthalten, müssen wohl Freisetzungsreaktionen stattgefunden haben.

Ein Vergleich zwischen der Versuchsreihe mit alleiniger Alkoholisierung und der Disulfiram-Alkohol-Reihe zeigt allerdings, daß der Histaminschwund bei den mit Disulfiram vorbehandelten Tieren bzw. im Verlauf der DAR ausgeprägter ist als nach

alleiniger Alkoholgabe. Das stimmt überein mit eigenen Befunden [4], die bei relativ niedriger Alkoholisierung (0,16 bis 0,7 %) am Menschen nach Auslösung der DAR eine Vermehrung des Histaminhauptmetaboliten (1,4-MIES) im Harn ausweisen. Wir sahen darin einen Hinweis auf eine Beteiligung des Histamins an der DAR.

Die Befunde der hier vorgelegten Arbeit legen den Schluß nahe, daß als Quelle der Histaminfreisetzung nach Alkoholzufuhr und besonders im Verlauf der DAR in erster Linie der Mastzellspeicher der Lunge infrage kommt. Nach diesem und anderen Befunden ist es wohl nicht unberechtigt, auch beim Menschen Intoleranzerscheinungen nach Alkoholgenuss wenigstens teilweise auf die Freisetzung von Histamin aus dem Mastzellspeicher der Lunge zurückzuführen.

Literatur

1. Abelin, I., Herren, Ch., Berli, W.: Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin- und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus. *Helv. Med. Acta* 25, 591–600 (1958)
2. Anton, A. H.: Ethanol and urinary catecholamines in man. *Clin. Pharm. Ther.* 6, 462–469 (1965)
3. Berg, S., Ditt J.: Der Histamingehalt des Leichenblutes bei gewaltsgemachten Todesarten. *Zacchia (Rom)* 44, 569–586 (1969)
4. Berg, S., Ditt J., Koszinowski, U., Leonhardt, F.: Alkohol und Aminstoffwechsel. *Blutalkohol* 7, 161–174 (1970)
5. Berg, S., Friedberg, K. D., Garbe, G.: Histaminspiegel und Lungenmastzellen bei Tod durch Verblutung. *Z. Rechtsmedizin* 74, 245–251 (1974)
6. Bray, R. E., Van Arsdel, P. P.: In vitro histamine release from rat mast cells by chemical and physical agents. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 106, 255–259 (1961)
7. Davis, V. E., Brown, H., Huff, J. A., Cashaw, J. L.: The alteration of serotonin metabolism to 5-hydroxytryptophol by ethanol ingestion in man. *J. Lab. Clin. Med.* 69, 116–131 (1967)
8. Davis, V. E., Cashaw, J. L., Huff, J. A., Brown, H., Nicholas, N. L.: Alteration of endogenous catecholamine metabolism by ethanol ingestion. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 125, 1140–1143 (1967)
9. Feldberg, W. S., Smith, A. N.: Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharm.* 8, 406–411 (1953)
10. Feldstein, A., Hoagland, H., Freeman, H., Williamson, O.: The effect of ethanol ingestion on serotonin- $\text{c}14$ metabolism in man. *Life Sci.* 6, 53–61 (1967)
11. Feldstein, A., Hoagland, H., Wong, K., Freeman, H.: Biogenic amines, biogenic aldehydes and alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol* 25, 218–225 (1964)
12. Fischer, G.: Untersuchungen über Bildung, Verteilung und Abbau von Acetaldehyd im Blut im Rahmen des Äthanolstoffwechsels. In: *Diss. Med. Göttingen* 1976
13. Garbe, G., Friedberg, K. D.: Properties of the histamine stores affected in the anaphylactic and anaphylatoxin shock of the guinea pig. I. Effect of pretreatment with anaphylatoxin II. Effect of pretreatment with antigen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.* 273, 401–413, 414–421 (1972)
14. Girard, J. P.: Action de l'alcool éthylique sur le métabolisme de la sérotonine. *Med. exp.* 7, 287–295 (1962)
15. Hald, J., Jacobsen, E.: The formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of antabuse (tetraethylthiuramdisulfide) and alcohol. *Acta Pharm.* 4, 305–310 (1948)
16. Heide, K. G., Peters, K.: Serotonin- und Histamingehalt verschiedener Rattenorgane nach Stress-Situationen und Alkoholbelastung. *Beitr. gerichtl. Med.* 27, 303–307 (1970)
17. Jofre de Breyer, I. J., Soehring, K.: Wirkungen verschiedener Alkohole auf die oxidative Desaminierung durch Leberschnitte. *Arzneim. Forsch.* 18, 740–742 (1968)
18. Jofre de Breyer, I. J., Soehring, K.: Wechselwirkungen zwischen Äthanol u. 5-Hydroxyindol-essigsäure. *Arzneim. Forsch.* 19, 1762 (1969)
19. Johnson, A. R., Moran, N. C.: Release of histamine from rat mast cells: a comparison of the effects of 48/80 and two antigen-antibody systems. *Fed. Proc.* 28, 1716–1720 (1969)

20. Lagunoff, D.: The mechanism of histamine release from mast cells, *Biochem. Pharm.* **21**, 1889–1896 (1972)
21. Lathi, R.A.: Alcohol, aldehydes and biogenic amines. In: Majchrowicz, E. (ed.) *Biochemical pharmacology of ethanol*: pp. 239–253 Plenum Press, New York: 1975
22. Majchrowicz, E.: Metabolic correlates of ethanol, acetaldehyde, acetate and methanol in humans and animals. In: Majchrowicz, E. (ed.), *Biochemical pharmacology of ethanol*: pp. 111–140, New York: Plenum Press 1975
23. Majchrowicz, E., Mendelson, J.H.: Blood concentrations of acetaldehyde and ethanol in chronic alcoholics. *Science* **168**, 1100–1102 (1970)
24. May, C.D., Levine, B.B., Weissmann, G.: Effects of compounds which inhibit antigenic release of histamine and phagocytic release of lysosomal enzyme on glucose utilization by leukocytes in humans. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **133**, 758–763 (1970)
25. Mota, I., Vugman, I.: Effects of anaphylactic shock and compound 48/80 on the mast cells of the guinea pig lung. *Nature (Lond.)* **177**, 427–429 (1956)
26. Murphy, G.E., Guze, S.B., King, L.J.: Urinary excretions of 5-hydroxyindole acetic acid in chronic alcoholism. *J. Amer. Med. Ass.* **182**, 565–560 (1962)
27. Ogata, M., Mendelson, J.H., Mello, N.K., Majchrowicz, E.: Adrenal function and alcoholism. II. Catecholamines. *Psychosom. Med.* **33**, 159–180 (1971)
28. Olson, R.E., Gursey, D., Vester, J.W.: Evidence for defect in tryptophan metabolism in chronic alcoholism. *New Engl. J. Med.* **263**, 1169–1174 (1960)
29. Perman, E.S.: Studies on Antabuse-alcohol-reaction in rabbits. *Acta physiol. scand.* **55**, Suppl. 190 (1962)
30. Raab, W.: *Klinische Biochemie des Schocks*. Stuttgart: G. Fischer 1975
31. Rosenfeld, G.: Inhibitory influence of ethanol on serotonin metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol.* **103**, 144–149 (1960)
32. Saint-Blanquat de, G., Derache, R.: Elimination urinaire de l'histamine chez le rat au cours d'une intoxication sub-chronique par l'éthanol. *C.R. Soc. Biol.* **161**, 2294–2296 (1967)
33. Shore, P.A., Burkhalter, A., Cohn, V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharm. exp. Ther.* **127**, 182–186 (1959)
34. Smith, A.A.: Interaction of biogenic amines with ethanol. In: Maickel, R.P. (ed.), *Biochemical factors in alcoholism*. pp. 265–275, Oxford: Pergamon Press 1967
35. Smith, A.A., Gitlow, S.: Effect of disulfiram and ethanol on the catabolism of norepinephrine in man. In: Maickel, R.P. (ed.), *Biochemical factors in alcoholism*. Oxford: Pergamon Press 1967
36. Towne, J.C.: Effect of ethanol and acetaldehyde on liver and brain monoamine oxidase. *Nature (Lond.)* **201**, 709–710 (1964)
37. Troquet, J., Lecomte, J.: Le disulfiram est il libérateur de l'histamine endogène? *Science (Paris)* **85**, 1605 (1958)
38. Troquet, J., Lecomte, J.: Sur la nature histaminique des accidents dus au disulfiram. *Rev. belg. Path.* **27**, 180–188 (1960)
39. Truitt, E.B., Duritz, G.: The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. In: Maickel, R.P. (ed.), *Biochemical factors in alcoholism*. pp. 61–69, Oxford: Pergamon Press 1967

Eingegangen am 12. August 1976